Fetale Echokardiographie zur Prädiktion des Postnatalen Outcomes bei Grenzwertig Kleinem Linken Ventrikel

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

vorgelegt von Bischofsberger, Lucy Ann
aus Marburg

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für pränatale Medizin und fetale Therapie

der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Gutachter: Prof. Dr. Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. Akintürk

Tag der Disputation: 18.10.2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Das Hypoplastische Linksherz 4

1.1.1 Definition 4

1.1.2 Borderline Linker Ventrikel 7

1.1.3 Diagnostik 9

1.1.4 Therapie 12

1.1.5 Palliation nach Norwood 12

1.1.6 Hybrid-Verfahren 14

1.1.7 Alternativen 15

1.1.8 Pränatale Strategien 15

1.1.9 Outcome 17

2 Fragestellung 20

3 Material und Methoden 21

3.1 Erfassung des Studienkollektivs 22

3.2 Datenerhebung 25

3.3 Statistische Analyse 30

4 Ergebnisse 31

4.1 BVR versus SVP 33

4.2 BVR versus KI 39

5 Diskussion 43

5.1 Limitationen der Studie 51

5.2 Schlussfolgerung 52

6 Zusammenfassung 53

7 Summary 54

8 Abkürzungsverzeichnis 55

9 Abbildungsverzeichnis 56
10 Tabellenverzeichnis 57
11 Literaturverzeichnis 58
12 Publikationsverzeichnis 72
12.1 Präsentationen 72
12.2 Kongressbänder 72
12.3 Publikationen 72
13 Erklärung zur Dissertation 73
14 Danksagung 74

1 Einleitung

Das Spektrum des hypoplastischen Linksherz (HLH) reicht von Formen wie dem borderline linken Ventrikel (bLV), oder auch hypoplastischem Linksherzkomplex (HLHC) genannt, bei dem ein Überleben oft nach mehrfacher operativer Korrektur bzw. interventionellen Verfahren mit folgendem Zweikammersystem möglich sein kann, bis hin zu einem linken Ventrikel (LV), der die systemische Versorgung des Kreislaufs nicht gewährleisten kann. Ohne postnatale mehrschrittige operative Versorgung im Sinne eines Einkammerkreislaufs ist diese Entität bereits in den ersten Lebenstagen letal (Norwood et al. 1980; Tchervenkov et al. 2006).

Die pränatale Ultraschalldiagnostik trägt nicht nur zur Herzfehlerklassifikation bei, sondern kann auch die perinatale, kinderkardiologische und herzchirurgische Beratung der Eltern sowie die Geburts- und Therapieplanung unterstützen. Insbesondere die nachgeburtliche Entscheidungsfindung im Falle eines HLH bzw. bLV, bei der die biventrikuläre Korrektur (biventricular repair; BVR) auf Grund von besseren Langzeitergebnissen im Gegensatz zu einer univentrikulären Palliation (single ventricle palliation; SVP) bevorzugt wird, könnte mit Hilfe von echokardiographischen Scoringsystemen unterstützt werden.

Angeborene Herzfehler gehören mit ca. 9 von 1000 Lebendgeburten zu den häufigsten kongenitalen strukturellen Anomalien des Kindes (van der Linde et al. 2011). Anteilig sind 60% der angeborenen Herzfehler als einfache, 28% als mittelschwere und 12% als komplexe Fehlbildungen klassifiziert (Lindinger et al. 2010).

Eine gängige Systematik der angeborenen Herzfehlbildungen postpartal lautet wie folgt:

1. Angeborene Herzfehlbildung ohne Kurzschlussverbindung zwischen Körper- und Lungen-Kreislauf und damit ohne Vermischung von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut (also ohne Shunt)

2. Angeborene Herzfehbildung mit Rückstrom von sauerstoffreichem Blut aus dem linken in das rechte Herz (Links-Rechts-Shunt)

3. Angeborene Herzfehlbildung, bei der sauerstoffarmes Blut aus dem rechten in das linke Herz gelangt (Rechts-Links-Shunt); die Lunge wird damit schlecht durchblutet und der Körper nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt (Zyanose)

Im Fetalkreislauf wird Blut, das in die rechte Seite des Herzens eintritt, bereits über die Plazenta mit Sauerstoff angereichert. Da die Lunge nicht belüftet ist, muss nur eine geringe Menge Blut durch die Lungenarterie fließen. Das meiste Blut von der rechten Seite des Herzens umgeht die Lunge durch Kurzschlussverbindungen, den sogenannten Shunts. Dies sind neben dem Ductus venosus, als Shuntverbindung zwischen der Umbilikalvene und dem rechten Vorhof (RA), das Foramen ovale (FO) zwischen linkem und rechtem Vorhof und der Ductus arteriosus Botalli (DA) zwischen Truncus pulmonalis und der deszendierenden thorakalen Aorta. Normalerweise schließen sich diese beiden Strukturen funktionell sehr rasch nach der Geburt, der DA innerhalb von bis zu 72 Stunden, das FO innerhalb der ersten zwei Lebenswochen. Nach dem ersten Atemzug kommt es zu grundlegenden Veränderungen in diesem System mit einer Zunahme des pulmonalen Blutfluss und zum funktionellen Verschluss des FO (Baffa 2018; Dittrich et al. 2019; Herberg 2020).

Bei den sogenannten azyanotischen Herzfehlbildungen können solche mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene oder im Bereich der großen Gefäße von obstruktiven Läsionen unterschieden werden. Bei Vorliegen eines Links-Rechts Shunts auf Vorhofebene oder im Bereich der großen Gefäße gelangt oxygeniertes Blut vom linken Herzen (linker Vorhof oder Ventrikel) oder von der Aorta in das rechte Herz (rechter Vorhof oder Ventrikel). Der Vorhofseptumdefekt (ASD), der Ventrikelseptumdefekt (VSD) und der persistierende DA werden zu dieser Gruppe gezählt. Bei den obstruktiven Herzfehlbildungen ist der Blutfluss behindert und verursacht einen Druckgradienten entlang der Obstruktion. Hierzu werden die Pulmonalklappenstenose, die Aortenklappenstenose (AS), die Aortenisthmusstenose (CoA) und das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gezählt.
Davon unterschieden werden zyanotische, in der Regel komplexe, Herzfehler, bei denen unterschiedliche Mengen an nicht oxygeniertem Blut zum linken Herz geshuntet werden und somit die systemische Sauerstoffsättigung vermindert wird. Abhängig von der Anomalie kann der pulmonale Blutfluss reduziert, normal oder erhöht sein, was zu einer Zyanose mit unterschiedlichem Schweregrad führt (Baffa 2018; Dittrich et al. 2019). Zyanotische Herzfehlbildungen stellen mit die häufigste kardiogene Todesursache bei Neugeborenen dar (Liu et al. 2019; Abu-Harb et al. 1994). Zu Letzteren gehören u.a. neben der Transposition großer Arterien (TGA) die Fallot-Tetralogie (Lindinger et al. 2010; Kramer 2013). Zur Übersicht ist die Klassifikation angeborener Herzfehler mit Beispielen in Tabelle 1 dargestellt.

Klassifikation		**Beispiele**
zyanotisch		Fallot-Tetralogie Transposition Großer Arterien Trikuspidalklappenatresie Pulmonalklappenatresie Persistierender Truncus arteriosus Vollständige Anomalie des Pulmonalvenenrückflusses
azyanotisch	Links-Rechts-Shunt	Ventrikelseptumdefekt Vorhofseptumdefekt Persistierender Ductus arteriosus Botalli Atrioventrikulärer Kanal
	obstruktiv	Pulmonalklappenstenose Aortenklappenstenose Aortale Coarktation Hypoplastisches Linksherzsyndrom (oft milde Zyanose)

Tabelle 1 Klassifikation angeborener Herzfehler

1.1 Das Hypoplastische Linksherz

1.1.1 Definition

Das HLH zählt mit einer Prävalenz von 0,16-0,19 pro 1000 Lebendgeburten zu den häufigsten angeborenen Herzfehlbildungen mit einem Anteil an ebendiesen von 2,2-2,9%. (Liu et al. 2019).

Eine „Hypoplasie“ beschreibt die Unterentwicklung eines Organs oder Gewebes, welches meist in einer Fehlfunktion resultiert. Bezogen auf das linke Herz kann dies bedeuten, dass dieses funktionell oder anatomisch nicht in der Lage ist, die systemische Perfusion zu gewährleisten. Das HLH zählt zu den komplexen Herzfehlern, welche mehrere Fehlbildungen in sich vereinen. Zu den Strukturen der linken Herzhälfte, die betroffen sein können, zählen der LV, der linke Vorhof (LA), die Mitralklappe (MV), die Aortenklappe (AV) sowie der Aortenbogen und die Aorta ascendens (AAo). Da die Hypoplasie in unterschiedlichem Maße ausgeprägt sein kann, werden Untergruppen, die in die Diagnose fallen, definiert (Axt-Fliedner et al. 2012; Corno 2005; Hickey et al. 2012; Noonan und Nadas 1958).

Der von Noonan und Nadas (1958) geprägte Begriff des „Hypoplastischen Linksherz Syndroms“ wird seit 2005 von der International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database als Synonym für das „Hypoplastische Linksherz“ (HLH) akzeptiert und definiert als

- Mitralklappenatresie/-hypoplasie/-stenose (MA/MS) oder
- Aortenklappenatresie/-hypoplasie/-stenose (AA/AS) und
- Hypoplasie des LV und
- Hypoplasie der AAo und /oder des Aortenbogens

Das HLH beschreibt eine ausgeprägte Hypoplasie, bei der der LV sehr klein, rund und kugelig oder sogar fehlend sein kann. Eine mildere Form der Ausprägung des HLH mit grenzwertig kleinem LV ohne AA oder MA sowie antegradem Fluss in der AAo wird als bLV oder HLHC bezeichnet (Tchervenkov et al. 2006; Corno 2005). Im Folgenden wird der Begriff bLV weiterhin für diese Entität verwendet. In Abbildung 1 werden die unterschiedlichen Formen der Ausprägung des HLH schematisch dargestellt.

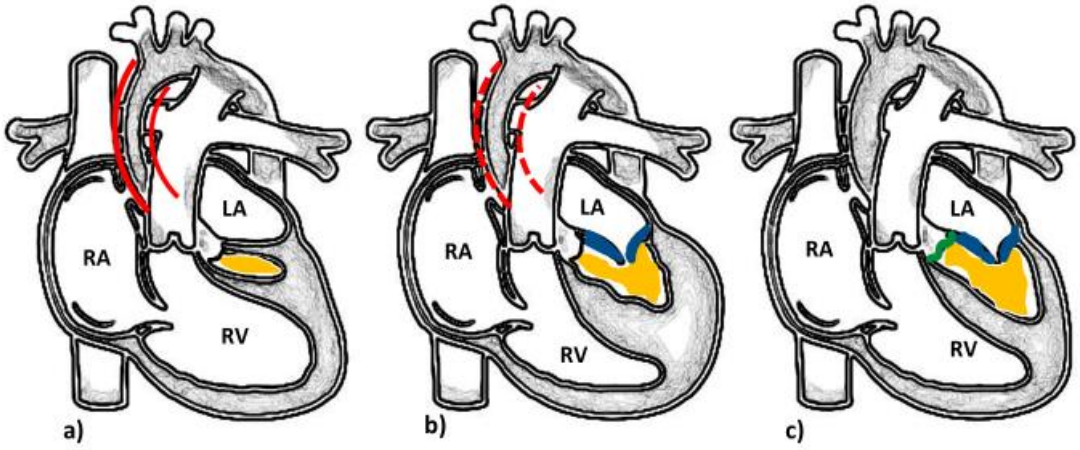


Abbildung 1 Ausprägung des HLH nach Schweregrad

a) *Ausgeprägte linksventrikuläre Hypoplasie, Aortenklappenatresie, Mitralklappenatresie, deutliche Verengung des Ausflusstrakts.*
b) *Linker Ventrikel klein, nicht spitzenbildend, Aortenklappenatresie, Mitralklappenstenose.*
c) *Borderline linker Ventrikel, Aortenklappenstenose, Mitralklappenstenose.*

Rot = Ausflusstrakt/Aortenbogen (durchgezogene Linie=hypoplastisch; gestrichelte Linie=milde hypoplastisch); gelb=linker Ventrikel; blau = Mitralklappenstenose; grün=Aortenklappenstenose; RA=Rechter Vorhof; LA=Linker Vorhof; RV=Rechter Ventrikel

Das HLH ist für bis zu 25% der Todesfälle bei Kindern mit angeborenem Herzfehler in der ersten Lebenswoche verantwortlich. Ohne operative Intervention versterben bis zu 95% der Patienten innerhalb der ersten Lebensmonate (Morris et al. 1990). Im Vergleich zu den Lebendgeborenen ist die Prävalenz bei Feten weitaus höher anzunehmen (Buskens et al. 1997). Die Prävalenz fällt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter aufgrund einer höheren Anzahl an Spontanaborten und Fehlgeburten ab. Es lassen sich keine ethnischen oder geographischen Korrelationen feststellen, allerdings sind männliche Neugeborene mit einem Anteil von 2/3 häufiger betroffen (Lindinger et al. 2010). Der Anteil an Kindern mit extrakardialen Fehlbildungen beträgt bis zu 20% (Lindinger et al. 2010; Axt-Fliedner et. al 2012; Wolter et. al 2016). Etwa 10% der HLH-Patienten weisen zusätzlich eine genetische Veränderung auf. Assoziiert sind das Turner Syndrom, das Noonan-Syndrom, Trisomie 13,18,21, das Holt-Oram-Syndrom, das Jacobsen-Syndrom und die CHARGE Assoziation sowie die Duplikation des kurzen Arms von Chromosom 12. Bei fehlendem Vorliegen einer

chromosomalen Störung versterben die Feten selten intrauterin aufgrund des Herzfehlers (Patel et al. 2010).

Die Genese der Linksherzhypoplasie wird als multifaktoriell beschrieben. Als Ursache wird vor allem eine Verengung des linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakts, bei dem die AV und/oder die AAo betroffen sind, angenommen. Hierzu zählen AS, AA häufig mit Mitralklappendysplasie, Aortenbogenhypoplasie, CoA und die Unterbrechung des Aortenbogens. Durch den verminderten Blutfluss und den geringeren Druckgradienten wird die Entwicklung und das Wachstum der linken Herzhälfte eingeschränkt. Des Weiteren werden primär genetische Ursachen diskutiert (Yagi et al. 2018; Brenner und Kuehl 2011; McBride et al. 2011).

In utero wird die Linksherzhypoplasie insgesamt auf Grund der maternalen Sauerstoffversorgung, hohem Lungenwiderstand sowie Kreislaufkurzschlüssen durch DA und FO relativ gut toleriert. Postpartal ist der LV allerdings nur unzureichend in der Lage das Herzminutenvolumen zu generieren und somit den systemischen Kreislauf aufrechtzuerhalten (Stieh et al. 2006).

Die systemische Perfusion ist postpartal abhängig von einem offenen FO oder ASD und offenem DA und wird von der Funktion der rechten Herzhälfte mitgetragen. Das sauerstoffarme Blut des rechten Herzens wird durch den Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene mit sauerstoffreichem Blut im RA vermischt. Die Durchblutung von Aorta und Koronararterien erfolgt retrograd über den DA über einen Rechts-Links-Shunt. In der Regel liegt ein Situs solitus vor. Die Koronararterien entspringen meist regelrecht aus der hypoplastischen Aortenwurzel (Haas et al. 2013, Thies et al. 2017). Ist das FO restriktiv oder verschlossen, resultiert ein erhöhter Druck im kleinen Kreislauf. Der dadurch bedingte Rückstau in die Lungengefäße führt zu einer arteriellen Hypoxämie, einem Lungenödem und einem Umbau der Gefäßwände. Durch die Verdickung der Gefäßwand kann im Verlauf eine pulmonale Hypertonie mit erhöhtem Gefäßwiderstand entstehen. Zu den postpartalen Frühsymptomen bei physiologischem Verschluss des DA zählt die Tachypnoe bei einem zyanotischen Neugeborenen (Kramer et al. 2006). Die systemische Perfusion ist reduziert, die Durchblutung des Aortenbogens retrograd. Ein charakteristischer Auskultationsbefund besteht nicht. Bei postpartal fallendem pulmonalem Gefäßwiderstand wird zur Blutdruckgegenregulation der Sympathikus aktiviert. Durch periphere Gefäßkonstriktion kommt es zu einer Sauerstoffunterversorgung mit einem Sauerstoffpartialdruck von teilweise <70%, metabolischer Azidose und zum kardiogenen Schock. Die Belastung des RV kann zu einer Trikuspidalinsuffizienz führen. Nur bei bestehendem offenem FO und

konsekutivem Links-Rechts Shunt sowie offenem DA und dem daraus resultierenden Rechts-Links-Shunt ist eine ausreichende Systemperfusion auch nach der Geburt für kurze Zeit gewährleistet. Hypoplastische Linksherzpatienten haben immer eine DA abhängige Systemperfusion. Die ersten Lebenstage können daher bis zum physiologischen Verschluss des DA vorerst unauffällig sein. Ohne Intervention, VSD oder Kollateralkreisläufe versterben die Patienten hierdurch postpartal (Stieh et al. 2006; Kramer et al. 2006, Haas et al. 2013). Assoziierte kardiale Fehlbildungen des HLH sind der VSD, Lungenvenenanomalien, Myokardsinusoide, Myokardfisteln, Koronaranomalien, Trikuspidalanomalien sowie Fehlbildungen der Venae cavae (Baffa et al. 1992). Zu den begleitenden extrakardialen Anomalien zählen gastrointestinale sowie urogenitale Fehlbildungen, wie eine einseitige Nierenagnesie, singuläre Umbilikalarterie, Hexadaktylie und Anomalien des zentralen Nervensystems sowie Mikrozephalus (Jacobs et al. 2008; Axt-Fliedner et al. 2012).

1.1.2 Borderline Linker Ventrikel

Als „borderline Linker Ventrikel" wird eine linke Herzkammer bezeichnet, deren Größe und konsekutiv auch Funktion, zwischen einer normalen linken Herzkammergröße und einer für die Systemperfuson zu kleinen linken Herzkammer liegt. Es existieren heterogene Definitionen in der Literatur wobei Parameter, die für ein HLH sprechen, als Untergrenze der Größen und Größenverhältnisse herangezogen werden (Lofland et al. 2001; Pitkänen et al. 2006; Hickey et al. 2012). Die Einteilung erfolgt mittels morphologischer und physiologischer Variablen, vor allem echokardiographischen Parametern wie Fläche, Verhältnis von Links- und Rechtsherzstrukturen sowie Standardabweichungen gemessen an Z-Scores. In der Literatur unterscheiden sich diese teilweise, insbesondere im Hinblick auf den Zeitraum der Bestimmung als auch auf die einbezogenen Parameter. Des Weiteren sind die Ein-und Ausschlusskriterien der Kohorten sehr inhomogen. Insgesamt existiert jedoch ein Konsens über:

- Z-Score des LV des Längs- und/oder Querdurchmesser zwischen -2 und -4 Standardabweichungen
- antegradem Fluss über AV und MV

(Gardiner et al. 2008; Corno 2005; Tuo et al. 2013; Hickey et al. 2012; Kovalchin et al. 1998; McElhinney et al. 2009; Weber et al. 2013; Tcherenkov et al. 2006).

Die Begriffe HLHC und bLV werden häufig gleichwertig verwendet. Im Folgenden wird die Entität als bLV bezeichnet (Corno 2005).

Auch isolierte ausgeprägte Formen der CoA mit Unterentwicklung des linken Herzens werden zum Spektrum des bLV gezählt. AV und MV sind hierbei ebenfalls kompetent. In einigen Fällen zeigt sich vorgeburtlich bei Vorliegen eines bLV ein unphysiologischer atrialer Links-Rechts-Shunt (Axt-Fliedner 2017; Berg et al. 2018).

Zudem ist bekannt, dass ein Fetus mit bLV sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu einem Fetus mit HLH bei Geburt entwickeln kann (Hornberger et al. 1995). Beispielhaft ist die Entwicklung eines Fetus mit AS im ersten Trimenon zu einem HLH im frühen zweiten Trimenon mit postnatal folgender Norwood-Operation (Axt-Fliedner et. al. 2006).

Zur besseren Entscheidungsfindung wurden verschiedene Modelle und Scoringsysteme entwickelt. Eine besondere Bedeutung haben hierbei echokardiographische Parameter in den Verlaufskontrollen (La Rhodes et al. 1991; Colan et al. 2006; Schwartz et al. 2001; Weber et al. 2013).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung des HLH kann durch erfahrene Untersucher bereits pränatal mittels Ultraschalldiagnostik erfolgen. Hierbei kann bereits die Ausprägung beurteilt werden und die Einteilung in Subtypen erfolgen.
Seit 1995 hat jede Schwangere einen Anspruch auf 3 Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Routineuntersuchung der Mutterschaftsvorsorge durch den betreuenden Gynäkologen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020). Neben der Beurteilung des kindlichen Wachstums und der Schwangerschaftsentwicklung gehört auch die Erkennung von kindlichen Fehlbildungen zu der Untersuchung. An tertiären Perinatalzentren liegt die Entdeckungsrate von Herzfehlern bei 85-95%, sie ist allerdings bei den Routineuntersuchungen bei einem niedergelassenen Gynäkologen deutlich geringer (Yates 2004; Smrcek et al. 2006). Falls keine Risikoschwangerschaft besteht, wird im ambulanten Sektor in Deutschland lediglich der Vierkammerblick beurteilt. Nur 20% der Herzfehler treten bei Feten mit entsprechendem Risiko auf. Für die weiteren 80% der Neugeborenen mit isoliertem Herzfehler wäre eine detaillierte pränatale Echokardiographie wünschenswert (Gembruch und Geipel 2009; Chaoui 2003). Im Rahmen der erweiterten Herzfehlbildungsdiagnostik erfolgt die Untersuchung mit Hilfe der B-Bild Echokardiographie sowie der farbkodierten Dopplersonographie. Darüber hinaus können M-Mode, Spektraldoppler, 3-D bzw. 4-D sowie Gewebedoppler und Speckle-Tracking (Erfassung der myokardialen Funktion) angewandt werden. Insgesamt existieren mehrere von unterschiedlichen Fachgesellschaften, u.a. der ISUOG, publizierte Richtlinien zur Durchführung der fetalen Echokardiographie. Die Bilddokumentation des fetalen Herzens umfasst den Vierkammerblick, den rechts- und linksventrikulären Ausflusstrakt sowie den DA und Aortenbogen im Transversalschnitt (Drei-Gefäß-Blick, Tracheaebene) oder im Längsschnitt im Sinne einer segmentalen abdominellen Untersuchung. Voraussetzung für eine ausreichende Diagnostik sind High-End-Ultraschallgeräte sowie eine qualifizierte sonographische Ausbildung der Untersucher (Carvalho et al. 2013).
Der häufigste Verdacht auf ein HLH und eine Überweisung in ein Pränatalzentrum geht von einem sonographisch auffälligen Vierkammerblick im B-Bild im Rahmen der Routineschwangerschaftsuntersuchung aus, siehe Abbildung 2. Die Diagnose kann häufig bereits beim Ersttrimesterscreening mittels Transvaginal- und Abdominalsonde gestellt werden. Allerdings erfolgt die Diagnosestellung am sichersten in der 20.-22. Schwangerschaftswoche (SSW). Vereinzelt auch im dritten Trimenon oder postpartal

(Hartge et al. 2011). Mittels detaillierter fetaler Echokardiographie im B-Mode, sowie Farb- und Spektraldopplersonographie können typische Zeichen, wie fehlender Ein-und Ausstrom des LV sowie ein retrograder Fluss in der AAo bei AA auffallen. Dies wird in Abbildung 3 aufgezeigt. Zudem kann die Unterteilung des HLH in Subtypen erfolgen. Dabei wird das Ausmaß der Hypoplasie des LV beurteilt, ebenso wie die AAo, der Aortenbogen, der Rechts-Links-Shunt über den DA, die Größe und der Fluss über das FO, welches bei einem mittleren Druckgradient von >5mmHg als restriktiv gilt. Dokumentiert werden außerdem die RV- und TV-Funktion (Axt-Fliedner 2017; Smrcek et al. 2006).

Bei Vorliegen einer AA und MA ist der LV stecknadelkopfgroß oder nicht darstellbar. Es kann sonographisch kein Einfluss über der MV und kein Ausfluss über der AV dargestellt werden. Im Vierkammerblick kann der Eindruck eines univentrikulären Herzens mit nur einem Vorhof, einer atrioventrikulären Klappe und einer Kammer entstehen (Axt-Fliedner et al. 2012).

Bei MA und antegradem Fluss über der AV zeigt sich zusätzlich ein VSD. Hier kann der LV in unterschiedlicher Größe zur Darstellung kommen. Bei einer AA, einem intakten Ventrikelseptum und einer kleinen, dysplastischen MV ist der LV klein darstellbar, eher rundlich und echoreich. In der Farb- und Spektraldopplersonographie lässt sich eine abnormale Füllung der linken Kammer sowie bei MS ein meist monophasischer, minimaler Einfluss über die MV verzeichnen. Eine erhöhte Echogenität des Ventrikelmyokards kann hier ein Zeichen für eine Endokardfibroelastose (EFE) sein. Bei einer AA ist die AAo hypoplastisch, teilweise nur wenige Millimeter im Durchmesser. Die Darstellung ist oft nur im Drei-Gefäß-Blick mit Farbdopplersonographie möglich. Beim Vollbild der AA zeigt sich ein fehlender antegrader Fluss über die AV sowie ein retrograder Fluss im Aortenbogen (Axt-Fliedner et al. 2012; Berg et al. 2018).

Das HLH ist mit einer sehr deutlichen Aortenbogenhypoplasie vergesellschaftet. Bei initial vorliegender kritischer AS kann es zur intrauterinen Progression mit folgender Unterentwicklung der Linksherzstrukturen, bis hin zum HLH, kommen. So wurde die intrauterine Progression einer AS mit anfänglich unauffälligem Vierkammerblick im ersten Trimenon zu einem HLH im frühen zweiten Trimenon beschrieben. Dies unterstreicht den Nutzen und Stellenwert der frühzeitigen fetalen Echokardiographie (Axt-Fliedner et al. 2006).

In der Minderzahl der Fälle zeigt sich eine kompetente AV und MV mit einer Unterentwicklung der gesamten Linksherzstrukturen, oft begleitend mit einer CoA und/oder einer Aortenbogenhypoplasie. Diese Fälle werden dem Spektrum des HLHC bzw. bLV

zugeordnet. Ebenso sollte auf das Vorliegen einer links persistierenden oberen Hohlvene und von Lungenvenenfehleinmündungen geachtet werden (Axt-Fliedner et al. 2012).

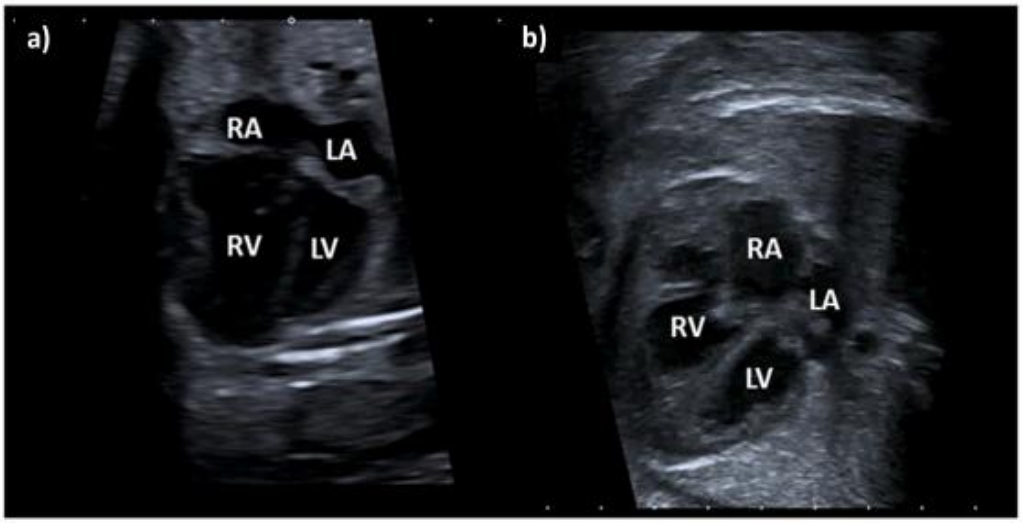


Abbildung 2 Darstellung des Vierkammerblicks enddiastolisch.

*Zwei Feten mit einem **a)** spitzenbildenden rechten Ventrikel in der SSW 38+0 vs. **b)** spitzenbildenden linken Ventrikel in der SSW 37+5*

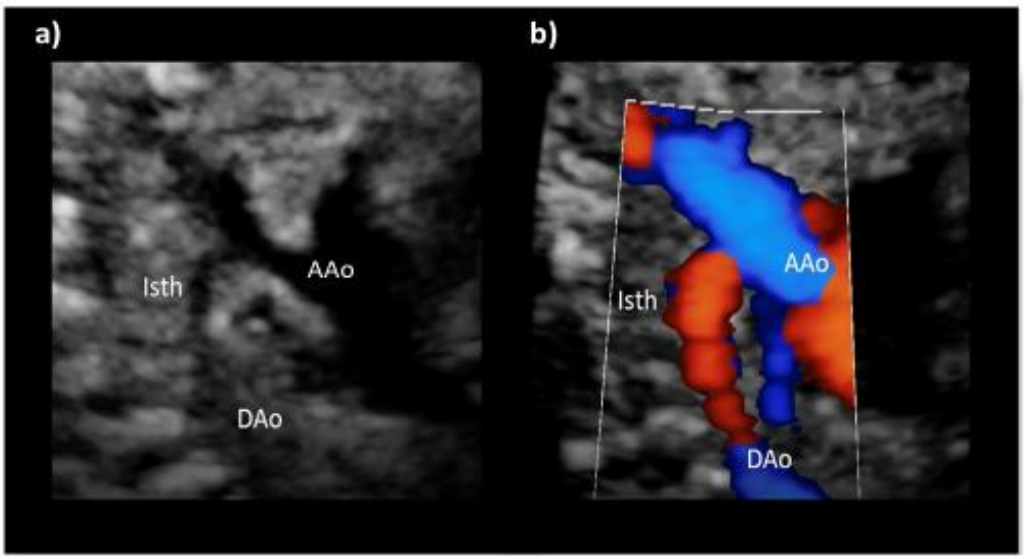


Abbildung 3 Darstellung des Aortenbogens

*ohne **a)** und mit **b)** Farbdopplersonographie mit retrogradem Flussprofil in der SSW 23+0 (AAo=Aorta ascendens, DAo=Aorta descendens, Isth=Isthmus)*

Trotz der hohen Detektionsrate unterliegt die sonographische Untersuchung Limitationen, welche durch die Kindslage, die Bewegungen des Kindes, die Fruchtwassermenge, den BMI der Mutter sowie die Erfahrung des Untersuchers und die apparative Ausstattung beeinflusst werden (Axt-Fliedner et al. 2012).

1.1.4 Therapie

Die Therapie des HLH sollte nach Möglichkeit in einem spezialisierten Kinderherzzentrum stattfinden. Falls die Diagnosestellung und die Geburt nicht schon in ebendiesem stattgefunden haben, sollte das Kind postpartal überwiesen werden, um eine optimale Versorgung direkt nach der Geburt zu gewährleisten. (Morris et al. 2014; Johnson und Ades 2005). Hierbei verbessert die pränatale Diagnosestellung das Outcome der Patienten (Tworetzky et al. 2001; Thakur et al. 2016; Allen et al. 2005), den präoperativen Status im Hinblick auf den pH-Wert sowie die Notwendigkeit vasoaktiver Medikation (Thakur et al. 2016). Zur bestmöglichen Entscheidungsfindung kooperieren Gynäkologen, Kinderkardiologen, Neonatologen, Kinderherzchirurgen und Humangenetiker miteinander.
Da die Sauerstoffversorgung der lebensnotwendigen Organe (Lunge, Gehirn, Herz, Niere) in der Regel von dem Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene und vom Rechts-Links Shunt auf DA Ebene abhängig ist, ist es wichtig, das FO sowie den DA postpartal offenzuhalten. Dies erfolgt über eine Prostaglandin-E-Infusion und echokardiographische Verlaufskontrollen (Kramer et al. 2006).

1.1.5 Palliation nach Norwood

Die operative Versorgung des HLH besteht aus 3 Teilschritten:
Im ersten Schritt, der Norwood-Operation, wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine der Truncus Pulmonalis vom Herzen abgetrennt und der DA durchtrennt. Der Pulmonalarterienstamm wird mit der durch einen Patch erweiterten Aorta verbunden. Die Systemversorgung verläuft somit über den RV und die PA. Der bestehende Rest der unterentwickelten Aorta dient als Ursprung der Koronargefäße. Der „Blalock-Taussing-Shunt“, eine künstliche Verbindung zwischen Aorta und rechter PA, gewährleistet die Versorgung der Lunge. Alternativ kann die Lungendurchblutung durch einen „Sano-

Shunt“ zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und den PA geschaffen werden (Connor et al. 2007).

In einem zweiten Schritt im Alter von 4-6 Monaten wird der Shunt entfernt und eine Verbindung zwischen Vena cava superior und rechter PA geschaffen. Diese Verbindung wird auch „Glenn-Anastomose“ oder „Hemi-Fontan-Zirkulation“ genannt. Hierdurch wird der RV entlastet und das sauerstoffarme Blut fließt direkt von der Vena cava superior passiv in die Lunge.

Im letzten Schritt im Alter von 2-3 Jahren wird eine totale cavopulmonale Anastomose geschaffen, bei der die Vena cava inferior mit der PA verbunden wird. Somit sind Lungen- und Körperkreislauf wieder voneinander getrennt. Dieses Verfahren wird als „Fontan-Zirkulation“ bezeichnet. Die Anastomose kann intra- oder extrakardial mit Fenestration liegen. Dies wird in Abbildung 4 dargestellt (Sano et al. 2003; Biglino et al. 2013).

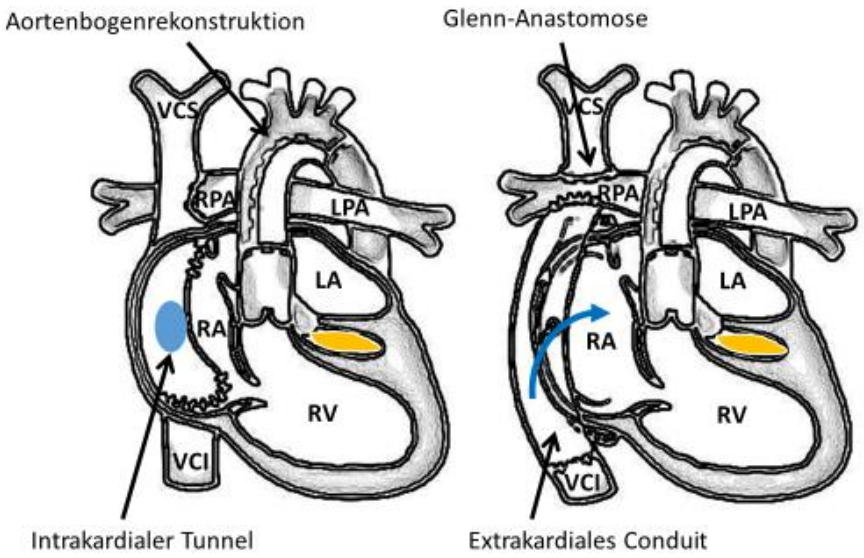


Abbildung 4 Totale cavopulmonale Anastomose mit komplettem Fontane Kreislauf.

***Links** mit intrakardialem Tunnel.*
***Rechts** mit extrakardialem Conduit und Blutfluss (blauer Pfeil) durch eine Fenestration.*

RA=Rechter Vorhof; LA=Linker Vorhof; RV=Rechter Ventrikel; RPA= Rechte Pulmonalarterie; LPA=Linke Pulmonalarterie; VCS= Vena cava superior; VCI= Vena cava inferior; gelb=Linker Ventrikel

1.1.6 Hybrid-Verfahren

Seit 1993 wurden erste Formen der Hybrid-Therapie angeboten, u.a. seit 1998 die Gießen-Hybrid-Prozedur (Gibbs et al. 1993; Akintuerk et al. 2002). Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei der Norwood Stage 1 Operation wird durch das Bändeln der PA (PA-Banding) und anschließender interventioneller Platzierung eines Stents in den DA und in das FO, siehe Abbildung 5, umgangen. Dadurch wird der pulmonale Blutfluss reduziert, der Systemfluss erhöht und damit das Risiko des Gefäßwandumbaus gesenkt. Die SVP folgt daraufhin wie in der klassischen Norwood-Prozedur, was als „Comprehensive Stage II“ bezeichnet wird. Der Vorteil ist, dass der LV durch das zweizeitige Verfahren die Möglichkeit bekommt, weiterhin zu wachsen und eine Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in den ersten Lebenstagen vermieden werden kann. Die Zeit kann zur Vorbereitung auf die Fontan-Operation dienen, aber auch als Überbrückung bis zu einer Herztransplantation. Ein weiterer Vorteil des Hybrid-Verfahrens ist, dass bei Vorliegen eines bLV gegebenenfalls nach der Hybrid-Therapie eine BVR durchgeführt werden kann und somit ein Zweikammerkreislauf erzielt werden kann. Hierbei zeigte sich eine 10-Jahres-Überlebensrate von 90% sowie eine Reduktion an Reinterventionen, mit weiterem Verbesserungsbedarf (Schranz et al. 2015; Yerebakan et al. 2016).

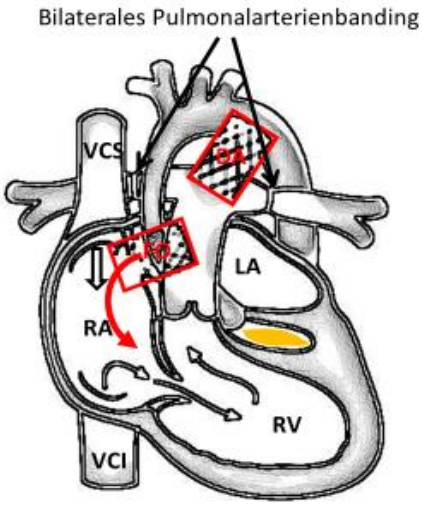


Abbildung 5 Hybrid-Therapie bei HLH

mit bilateralem Pulmonalarterienbanding sowie Stenting des DA und FO (roter Kasten). Ein Blutfluss von dem LA in das RA ist möglich. (roter Pfeil) RA=Rechter Vorhof; LA= Linker Vorhof; RV=Rechter Ventrikel; VCS= Vena cava superior; VCI= Vena cava inferior; gelb=Linker Ventrikel

1.1.7 Alternativen

Falls sich ein operatives Verfahren als nicht erfolgsversprechend erweist oder ein Herzversagen trotz Fontane-Operation auftritt, besteht die Möglichkeit, die Kinder für eine Herztransplantation zu listen. Falls bei dem derzeit großen Mangel an Organen die Transplantation erfolgt, ist diese stets mit einem hohen Risiko während des Eingriffs verbunden, gefolgt von der Möglichkeit der Organabstoßung und Folgen der Immunsuppression (Infektion, Tumor) (Mitchell et al. 2004).
Da trotz des verbesserten Outcomes der operativen Verfahren die Erkrankung mit einer Mortalität, Morbidität und Entwicklungsverzögerungen einhergehen kann, steht den Eltern auch die Option der „Compassionate care“ zur Verfügung. Hier werden keine Operationen oder Interventionen durchgeführt. Schmerztherapie, Sedierung des Kindes sowie psychologische Betreuung der Eltern stehen im Vordergrund (Hehrlein et al. 1998).

1.1.8 Pränatale Strategien

Da die Diagnosestellung mittlerweile häufig bereits zwischen der 18. und 23. SSW erfolgt, gewinnen pränatale Therapieoptionen mehr und mehr an Bedeutung (Connor und Thiagarajan 2007). Ein Ansatzpunkt ist die intrauterine Beeinflussung des linksventrikulären Wachstums. Derzeit zu erforschende Möglichkeiten, u.a. im Tiermodell, sind z.B. die maternale Hyperoxygenierung (MHO) während der Schwangerschaft, die fetale Aortenklappenballonvalvuloplastie sowie Arterioseptostomie, das Klippen des rechten Atriums und Stammzelltherapien zur Wachstumsinduktion des LV.

Die fetale Ballonvalvuloplastie der AV hat den Ansatz, bei der Diagnose einer kritischen AS das Wachstum und die Funktion des LV postinterventionem zu verbessern und somit einen möglichen Progress zu einem HLH zu verhindern (Tworetzky et al. 2001). Diese Methode findet Anwendung im zweiten oder frühen dritten Trimenon der Schwangerschaft. Eine mittelgradige bis schwere LV-Dysfunktion, retrograder Fluss im Aortenbogen sowie ein patenter Links-Rechts Fluss durch das FO dienen als Prädiktor einer Entwicklung zu einem HLH (Mäkikallio et al. 2006). Als Voraussetzung gilt ein Z-Score der LV langen Achse ≥ -2 (McElhinney et al. 2009). Ultraschallgesteuert wird perkutan intrauterin eine Punktionsnadel durch die Bauchwand der Mutter sowie transthorakal in den LV des Feten eingeführt und

vor der AV positioniert. Über die Hohlnadel wird ein Katheter bis in den Ausflusstrakt vorgeschoben. Nach richtiger Positionierung erfolgt die Aufdehnung der stenosierenden Klappe durch Insufflation des Katheterballons. Ein nachfolgender dopplersonographisch dargestellter antegrader Fluss über die AV zeigt den Erfolg der Intervention. Hierdurch besteht die Möglichkeit einer Verbesserung sowie im Idealfall eine annähernd normalisierte fetale Hämodynamik, sodass eine biventrikuläre Zirkulation ermöglicht werden kann. Insgesamt zeigt sich, dass bis zu 29% der Patienten mit einem sich entwickelnden HLH nach fetaler Valvuloplastie einer biventrikuläre Zirkulation zugeführt werden konnten. Als Cut-Off-Werte für eine potentielle biventrikuläre Zirkulation gelten hierbei ein Z-Score der LV langen und kurzen Achse ≥ 0, Z-Score AoV ≥ -3.5, Z-Score MV-Ringdurchmesser ≥ -2 sowie eine Mitralklappenregurgitation oder maximaler Druckgradient über der AV ≥ 20 mmHg (McElhinney et al. 2009; Friedman et al. 2018). Die Detektion an geeigneten Patienten mit kritischer oder atretischer AS sowie die Notwendigkeit eines erfahrenen interdisziplinären Teams stellen weiterhin Limitationen dieses Verfahrens dar (Tworetzky et al. 2001; Kohl et al. 2000; McElhinney et al. 2009; Tworetzky et al. 2004).

Bei HLH-Patienten mit intaktem oder hochgradig restriktivem Vorhofseptum kann eine ebenfalls intrauterin durchgeführte kathetergesteuerte atriale Ballonseptostomie die Druckbelastung des linken Vorhofs senken und zu einer höheren Sauerstoffsättigung mit Wachstumsinduktion der linken Herzhälfte führen (Enzensberger et al. 2012; Mackie et al. 2014; Marshall et al. 2008).

Unter der Mitarbeit einer Gießener Arbeitsgruppe wurde im Großtiermodell eine Strategie entwickelt, die transthorakale Punktion des Fetus, wie bei der intrauterinen Aortenklappenvalvuloplastie oder dem Eröffnen einer restriktiven interatrialen Kommunikation, zu umgehen. Hierbei wurde eine intrauterine transhepatische Katheterisierung im Schafsmodell vorgenommen, um anschließend RA und RV sowie das FO zu katheterisieren. In diesem Ansatz zeigen sich weiterführende Entwicklungsmöglichkeiten der pränatalen Therapie (Wong et al. 2020).

Erste Ergebnisse in kleinen Studien deuten darauf hin, dass eine MHO während der Schwangerschaft zu einer Erweiterung der Lungengefäße sowie zu einer Zunahme der Lungendurchblutung beim Feten führen kann. Durch einen hierdurch gesteigerten Blutfluss in die linke Herzhälfte könnte das Wachstum ebendieser induziert werden. Bei isolierter CoA führt dies bereits zu vielversprechenden Langzeitergebnissen mit verbessertem Outcome,

welche jedoch bei komplexeren Obstruktionen des linken Herzens nur bedingte Erfolge erzielt (Zeng et al. 2016; D. A. Lara et al. 2016; Kohl 2010).

Ein weiterer Ansatz ist die Beeinflussung des geschädigten Myokards durch pränatale Stammzelltherapie (Bittle et al. 2018). Das Boston Children‘s Hospital verfolgt die Inhibition der Entwicklung der EFE, welche einen schlechten Prognosefaktor für das HLH darstellt. Eine Supplementierung mit exogen rekombinantem BMP7 (bone morphogenetic protein 7) kann hierbei in den Entwicklungsprozess auf der Ebene von Signalkaskaden eingreifen und ebendiesen verhindern. Diese, vorerst nur am Tiermodell nachgewiesene Therapieoption, stellt eine neue Möglichkeit in der pränatalen Beeinflussung des linksventrikulären Wachstums dar (Xu et al. 2015; Graupner et al. 2019; Vorisek et al. 2019).

1.1.9 Outcome

Die Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen hat sich durch die stetige Verbesserung der Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren deutlich reduziert (Rasiah et al. 2008).
Ein enger Kontakt zwischen Kinderkardiologen, Pränatalmedizinern und Kinderherzchirurgen ist hierbei sowohl pränatal als auch in der Postnatalperiode entscheidend. Behandlungsperspektiven und Prognoseeinschätzung müssen engmaschig reevaluiert werden.
Auch wenn an erfahrenen Zentren mittlerweile eine fast 90%ige Überlebenswahrscheinlichkeit in der Neonatalperiode nach SVP erreicht wird, bleibt das Verfahren der Norwood-Operation Stage I weiterhin eines der risikoreichsten Verfahren der Kinderherzchirurgie (Ghanayem et al. 2010). Es besteht weiterhin eine hohe Mortalität von 4-15% zwischen erstem und zweitem Schritt der Operation. Die 5-Jahres Überlebensrate nach Komplettierung des Fontanekreislaufes liegt je nach Publikation zwischen 55-85%, nach 10 Jahren bei ca. 55%. Auch im weiteren Verlauf kann es noch zu der Notwendigkeit einer Herztransplantation kommen (Tabbutt et al. 2005; Pigula et al. 2007; Alsoufi et al. 2007; Tweddell et al. 2002; Griselli et al. 2006).
Im Vergleich dazu liegt die 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach BVR von HLHC-Patienten bei 70% mit einer Reoperationswahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren von 20-25%. Die 8-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei ca. 64%. Die Interstagemortatlität

des Hybrid-Verfahrens ist deutlich geringer mit 1.2-6.7% (Tchervenkov et al. 1998; Lofland et al. 2001). Der Vergleich wird durch inhomogene Einschlusskriterien eingeschränkt.
Es wurde gezeigt, dass die Mortalität bei dominantem RV nach SVP deutlich höher liegt als bei dominantem LV (Wolter et al. 2016). Dies erklärt das allgemeine Bestreben der Rekrutierung des LV bei bLV, um eine biventrikuläre Zirkulation zu gewährleisten.
Trotz bevorzugter BVR kann es zu der Notwendigkeit einer SVP oder Herztransplantation im weiteren Verlauf kommen (La Rhodes et al. 1991). Auch bei BVR ist mit wiederkehrenden obstruktiven Hindernissen und nachfolgenden Interventionen sowie mehreren chirurgischen Eingriffen zu rechnen. Dies kann dazu führen, dass die Mortalität mit der Anzahl der notwendigen Eingriffe steigt und die Patienten für eine biventrikuläre operative Versorgung ungeeignet sind (Tchervenkov et al. 1998).
In der Nachsorge ist eine fortdauernde, meist lebenslange medizinische Betreuung entscheidend. Als diagnostische Mittel dienen Echokardiographie, Herzkatheterdiagnostik, Kardio-MRT und Kardio-CT, Spiroergometrie sowie EKG und Langzeit-EKG (Apitz 2002).
Im Kinder- und Jugendalter gelten als Basisdiagnostik des HLH die mindestens jährliche Echokardiographie und EKG-Kontrolle, die sich auch im Adoleszenz- und Erwachsenenalter fortsetzen. Hinzukommen alle 2-3 Jahre eine Spiroergometrie und Langzeit-Blutdruckmessung. Alle 5 Jahre sollte nach Aortenchirurgie ein MRT durchgeführt werden. Besonderes Augenmerk ist auf die Herzklappenfunktion, die myokardiale Funktion und die Kreislaufphysiologie zu legen. Auch das Vorhandensein von Residualbefunden oder unvollständiger Korrektur beeinflusst die Nachsorgeplanung. Das Vorhandensein einer Druck- oder Volumenbelastung eines oder beider Ventrikel kann hierbei im Verlauf eine Indikation für Reoperationen sein. Durch die Operation entstandene Narben stellen ein mögliches proarrhythmisches Korrelat dar (Dittrich 2016). Zur Sensibilisierung der Eltern wurden häusliche Überwachungsprogramme entworfen, bei denen die Eltern vor der Entlassung des Kindes nach SVP aus dem Krankenhaus über Anzeichen möglicher kardiopulmonaler Komplikationen aufgeklärt werden. Dazu gehören u.a. häusliche Gewichtskontrollen sowie Messungen der Sauerstoffsättigung (Nieves et al. 2017). In einer Beobachtung über 10 Jahre zeigte sich mit einem häuslichen Überwachungsprogramm eine Überlebensrate von 98% (Ghanayem et al. 2003).

Entwicklungsneurologische Auffälligkeiten gelten als häufigste postoperative Einschränkung für die Patienten. Trotz verbesserter Operationsmethoden mit rückläufiger Mortalität und der Annahme einer annähernd normalen neurologischen Entwicklung (Schranz et al. 2015), zeigt sich in einigen Studien nur eine leichte Verbesserung in

entwicklungsneurologischen Testungen (J. William Gaynor et al. 2015; Mahle et al. 2000). So zeigt sich ein signifikant niedrigerer Intelligenzquotient bei HLH-Patienten, was durch den neonatalen AoV sowie operationsbedingte Faktoren beeinflusst wird (Sarajuuri et al. 2012). Hierzu zählen auch die Anzahl an Tagen unter mechanischer Beatmung sowie die Länge des hypothermen Kreislaufstillstandes während einer Operation, welche mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert werden (Kuhn et al. 2020). Sorgfältige entwicklungsneurologische und psychosoziale Diagnostik sowie dahingehend gezielte Interventionen können eine gute psychische Widerstandsfähigkeit mit einer besseren psychosozialen Entwicklung im Verlauf bedingen (Mahle et al. 2000).

Insbesondere nach SVP sind Herzrhythmusstörungen, pulmonalarterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Thromboembolien und Eiweißverlustsyndrom die häufigsten klinisch relevanten Langzeitprobleme, die auch erst im Erwachsenenalter auftreten können (Kay et al. 2018; Rychik und Goldberg 2014). Lebensprognose und Lebensqualität eines Patienten können hierdurch beeinträchtigt werden. Als Behandlungskonzepte dienen hierbei eine medikamentöse Langzeittherapie, Resynchronisationstherapie, mechanische Herzunterstützung sowie als Ultima Ratio die Herz- und/oder Lungentransplantation (Dittrich 2016).

Insgesamt zeigt sich, dass auf Grund der Komplexität und starken Variation im Hinblick auf die Ausprägung unterschiedlichste Therapieoptionen möglich sind und im Einzelfall immer wieder erneut die bestmögliche Therapie abgewogen werden muss. Bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlung oder eines Verzichts darauf, sollten die Eltern hinreichend über das individuelle Risiko der operativen, perioperativen und langfristigen Therapie aufgeklärt werden und der Austausch mit anderen betroffenen Familien in Betracht gezogen werden (Grossfeld 2007; Kohl 2010).

2 Fragestellung

Der bLV stellt in der Pränataldiagnostik eine Herausforderung im Hinblick auf die optimale operative Versorgung der Patienten sowie die pränatale Beratung der Eltern dar. Das weite Spektrum an kleinem LV reicht von winzigem LV mit AA und MA bis zu milde verkleinertem LV. Patienten mit kritischer hochgradiger Hypoplasie benötigen häufig eine SVP mit mehrschrittigen Operationen beginnend in den ersten Lebenstagen. Indessen kann bei einer Untergruppe des bLV eine BVR durch chirurgische Intervention zur Beseitigung von Linksherzobstruktionen erzielt werden. In einer beachtlichen Anzahl an Fällen ist die Entscheidung im Hinblick auf eine biventrikuläre oder univentrikuläre Operation extrem schwierig. Eine exakte Definition der Patienten, welche von einer BVR profitieren können, ist aktuell noch nicht gänzlich etabliert. Die Entwicklung von vorhersagenden Parametern und Scores zur einfacheren Einschätzung der bestmöglichen Versorgung dieser Patienten ist deshalb von Relevanz. Insbesondere bei Patienten mit grenzwertig kleinem Ventrikel sind diese Parameter noch sehr ungenau und begrenzt zuverlässig. Des Weiteren wird in den meisten Studien eine große Variation an bLV eingeschlossen. Dies ist oft mit weiteren kardialen Fehlbildungen wie z.B. einem atrioventrikulärem Septumdefekt (AVSD) oder Double outlet right ventricle (DORV) assoziiert, was zu einer Verzerrung der Bewertung von vorhersagenden Parametern führt (Jantzen et al. 2015; Weber et al. 2013; Mart und Eckhauser 2014).

Diese vorliegende retrospektive Studie setzt sich zum Ziel, pränatale fetale echokardiographische Ultraschallparameter für eine klar definierte Gruppe von bLV zu ermitteln und diese mit dem nachgeburtlichen Outcome zu vergleichen. Dabei wurden die Endpunkte univentrikuläre Palliation (SVP), biventrikuläre Operation (BVR) oder keine Intervention notwendig (KI) gewählt.

3 Material und Methoden

Die Studie wurde als retrospektive Multizenteranalyse durchgeführt. Die Kohorte wurde mittels Datenanalyse der folgenden Zentren ermittelt:

- Zentrum für Pränatale Medizin und fetale Therapie sowie Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen
- Zentrum der Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Bonn
- Zentrum für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie der Universitätsklinik Köln
- Fetal Cardiology Unit des Ukranian Children's Hospital (UCCC) in Kiew

Untersucht wurden Patienten mit pränatal diagnostiziertem bLV im Zeitraum zwischen 2010-2019.

Der Ethikantrag wurde vor Beginn der Studie bei der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen gestellt. Die Genehmigung erfolgte unter dem Aktenzeichen 109/17.

Das Bildmaterial, dargestellt in den Abbildungen, beinhaltet ausschließlich eigene sonographische Aufnahmen. Weitere Abbildungen wie Zeichnungen und schematische Darstellungen und Tabellen wurden alle eigenständig erstellt.

3.1 Erfassung des Studienkollektivs

Die Daten wurden mittels Krankenakte der Kinder (KAOS bis 2018, Meona ab 2019) und der pränatalen Diagnostik/Bildgebung der Mutter (Pia Fetal Data Base) erhoben und in Form von Excel-Arbeitsmappen erfasst. Diese wurden vor Auswertung der Studie durch Fallnummern pseudonymisiert. Die Datensicherheit wurde durch benutzerdefinierte Zugangsbeschränkung gesichert.

Die Studie umfasst insgesamt 107 Feten. Dabei wurden 66 Feten in der Abteilung für Pränatalmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Roland Axt- Fliedner in Zusammenarbeit mit dem Kinderherzzentrum Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. Dietmar Schranz prä- und postnatal betreut. 19 Feten wurden in der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Pränatalzentrums der Universitätsklinik Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch sowie der Pränatalmedizin und Gynäkologischen Sonographie der Frauenklinik der Universitätsklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. med. Christoph Berg betreut. Weitere 22 Feten wurden in dem Scientific and Diagnostic Departement of Ukranian Children's Cardiac Center in Kiew, Ukraine unter der Leitung von Andrii Kurkevych MD, PhD betreut.

Zur Ermittlung des Patientenkollektivs wurde eine Abfrage nach den Stichworten „borderline linker Ventrikel", „HLH" und „HLHC" in der Datenbank der Pränataldiagnostik (Pia Fetal Data Base) durchgeführt und mit postoperativen Daten der Kinderherzchirurgie aus Berichten in der Patientenakte (Pia Fetal Data Base, KAOS, Meona) abgeglichen.

Als Datenverarbeitungssysteme des Uniklinikums Gießen dienten

- PIA: PIA FATAL Database®: Viewpoint Version 5.6.9.483
- KAOS: KAOS-MED® 32bit Version 5.5.4.1
- MEONA: MEONA/IMDsoft®

In die Definition bLV wurden eingeschlossen:

- Z-Score LV des Längs- und/oder Querdurchmesser zwischen -2 und -4 Standardabweichungen
- Antegrader Fluss durch die AV und MV

Als intrauterine Begleitanomalien wurden akzeptiert:

- Kleiner VSD perimembranös oder muskulär mit duplexsonographischem Nachweis
- Persistierende obere Hohlvene (SVC)

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Linksventrikuläre Hypoplasie mit einem Z-Score LV des Längs- und/oder Querdurchmesser <-4
- AA und/oder MA
- Kritische AS mit einem Aortenklappenringdurchmesser (AoV) Z-Score <-4
- Rechtsventrikuläre Obstruktionen
- Heterotaxie Syndrom
- Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVC)
- TGA
- DORV
- Atrioventrikulärer Kanal (AVSD)
- Unterbrochener Aortenbogen
- Komplexe genetische Fehlbildungen
- Maternofetale Hyperoxygenierung (MHO)

Patienten, die eine pränatale Intervention ebenso wie eine MHO erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien sowie nach Abzügen pränataler Interventionen, MHO, intrauterinem Fruchttod und fehlenden postnatalen Datensätzen reduzierte sich die Kohorte auf eine Größe von 54 Patienten, welche analysiert wurden. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs wurde in Abbildung 6 aufgezeigt.

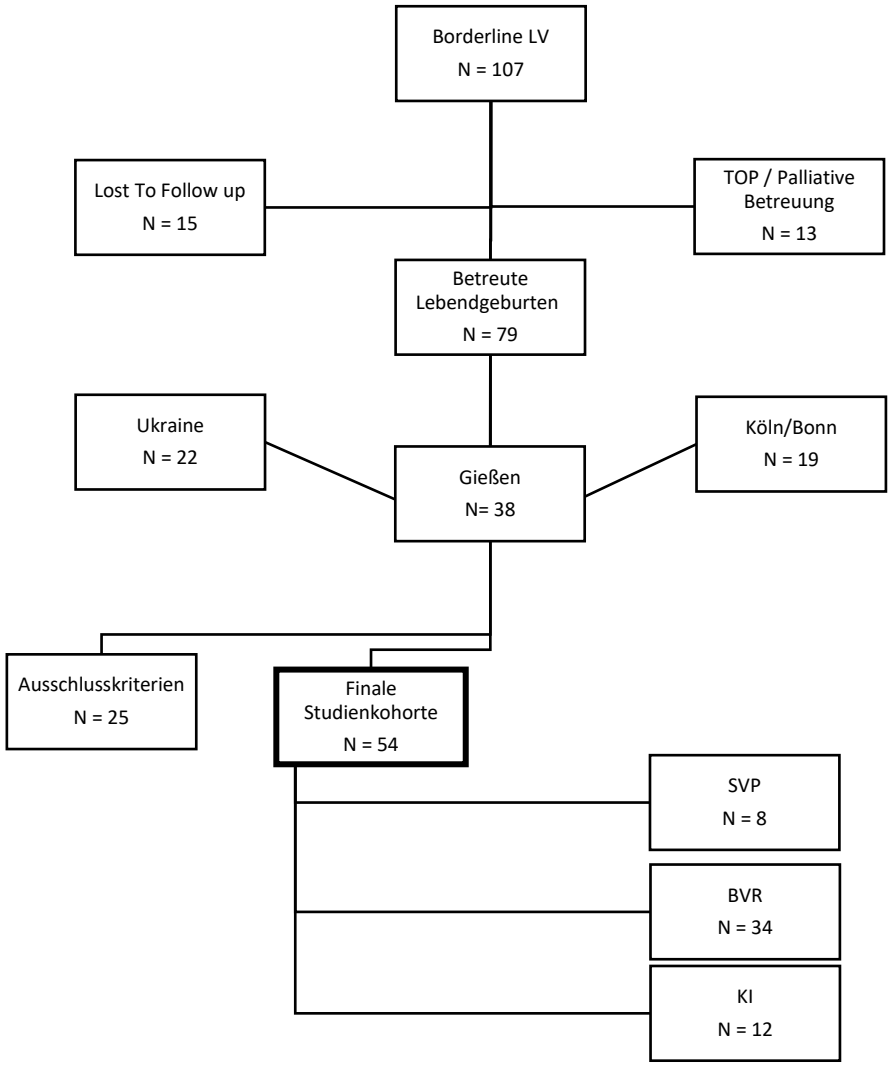


Abbildung 6 Flowchart Zusammensetzung des Patientenkollektives

N=Anzahl; LV=Linker Ventrikel; TOP=Schwangerschaftsabbruch; SVP=Univentrikuläre Palliation; BVR= Biventrikuläre Korrektur; KI=Keine Intervention

Die Patientendaten wurden nur nach Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses verwendet.

3.2 Datenerhebung

Die demografischen Daten der Patienten wurden mittels Patientenakte der Mutter und Arztbriefen sowie aus dem ärztlichen Befundindex erhoben. Bezüglich klinischer demographischer Variablen wurden Daten zur SSW des ersten Ultraschalls, Indikation für die Krankenhauseinweisung, SSW bei Geburt, maternales Alter bei Geburt, kardiale Diagnose, extrakardiale Anomalien sowie genetische Anomalien und Konzeptionsmechanismus analysiert. Die postnatale Diagnose, das Operationsverfahren sowie das Überleben über die Neonatalperiode hinaus wurden dokumentiert und analysiert.

Die Erhebung der pränatalen sonographischen Parameter und Messungen erfolgte standardisiert durch eigene Messungen sowie eine erneute Durchführung der Messungen durch 2 weitere unabhängige doppelt verblindete Untersucher. Die Übereinstimmung der Messungen wurde mittels Interobserveranalysen durchgeführt. Ausgewertet wurden hierfür alle verfügbaren Bilder aus abgespeicherten sonographischen Videoloops der pränatalen Datenbank (Pia Fetal Data Base). Alle Ultraschalluntersuchungen wurden durch die Kollegen des jeweiligen pränatalen Zentrums selbst durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an den Ultraschallgeräten Philips IU 22, Philips EPIQ7 (Solingen), Toshiba Aplio XG und Toshiba Aplio 500 (Neuss), Voluson Expert 730. Verwendet wurden 9-4 MHz oder 5-2 MHz Curved Array Schallköpfe. Ergänzend wurden die bereits erhobenen Messdaten und Diagnosen aus den nach der Untersuchung verfassten Arztbriefen verwendet.

Als Grundlage für die echokardiographischen und Farbduplex- sowie pulsed-wave Untersuchungen mit Standardebenen und Messpunkten dienten die internationalen Richtlinien der ISUOG (ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart - PubMed 2020.000Z; Carvalho et al. 2013).

Als echokardiographische Vergleichsparameter wurden der AoV, die Flussgeschwindigkeit über der AV (Aorta Vmax), die MV, die TV jeweils in der Endiastole, der Aortenisthmus, die Fläche des LV, der enddiastolische Längs- und Querdurchmesser des LV und RV (LV/RV enddiastolic lenght/dimension) kurz vor Schluss der atrioventrikulären Klappen im Vierkammerblick gemessen. Darstellung von beispielhaftem sonographischem Bildmaterial in den Abbildungen 7-8, sowie Darstellung der eingezeichneten Messpunkte enddiastolisch in Abbildung 9.

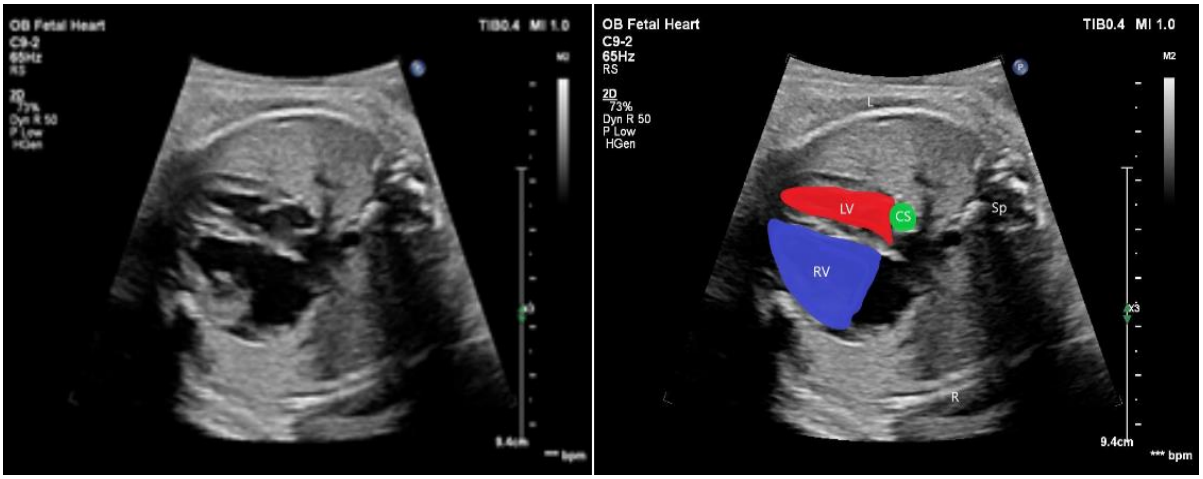


Abbildung 7 Fetus der 32. SSW mit bLV und CoA, muskulärem VSD sowie linkspersistierende obere Hohlvene. Darstellung des Missverhältnisses zwischen linkem Ventrikel (LV) und rechtem Ventrikel (RV).

***Links**=B-Bild; **Rechts**=Farbdoppler*

LV=Linker Ventrikel; RV=Rechter Ventrikel; CS=Koronarsinus; Sp=Wirbelsäule(spine)

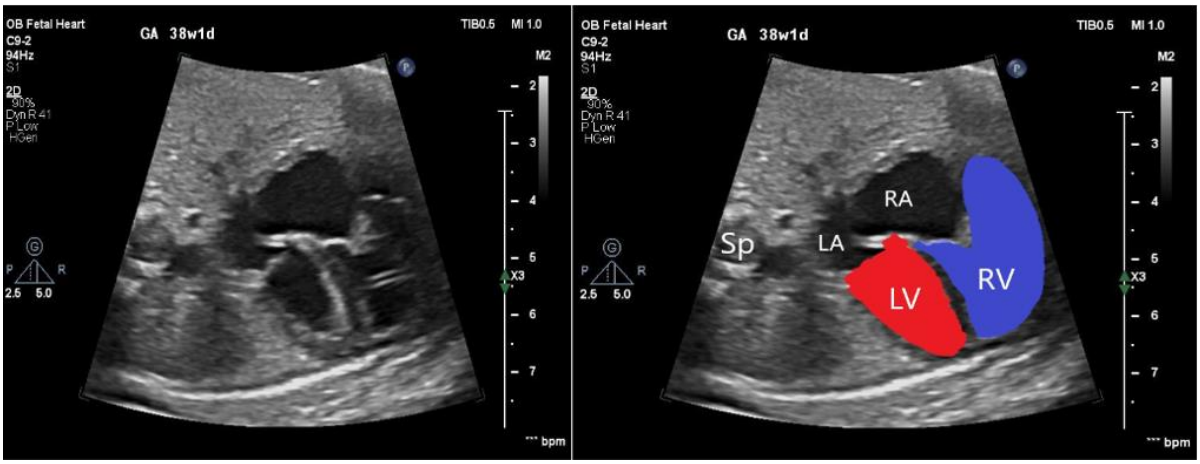


Abbildung 8 Fetus der 38. SSW mit isolierter CoA. Darstellung des spitzenbildenden rechten Ventrikel (RV) bei bLV im Vierkammerblick.

***Links**=B-Bild; **Rechts**=Farbdoppler*

LV=Linker Ventrikel; RV=Rechter Ventrikel; LA=Linker Vorhof; RA=Rechter Vorhof; CS=Koronarsinus; Sp=Wirbelsäule(spine)

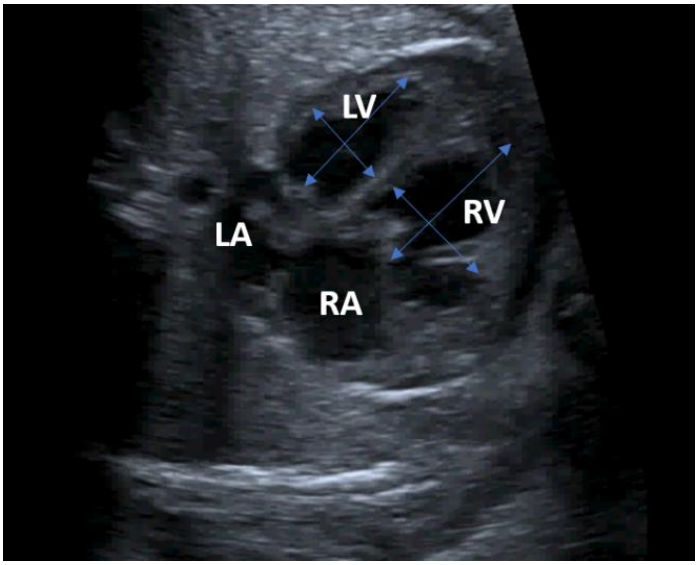


Abbildung 9 Enddiastolischer Vierkammerblick in der SSW 37+5 mit Darstellung eines bLV im Vergleich des Längs- und Querdurchmessers des LV und RV.

LA=Linker Vorhof; RA=Rechter Vorhof; LV=Linker Ventrikel; RV=Rechter Ventrikel

Des Weiteren wurden die Flussrichtung (antegrad oder retrograd) in dem Aortenbogen, das Vorhandensein von EFE und CoA sowie die Spitzenbildung des LV beurteilt, siehe Abbildungen 10-12. Die EFE wurde über die Echogenität des LV festgelegt. Bei dem Vorhandensein von vereinzelten echoreichen Arealen entlang der innersten Wandschicht des linken Ventrikels sowie entlang des Septums und der Papillarmuskeln wurde die Diagnose EFE gestellt. Auch ein immobiles echoreiches Band zwischen den Papillarmuskeln, der MV oder dem LV-Ausflusstrakt wurde in die Diagnose EFE miteingeschlossen.

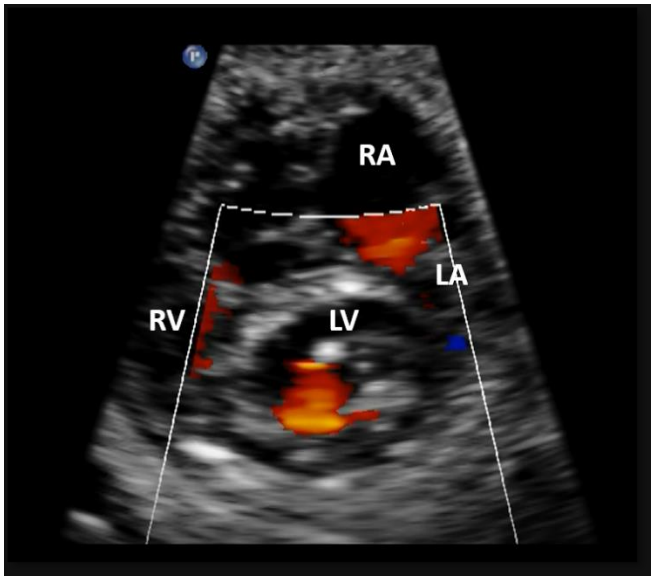


Abbildung 10 Kurze Achse mit Darstellung des hyperechogenen Endokards entlang der Mitralklappensegel und des Septums bei vorhandener EFE in der SSW 34+1.

LA=Linker Vorhof; RA=Rechter Vorhof; LV=Linker Ventrikel; RV=Rechter Ventrikel

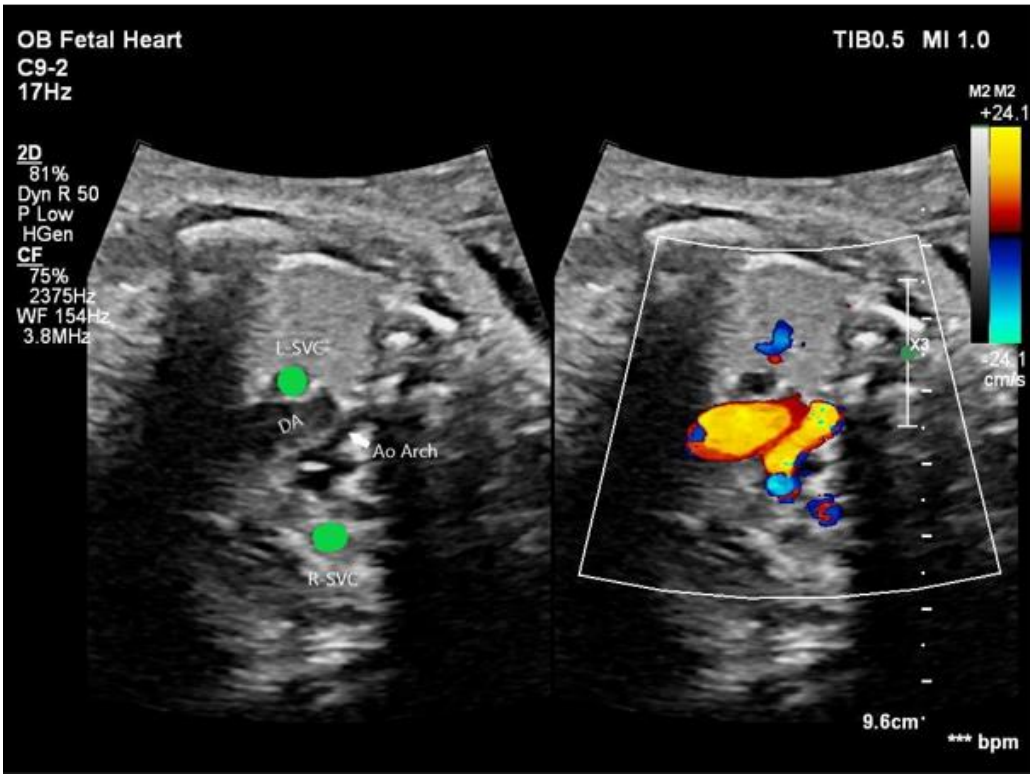


Abbildung 11 Fetus aus Figure 7 in der 37. SSW. Drei-Gefäß-Blick mit Darstellung des hypoplastischen Aortenbogens (Pfeil), rechter und linker persistierender oberer Hohlvene (grün). Durchmesser des Isthmus = 1.9mm (Z-Score = -4.84).

R/L-SVC=rechte/linke obere Hohlvene; Ao Arch=Aortenbogen; DA=Ductus arteriosus botalli

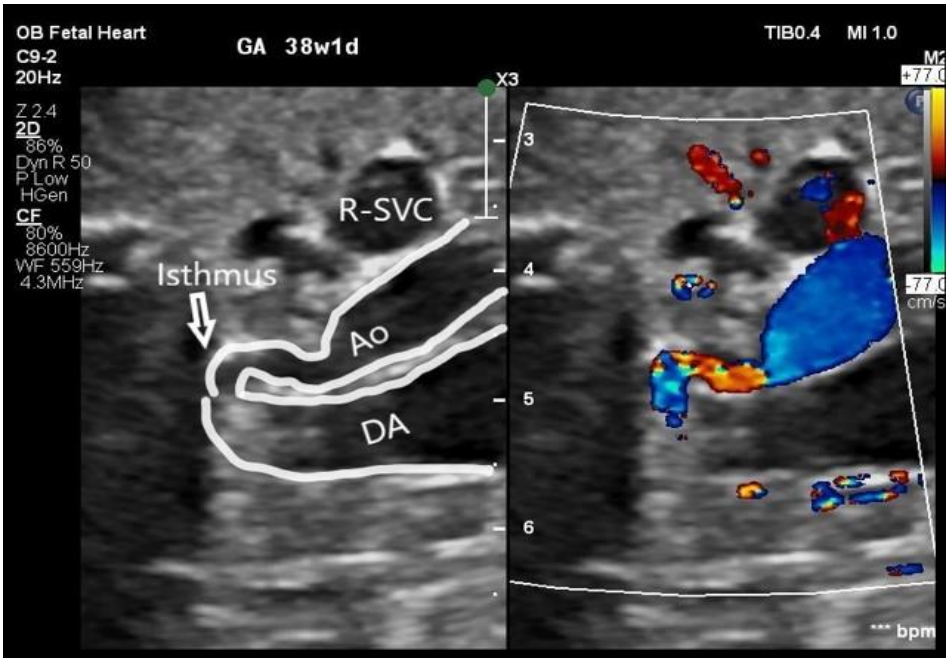


Abbildung 12 Fetus aus Figure 8 in der 38. SSW im Drei-Gefäß-Blick Darstellung der CoA mit hypoplastischem Aortenbogen mit turbulentem Flussprofil. Isthmusdurchmesser (Pfeil) = 1.8mm (Z-Score = -6.4).

R-SVC=rechte obere Hohlvene; Ao=Aorta; DA= Ductus arteriosus botalli

Zum besseren Vergleich dienten die aus den gemessenen Parametern berechneten Z-Scores über die Website www.parameterz.com (Schneider et al. 2005).

Zusätzlich wurden die Verhältnisse von den enddiastolischen Messwerten des LV und RV (LV:RV Ratio), des Mitral- und Trikuspidalklappenringdurchmessers (MV/TV Ratio) sowie der Sphericity Index (SI) als Verhältnis zwischen enddiastolischer Breite und Länge des LV berechnet.

Daten zur postnatalen Echokardiographie und Diagnose sowie zur erfolgten Operation wurden den OP-Berichten und Arztbriefen entnommen. Die Beratung der Eltern durch Kinderherzchirurgen sowie Humangenetiker wurde ebenfalls den pränatalen Dokumentationen entnommen.

Als Endpunkte der Studie wurden 3 Gruppen nach postnatalem Outcome festgelegt:

Univentrikuläre Palliation (single ventricle palliation, SVP)

Biventrikuläre Operation (biventricular repair, BVR)

Biventrikuläre Zirkulation ohne Intervention (Keine Intervention, KI)

Zu der SVP zählt die Norwood-Operation, auch mit alternativen Verfahren wie z.B. der Gießener-Hybrid-Strategie.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit den Statistikprogrammen R 3.6.3 sowie IBM SPSS-25. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch relevant festgelegt.
Als deskriptive Daten werden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimal- oder Maximalwerte sowie Interquartilsabstände dargestellt. Weiterhin wurden die absolute und relative Häufigkeit in Prozent berechnet. Der Vergleich zwischen den Outcomegruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test oder Fishers-Exakt-Test für kategoriale Variablen sowie Wilcoxon-Ranksummentest oder Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen. Eine Post-hoc-Analyse wurde mittels Post-hoc-Chi-Quadrat-test mit R und Post-hoc-Bonferroni durchgeführt.
Die diagnostische Qualität im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität wurde mittels Cut-Off-Werten aus Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) auf Basis errechneter Z-Scores dargestellt. Hierzu wurden die signifikanten echokardiographischen Variablen zwischen jeweils 2 der 3 Endpunktgruppen verglichen. Die Area Under The Curve (AUC), Sensitivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert (PPW) und Negativer Prädiktiver Wert (NPW) wurden für jeden Cut-Off-Wert berechnet.
Zur Einschätzung der Reproduzierbarkeit der Messungen wurde die Interobserver-Reliabilität, gemessen am Kendall‘schem Konkordanzkoeffizienten, verwendet.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 54 Patienten mit der die Einschlusskriterien erfüllenden Diagnose „borderline linker Ventrikel“ von 2010 bis 2019 analysiert. Von der Gesamtkohorte erhielten 8 (15%) SVP, 34 (63%) BVR und 12 (22%) keine neonatale Intervention.
Es wurden 130 Ultraschalluntersuchungen zwischen der 18. und 41. SSW durchgeführt und analysiert.
Die demographischen Daten der Gesamtkohorte sind in Tabelle 2 nach Outcome sortiert aufgeführt.
Das mittlere Gestationsalter der ersten durchgeführten echokardiographischen Untersuchung an einem pränatalen Zentrum lag bei 25.5 Wochen (IQR 13.3, 33.8). Patienten mit BVR wurden signifikant später im Vergleich zu Patienten mit SVP an ein Pränatalzentrum überwiesen (32. vs. 13. SSW, $p<0.001$).
Die Anzahl an durchgeführten echokardiographischen Verlaufskontrollen variierte zwischen 1 bis zu 11 Untersuchungen.
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Erbkrankheiten oder extrakardiale Anomalien zwischen den Outcomegruppen ($p>0.05$).

Insgesamt hatten 4 (7%) Patienten eine genetische Grunderkrankung und 8 (15%) extrakardiale Anomalien. Zu den erfassten Erbkrankheiten zählten das Turner Syndrom (2/4), eine unbalancierte Translokation in Chromosom 17 (1/4) sowie eine heterozygote MTHFR-Mutation C677T und 11298C (1/4). Als extrakardiale Anomalien wurden singuläre Nabelschnurarterie (3/8), Mikrozephalus (1/8), intersexuelles Geschlecht (1/8), Einzelniere links mit rechtsseitiger Nierenagnesie (1/8), intrapulmonale Sequestration des Unterlappens links (1/8) sowie Hydrocephalus mit bilateralem Katarakt und Inguinalhernie links (1/8) erfasst.

Ein retrograder Fluss im Aortenbogen trat signifikant häufiger in der SVP-Gruppe (8 vs. 0, $p<0.001$) und signifikant seltener in der KI-Gruppe (10 vs. 2, $p<0.001$) auf. Das Vorhandensein einer CoA korrelierte mit BVR (32 vs. 2, $p<0.001$). Eine nichtvorhandene CoA korrelierte mit keiner Intervention (9 vs. 3, $p<0.001$). Die Patientencharakteristika wurden nach Outcomegruppen geordnet und in Tabelle 2 dargestellt.

	SVP (N=8)	BVR (N=34)	KI (N=12)	Insgesamt (N=54)	P-Wert
Alter					
Median (Q1, Q3)	29 (27, 32)	30 (24, 33)	33.5 (29, 38)	30 (26, 34)	0.266
GA erstes Echo					
Median (Q1, Q3)	**13 (11, 19)**	**32 (24, 35)**	13 (12, 31)	26 (13, 34)	< **0.001**
Extrakardiale Anomalien					
Nein	7 (87.5%)	30 (88.2%)	9 (75.0%)	46 (85.2%)	0.530
Ja	1 (12.5%)	4 (11.8%)	3 (25.0%)	8 (14.8%)	
Genetische Erkrankung					
Nein	7 (87.5%)	31 (91.2%)	12 (100.0%)	50 (92.6%)	0.506
Ja	1 (12.5%)	3 (8.8%)	0 (0.0%)	4 (7.4%)	
Geschlecht					
Männlich	6 (75.0%)	13 (38.2%)	7 (58.3%)	26 (48.1%)	0.126
Weiblich	2 (25.0%)	21 (61.8%)	5 (41.7%)	28 (51.9%)	
IVF basierte Technik					
Nein	7 (87.5%)	32 (94.1%)	11 (91.7%)	50 (92.6%)	0.805
Ja	1 (12.5%)	2 (5.9%)	1 (8.3%)	4 (7.4%)	
Coarctation					
Nein	3 (37.5%)	**2 (5.9%)**	**9 (75.0%)**	14 (25.9%)	< **0.001**
Ja	5 (62.5%)	**32 (94.1%)**	**3 (25.0%)**	40 (74.1%)	
Retrograder Fluss im Aortenbogen					
Nein	**0 (0.0%)**	18 (52.9%)	**10 (83.3%)**	28 (51.9%)	< **0.001**
Ja	**8 (100.0%)**	16 (47.1%)	**2 (16.7%)**	26 (48.1%)	
Obstruktion des ventrikulären Ausflusstraktes					
Nein	2 (25.0%)	24 (70.6%)	8 (66.7%)	34 (63.0%)	0.053
Ja	6 (75.0%)	10 (29.4%)	4 (33.3%)	20 (37.0%)	

Tabelle 2 Demographische Daten der gesamten Kohorte nach Outcome aufgeführt.

Darstellung kategorischer Variablen als Anzahl N und Anteil in Prozent (%). Darstellung kontinuierlicher Variablen als Median und Minimal- sowie Maximalwert (Q1=unteres Quartil, Q3=oberes Quartil). SVP=Univentrikuläre Palliation; BVR=Biventrikuläre Korrektur; KI=Keine Intervention; GA= Gestationsalter (SSW); IVF=in-vitro Fertilisierung. Für kategorische Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test genutzt und für numerische Variablen ein Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung des p-Wert. Hervorgehoben sind Unterschiede mit einem Signifikanzlevel von p<0.05.

Die Interobserver Reliabilität wurde für signifikante echokardiographische Messungen mittels Kendallschem Konkordanzkoeffizienten W berechnet. Dieser zeigte für AoV W = 0.915 (p=0.015), für den Aortenisthmus W = 0.757 (p=0.069), für die LV enddiastolische Länge W = 0.942 (p=0.011) und für die LV enddiastolische Breite W = 0.945 (p=0.011).

4.1 BVR versus SVP

Detaillierte Ergebnisse des Vergleichs echokardiographischer Untersuchungen der Outcomegruppen BVR und SVP wurden in Tabelle 3 dargestellt.

Echokardiographische Charakteristika	**BVR**	**SVP**	**P-Wert**
AoV Z-Score	-1 (2)	-1.5 (3)	0.114
Aortenisthmus Z-Score	-4.4 (4)	-1.9 (2)	**0.006**
TV-Ringdurchmesser Z-Score	0.6 (1)	0.7 (1)	0.651
MV-Ringdurchmesser Z-Score	-2.4 (2)	-2.1 (2)	0.090
MV/TV Ratio	0.63 (0.1)	0.59 (0.2)	0.084
LV enddiastolische Länge Z-Score	-1.9 (1)	-2.8 (2)	**0.002**
LV enddiastolische Breite Z-Score	-2.5 (1)	0.5 (2)	**< 0.001**
LV:RV enddiastolische Längen Ratio	0.93 (0.1)	0.78 (0.2)	**< 0.001**
LV SI	0.44 (0.2)	0.71 (0.2)	**< 0.001**
LV Fläche	1.38 (0.7)	1.36 (1)	0.508
EFE	9 (10)	20 (80)	**< 0.001**
spitzenbildender LV	47 (70)	6 (20)	**< 0.001**

Tabelle 3 Fetale echokardiographische Unterschiede der Outcomes: BVR vs. SVP.

BVR=Biventrikuläre Korrektur; SVP=Univentrikuläre Palliation; AV=Aortenklappe; LV=Linker Ventrikel; MV=Mitralklappe; RV=Rechter Ventrikel; TV=Trikuspidalklappe. N (%)=Anzahl an fetalen Echokardiographien für kategorische Variablen und Median (Interquartilsabstand) für kontinuierliche Variablen.

Signifikant unterschiedlich für die 2 Gruppen waren die folgenden Messungen:

Aortenisthmus Z-Score

LV enddiastolische Länge Z-Score

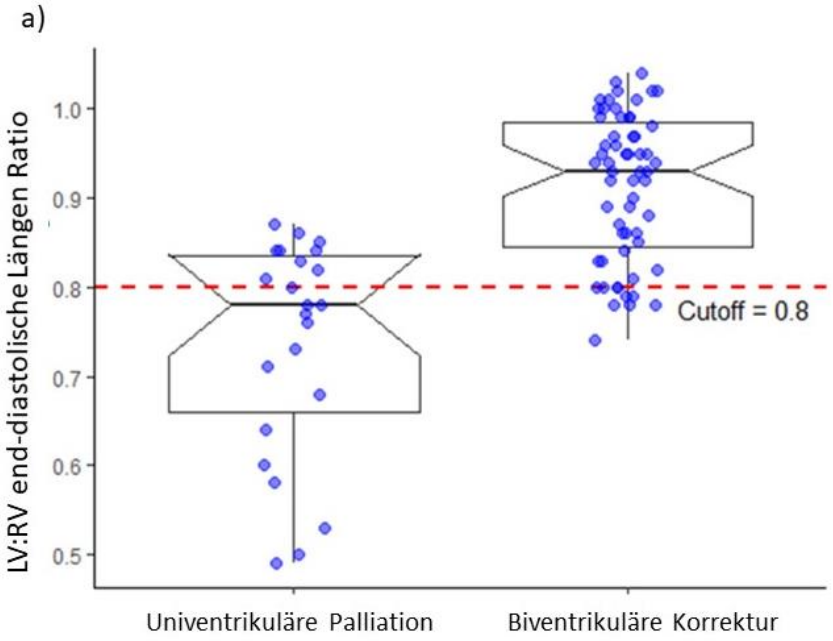
LV enddiastolische Breite Z-Score

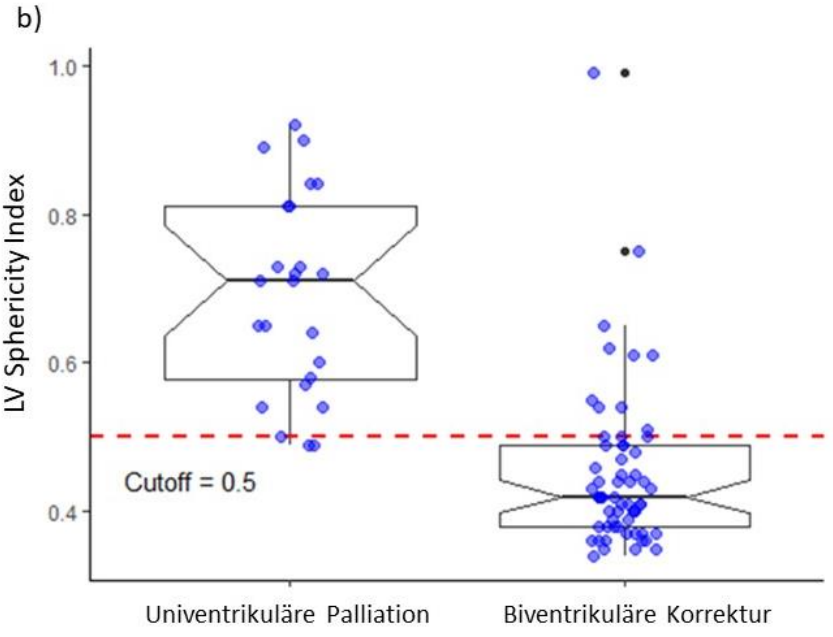
LV:RV enddiastolisches Längenverhältnis

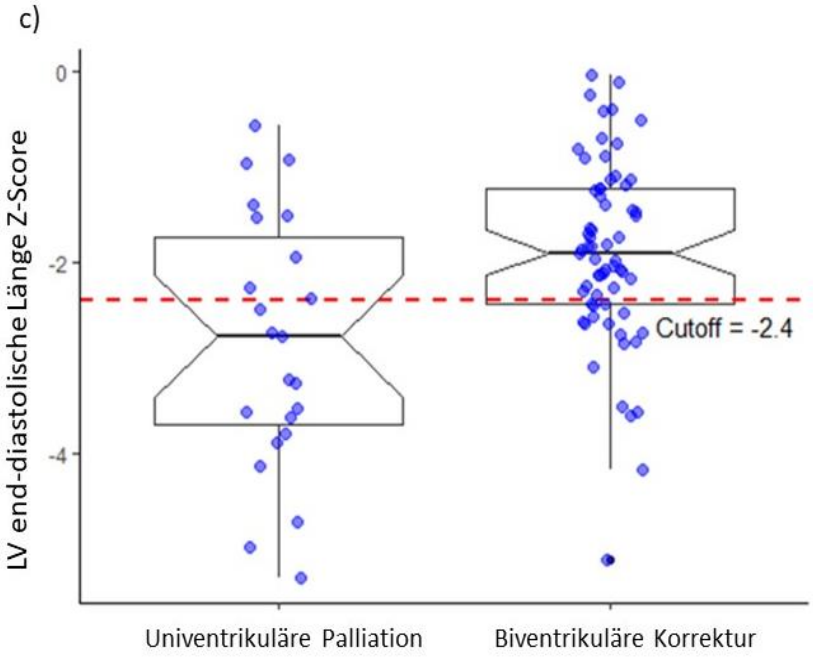
LV SI

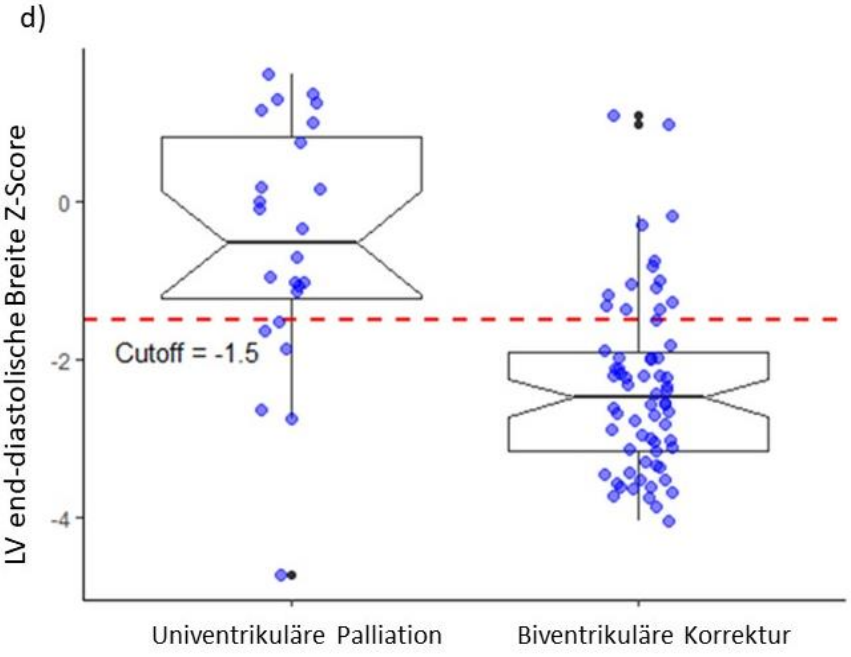
Zudem waren die Patienten mit SVP mit einer höheren Anzahl an diagnostizierter EFE assoziiert als Patienten mit BVR (80% vs. 10%, $p<0.001$).

Ein spitzenbildender LV trat signifikant häufiger in der Gruppe mit BVR auf (70% vs. 20%, $p<0.001$). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Entitäten Z-Score AoV, Z-Score TV, Z-Score MV, MV/TV Ratio, Fläche des LV nachweisen (vgl. Tabelle 3). Die Verteilung der signifikanten Werte wird in Abbildung 13 aufgezeigt.


a)
LV:RV end-diastolische Längen Ratio
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
Cutoff = 0.8
Univentrikuläre Palliation
Biventrikuläre Korrektur


b)
LV Sphericity Index
1.0
0.8
0.6
0.4
Cutoff = 0.5
Univentrikuläre Palliation
Biventrikuläre Korrektur


c)
LV end-diastolische Länge Z-Score
0
-2
-4
Cutoff = -2.4
Univentrikuläre Palliation
Biventrikuläre Korrektur


d)
LV end-diastolische Breite Z-Score
0
-2
-4
Cutoff = -1.5
Univentrikuläre Palliation
Biventrikuläre Korrektur

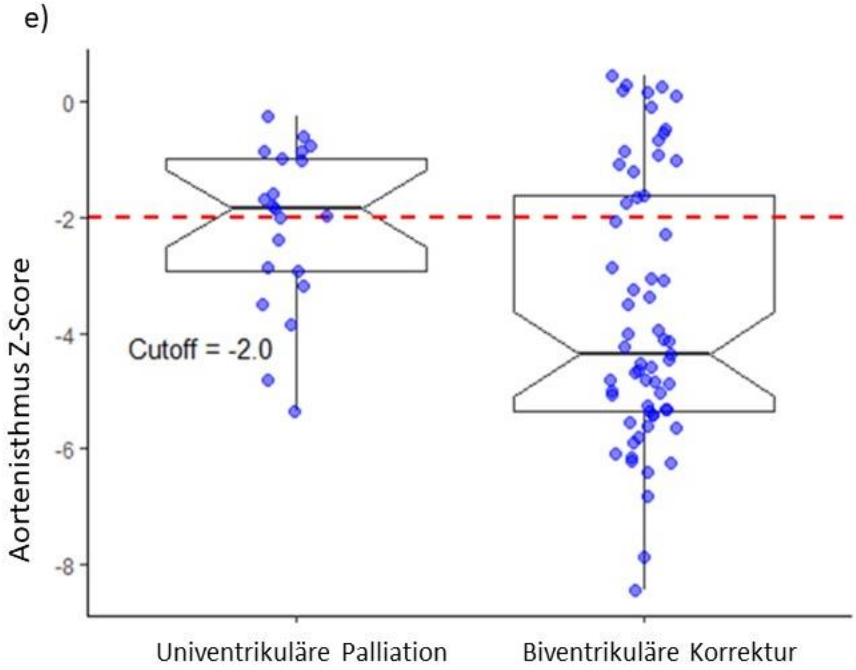


Abbildung 13 Scatter-Plots und Box-Whisker-Plots der signifikanten fetalen echokardiographischen Variablen bei SVP und BVR. Cut-Off-Werte werden durch ROC festgelegt zur Unterscheidung zwischen beiden Outcomes.

a) *enddiastolische Längen Ratio des linken und rechten Ventrikel (LV:RV Ratio)*
b) *Sphericity Index des linken Ventrikel (LV SI)*
c) *Linker Ventrikel (LV) enddiastolische Länge Z-Score*
d) *Linker Ventrikel (LV) enddiastolische Breite Z-Score*
e) *Aortenisthmusdurchmesser Z-Score*

Die AUC, berechnet aus den ROC-Kurven, Cut-Off-Werten, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW wurde in Tabelle 4 dargestellt.

BVR vs. SVP					
Entscheidend für BVR					
Fetale echokardiographische Variablen	**AUC**	**Sensitivität (%)**	**Spezifität (%)**	**PPW (%)**	**NPW (%)**
LV:RV end-diastolische Längen Ratio ≥ 0.8	0.89	76.2	73.9	83.3	59.1
LV end-diastolische Länge Z-Score ≥ -2.4	0.71	72.3	65.2	83.9	43.8
LV end-diastolische Breite Z-Score ≤ -1.5	0.85	77.3	75.0	89.5	54.5
Aortenisthmus Z-Score ≤ -2.0	0.70	71.4	61.9	83.3	40.0
LV SI Z-Score ≤ 0.5	0.93	78.3	91.7	63.8	97.9

Tabelle 4 Ausgewählte echokardiographische Parameter entscheidend für BVR.

BVR=Biventrikuläre Korrektur; SVP=Univentrikuläre Palliation; AUC=area under the receiver operating characteristic curve; BVR=biventricular repair; LV=Linker Ventrikel; NPW=Negativer Prädiktiver Wert; PPW=Positiver Prädiktiver Wert; RV=Rechter Ventrikel; SV=univentrikulär; TV=Trikuspidalklappe; SI=Sphericity Index

Bei einem Cut-Off-Wert des LV:RV enddiastolischen Längenverhältnis ≥ 0.8 würde eine BVR mit einer Sensitivität von 76.2%, Spezifität von 73.9%, PPW von 83.3%, NPW von 59.1% sowie AUC von 0.89 vorhergesagt werden.
Bei einem Cut-Off-Wert des LV SI ≤ 0.5 würde eine BVR mit einer Sensitivität von 78.3%, einer Spezifität von 91.7%, einem PPW von 63.8% und einem NPW von 79.9% sowie einer AUC von 0.93 vorhergesagt werden.
Bei einem Cut-Off-Wert des Z-Scores LV enddiastolische Länge ≥ -2.4 würde eine BVR mit einer Sensitivität von 72.3%, Spezifität von 65.2%, PPW von 83.9%, NPW von 43.8% sowie einer AUC von 0.71 vorhergesagt werden.
Bei einem Cut-Off-Wert des Z-Scores LV enddiastolische Breite ≤ -1.5 würde eine BVR mit einer Sensitivität von 77.3%, Spezifität von 75.0%, PPW von 89.5%, NPW von 54.5% sowie einer AUC von 0.85 vorhergesagt werden.
Bei einem Cut-Off-Wert des Z-Scores des Aortenisthmus ≤ -2.0 würde eine BVR mit einer Sensitivität von 71.4%, Spezifität von 61.9%, PPW von 83.3%, NPW von 40.0% sowie einer AUC von 0.70 vorhergesagt werden.

4.2 BVR versus KI

Patienten, die eine BVR erhielten, hatten eine signifikant kleinere AV sowie einen kleineren Aortenisthmus. Bei Patienten ohne Intervention war der Z-Score des AoV sowie der Z-Score des Aortenisthmus signifikant kleiner.
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in dem Z-Score der LV enddiastolischen Länge sowie Breite, dem LV:RV enddiastolischem Längenverhältnis, dem Z-Score TV sowie MV, MV/TV Ratio, der Fläche des LV, dem LV SI ebenso wenig wie dem Vorhandensein einer EFE.
Ein spitzenbildender LV (100% vs. 70%) war mit einem postnatalen Verlauf ohne Intervention assoziiert, ($p<0.001$).
Alle echokardiographischen Untersuchungsergebnisse BVR vs. KI wurden in Tabelle 5 dargestellt.

Charakteristika	BVR	KI	P-Wert
AoV Z-Score	-1.0 (2)	0.3 (2)	**0.001**
Aortenisthmus Z-Score	-4.4 (3.7)	-2.2 (2.2)	**0.003**
TV-Ringdurchmesser Z-Score	0.63 (1.4)	0.16 (2.1)	0.386
MV-Ringdurchmesser Z-Score	-2.4 (2.1)	-1.9 (2-7)	0.731
MV/TV Ratio	0.63 (0.14)	0.69 (0.13)	0.050
LV enddiastolische Länge Z-Score	-1.9 (1.2)	-1.9 (1.7)	0.402
LV enddiastolische Breite Z-Score	-2.5 (1.3)	-2.0 (1.8)	0.015
LV:RV enddiastolische Längen Ratio	0.93 (0.14)	0.92 (0.13)	0.617
LV SI	0.44 (0.2)	0.50 (0.2)	0.286
LV Fläche	1.38 (0.7)	1.8 (1.4)	0.044
EFE	9 (10)	0 (0)	0.080
spitzenbildender LV	47 (70)	32 (100)	< **0.001**

Tabelle 5 Fetale echokardiographische Unterschiede der Outcomes: BVR vs. KI

BVR=Biventrikuläre Korrektur; KI=Keine Intervention; AV=Aortenklappe; LV=Linker Ventrikel; MV=Mitralklappe; RV=Rechter Ventrikel; TV=Trikuspidalklappe. N (%)=Anzahl an fetalen Echokardiographien für kategorische Variablen und Median (Interquartilsabstand) für kontinuierliche Variablen.

Die Verteilung der signifikanten echokardiographischen Variablen wird in Abbildung 14 dargestellt.

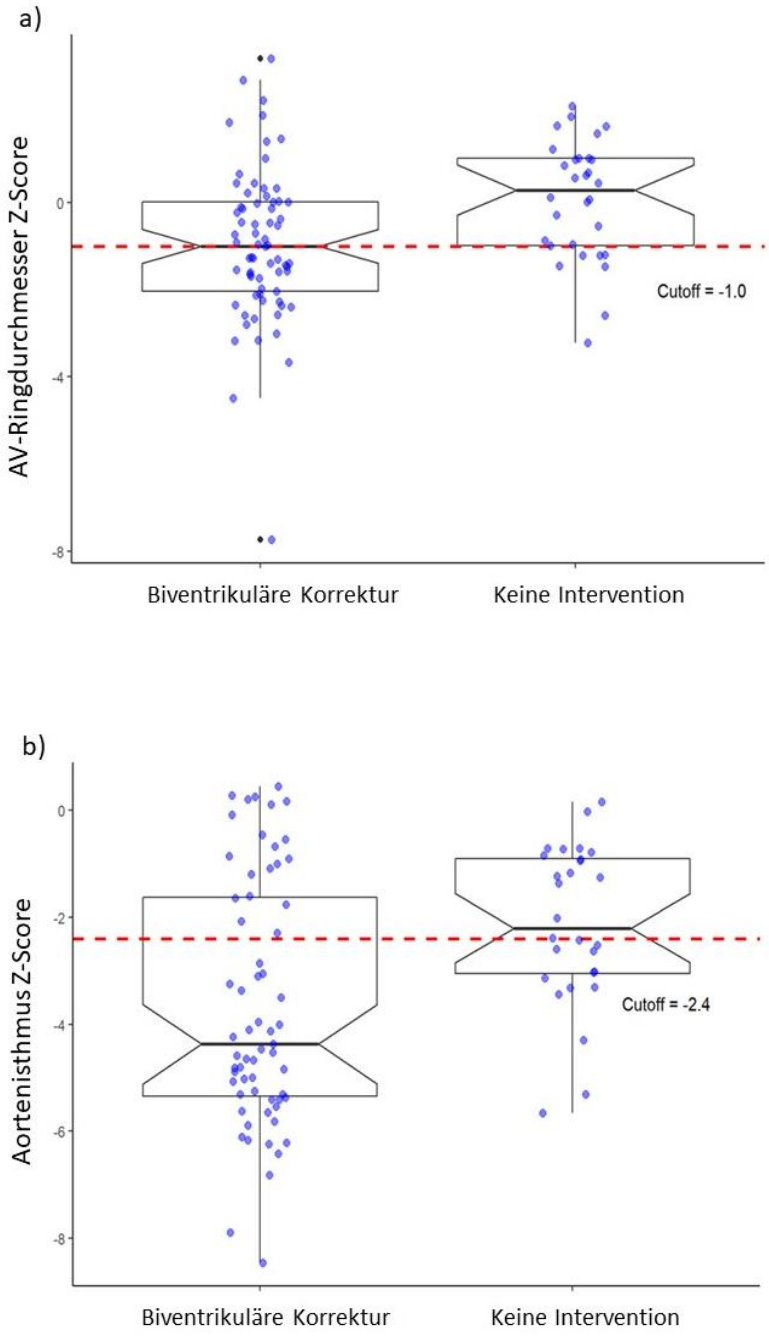


Abbildung 14 Scatter-Plots und Box-Whisker-Plots der signifikanten fetalen echokardiographischen Variablen bei BVR und KI. Cut-Off-Werte werden durch ROC festgelegt zur Unterscheidung zwischen beiden Outcomes.

***a)** Aortenklappenringdurchmesser (AV) Z-Score **b)** Aortenisthmusdurchmesser Z-Score.*

Die AUC, dargestellt über ROC, Cut-Off-Werte, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW, wurden in Tabelle 6 dargestellt.

BVR vs. KI Entscheidend für KI					
Fetale echokardiographische Variablen	**AUC**	**Sensitivität (%)**	**Spezifität (%)**	**PPW (%)**	**NPW (%)**
AoV Z-Score ≥ -1.0	0.70	66.7	59.4	40.4	83.3
Aortenisthmus Z-Score ≥ -2.4	0.70	60.7	68.3	42.9	76.8

Tabelle 6 Ausgewählte echokardiographische Parameter entscheidend für KI.

AUC=area under the receiver operating characteristic curve; AV=Aortenklappe; BVR=biventricular repair; NPW=Negativer Prädiktiver Wert; PPW=Positiver Prädiktiver Wert;

Bei einem Cut-Off-Wert des Z-Scores AoV ≥ -1.0 würde KI mit einer Sensitivität von 66.7%, Spezifität von 59.4%, PPW von 40.4%, NPW von 83.3% sowie einer AUC von 0.70 vorhergesagt werden.
Bei einem Cut-Off-Wert des Z-Scores Aortenisthmusdurchmesser ≥ -2.4 würde KI mit einer Sensitivität von 60.7%, Spezifität von 68.3%, PPW von 42.9%, NPW von 76.8% sowie einer AUC von 0.70 vorhergesagt werden.

Des Weiteren zeigten sich ein spitzenbildender LV sowie ein retrograder Fluss im Aortenbogen als signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 2). Von 35 Fällen mit CoA zeigten 17 (48%) einen retrograden Fluss im Aortenisthmus. Dies trat bei vorhandener CoA mit folgenden Komorbiditäten auf: ASD II (4), multiple Obstruktionen der linken Herzhälfte (4, 2/4 mit klassischem Shone-Komplex), subvalvuläre AS (1). Ein obstruktiver antegrader Blutfluss zeigte sich bei isolierter CoA (3) oder in Kombination mit folgenden weiteren intrakardialen Anomalien: persistierende linke obere Hohlvene (3), muskuläre VSD (2) oder kleiner perimembranöser VSD mit persistierender linker oberer Hohlvene (2).

5 Diskussion

Aufgrund des Mangels an zuverlässigen Parametern und Scores zur Vorhersage eines postnatalen univentrikulären oder biventrikulären Kreislaufes stellt die pränatale Beratung der Eltern bei bLV-Patienten noch immer eine Herausforderung dar.

Die Zielsetzung der Studie war es, fetale echokardiographische Parameter zu definieren, welche bei der vorgeburtlichen Beratung bezüglich einer univentrikulären oder biventrikulären postnatalen Zirkulation mit oder ohne Intervention bei Patienten mit pränatal diagnostiziertem bLV/HLHC zur Orientierung dienen, um die interdisziplinäre Aufklärung der Eltern zu verbessern und die bestmögliche Versorgung des Patienten zu gewährleisten.

Im Sinne der Fragestellung können die folgenden Aussagen formuliert werden.

In dieser speziell ausgewählten Gruppe an Patienten mit diagnostiziertem bLV, ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf Erbkrankheiten oder extrakardialer Anomalien, erhielten 15% eine SVP, 63% eine biventrikuläre chirurgische oder katheterbasierte operative Korrektur und 22% eine biventrikuläre Zirkulation ohne Intervention im postnatalen Verlauf. Insgesamt wurden Patienten mit BVR signifikant später im Vergleich zu Patienten mit SVP an ein Pränatalzentrum überwiesen (32. vs. 13. SSW).

Der dominierende Vorhersagewert für eine BVR war der LV SI ≤ 0.5 mit einer Spezifität von 91.7% und einem NPW von 97.9%, während eine etwas geringere Sensitivität von 78.3% bestand. Je länger und weniger kugelig (breit) die Erscheinung des LV war (kleiner SI, großer Wert der Ventrikellänge und kleinerer Wert fuer die Ventrikelbreite), desto wahrscheinlicher war die biventrikuläre Korrektur. Je breiter und weniger lang der LV war (großer SI, kleiner Wert der Ventrikellänge und grösserer Wert der Ventrikelbreite), desto unwahrscheinlicher war die biventrikuläre Korrektur.

Des Weiteren zählten das LV:RV Längenverhältnis ≥ 0.8, der Z-Score LV enddiastolische Breite ≤ -1.5 und der Z-Score LV enddiastolische Länge ≥ -2.4 zu den festgestellten Entscheidungsgrenzen für eine biventrikuläre Korrektur. Alle jedoch mit einer geringeren Spezifität als der SI des LV. Die PPW variierten zwischen 64% und 90%. Das Vorhandensein einer EFE sowie ein retrograder Fluss im Aortenbogen waren mit der Outcomegruppe SVP assoziiert. Ein spitzenbildender LV trat signifikant häufiger in der Gruppe mit BVR auf.

Der dominierende Vorhersagewert für eine biventrikuläre Zirkulation ohne Intervention war der Z-Score des Aortenisthmusdurchmessers ≥ -2.4 und der Z-Score des AoV ≥ -1.0 mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität zwischen 59.4% und 68.3%. Die NPW variierten zwischen 76.8% und 83.3%. Ein spitzenbildender LV sowie antegrader Fluss im Aortenbogen waren mit einem postnatalen Verlauf ohne Intervention assoziiert.

Die Entität des HLH umfasst ein breites Spektrum an unterentwickelten Linksherzstrukturen, zu welchen der hypoplastische LV, AA oder AS, MA oder MS zählen (Sherif et al. 2013). Diese Patienten erhalten gewöhnlich postnatal operativ einen Einkammerkreislauf im Sinne einer SVP, da der LV nicht in der Lage ist den systemischen Kreislauf aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus haben Tchervenkov et al. eine Untergruppe an Patienten mit einer milder ausgeprägten Form des HLH beschrieben, welche einem möglichen postnatalen Zweikammerkreislauf zugeführt werden können. Diese als bLV oder HLHC bezeichnete Gruppe wird durch eine Hypoplasie der AV und MV ohne intrinsische Stenose, Hypoplasie des LV, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, Obstruktion des Aortenbogens, aber antegradem Fluss durch Aortenbogen und AAo definiert (Tchervenkov et al. 2006). Die Entscheidung bezüglich der postnatalen Korrekturoperation und dem daraus resultierenden Ein- oder Zweikammerkreislauf ist in dieser Gruppe von bLV-Patienten besonders schwierig. Trotz besseren Outcomes für eine BVR im Vergleich zu SVP kann eine falsche Entscheidung zu nicht akzeptablen, hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten führen (Cavigelli-Brunner et al. 2012). Daher haben spezialisierte Zentren, wie das Boston Children's Hospital mit dem „Staged Left Ventricular Recruitement" nach SVP oder die „Gießener-Hybrid-Strategie" versucht, den Zeitpunkt der Entscheidung zu verschieben (Emani 2016; Schranz et al. 2015). Yerebakan et al. zeigten sogar, dass eine initiale Giessen-Hybrid Versorgung mit bilateralem Pulmonalarterienbanding und Stenting des DA und FO mit einer 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% und einer akzeptablen Reinterventionsrate einhergeht (Yerebakan et al. 2015).

Mit dem Verweis auf präexistierende Studien muss unterschieden werden, ob pränatale oder neonatale Patienten untersucht wurden sowie die Definition der Einschlusskriterien der Patientenkohorte im Hinblick auf große Unterschiede betrachtet werden. Eine klare Definition des bLV ist noch nicht existent (Lofland et al. 2001; Hickey et al. 2012; Pitkänen et al. 2006). Die Patientenkohorte ist zudem in der Regel sehr klein und häufig assoziierte intrakardiale Fehlbildungen werden oft in Studien miteingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum reicht in der Regel nicht sehr weit. Die Möglichkeit neuerer

operativer Verfahren, wie die Hybrid-Therapie, existieren zudem erst seit 1993 und werden nur an wenigen Zentren angewandt. Hiermit reduziert sich die Aussagekraft bisheriger Studien und Scores deutlich (Tchervenkov et al. 1998; Jantzen et al. 2015; Yerebakan et al. 2015; Weber et al. 2013; Mart und Eckhauser 2014; Emani 2016; Schwartz et al. 2001).

Es wird ersichtlich, dass insgesamt weiterführende Langzeitstudien mit klar definierten Einschlusskriterien des bLV und einer homogenen Kohorte mit ausreichend repräsentativem N notwendig sind, um Scoringsysteme zu verbessern.
Insgesamt ist interessant, dass der Großteil der Patienten unserer Studie eine erfolgreiche biventrikuläre Korrektur erhielt und außerdem wider aller Erwartung ein doch nicht sehr geringer Anteil gar keine Intervention benötigte. Dies könnte mit den streng definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Zusammenhang stehen.

Es zeigte sich, dass Patienten mit BVR tendenziell später an ein Pränatalzentrum überwiesen wurden als Patienten mit SVP. Hieraus könnte man schließen, dass ein ausgeprägter hypoplastischer Linksherzbefund bereits früh auch von einem niedergelassenen Gynäkologen entdeckt werden kann. Weiterhin könnte dies aber auch bedeuten, dass eine weiterhin engmaschige Untersuchung auch im späteren Verlauf der Schwangerschaft notwendig ist, da sich auch dort die Notwendigkeit einer BVR entwickeln kann.

Einige der Patienten (N=29) zeigten weiterhin eine EFE, was in bereits vorausgehenden Studien mit einer SVP und einem insgesamt schlechteren Outcome korreliert (Hickey et al. 2012; Lofland et al. 2001; Gundry und Behrendt 1986). Interessant hierbei ist, dass diese in den meisten Fällen mit HLH und somit im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Form der Hypoplasie beschrieben wird. In unserer Studie zeigte sich dies jedoch auch bei der milderen Form des bLV. Erwartet hätten wir hierbei eine deutlich geringere Anzahl. Trotzdem trat auch bei uns ein Zusammenhang mit vorhandener EFE und SVP auf. Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen BVR und KI. In der Gruppe ohne Intervention zeigte sich trotzdem kein Patient mit zusätzlicher EFE.
Im Vergleich zu bisherigen Studien wurden Verzerrungen (bias) durch heterogene Gruppen des bLV reduziert, indem alle Fälle mit zusätzlichen höhergradigen Anomalien (siehe Ausschlusskriterien) sowie pränatalen Interventionen und maternaler Hyperoxygenierung ausgeschlossen wurden. Durch den Studienaufbau als Multizenterstudie wurde ein

vergleichsweise großes N an Patienten bei einer relativ homogenen Gruppe des bLV erreicht.

Für die weiterhin bestehende Notwendigkeit einer SVP und eine schlechtere Prognose hinsichtlich einer BVR bei bLV-Patienten sprechen nach Annahme von Jentzen et al. ein kleiner MV-Durchmesser Z-Score ≤ -1.9 sowie eine MV:TV Ratio ≥ 1.5. Eine LV:RV enddiastolische Breite Ratio ≥ 2.1 war mit einer SVP assoziiert. Diese Parameter ließen sich bei uns nicht als signifikant reproduzieren. Insgesamt zeigte sich eine retrospektive Single-Center-Studie, was zu einer geringen Fallzahl N=39 führte. Allerdings ist zu erwähnen, dass die Outcomes mit BVR (N=24) und SVP (N=15) relativ ausgeglichen sind (Jantzen et al. 2015).

Eine hämodynamisch wirksame Trikuspidalklappeninsuffizienz mit rechtsventrikulärer Dysfunktion oder eine zusätzliche Pulmonalklappenmalformation mit Insuffizienz oder Stenose kann ein Ausschlusskriterium für eine palliative operative Versorgung und Indikation für eine Herztransplantation sein (Lofland et al. 2001; Hickey et al. 2012 Schwartz et al. 2001; Emani 2016). Ein spitzenbildender LV hingegen gilt als gute Prognose für eine BVR (Pitkänen et al. 2006).

Zu den Scoringsystemen des HLH zählen der Rhodes-Score (La Rhodes et al. 1991), CHSS Survival-Benefit-Score (Lofland et al. 2001) und Discriminant- oder Colan-Score (Colan et al. 2006), welche sich allerdings nur unzureichend auf die Entität des bLV übertragen lassen. Rhodes et al. entwickelten ein Scoringsystem basierend auf retrospektiven postnatalen echokardiographisch erhobenen Werten, welches die Sterblichkeit im Krankenhaus von Patienten mit kritischer AS vorhersagt. Hierbei waren die Mitralklappenfläche, Durchmesser der Aortenwurzel sowie die Verhältnisse zwischen langer Achse des LV im Vergleich zur Länge des gesamten Herzens die in den Score eingehenden Vorhersagewerte für ein Überleben. Die LV-Funktion wurde am besten durch die Messung des Ein- und Ausflusstrakts des LV sowie die Größe der Kammer des LV beschrieben (La Rhodes et al. 1991). Dieses Scoringsystem für bLV, als Resultat einer kritischen AS gesehen, lässt sich nicht einfach auf bLV ohne diese Koentität übertragen. Der natürliche Verlauf von Patienten mit bLV ohne kritische AS unterscheidet sich vom Entwicklungsverlauf von Patienten mit bLV und kritischer AS, welche insgesamt eine schlechtere Prognose haben (Tani et al. 1999). Dies kann zum Teil mit den myo- und endokardialen Fehlbildungen zusammenhängen, die bei kritischer AS beobachtet werden, und zu EFE, eingeschränkter diastolischer Funktion, pulmonaler Hypertonie sowie erhöhtem linksatrialem Druck führen

(Mocellin et al. 1983; Gundry und Behrendt 1986). Trotz dem Ausschluss aller Fälle mit kritischer AS aus unserer Studie fand sich eine EFE in 29 untersuchten Feten. Das Vorhandensein war darüber hinaus assoziiert mit einer SVP.
Die Congenital Heart Surgeons Society versuchte 2001 einen 5-Jahres Überlebensvorteil von BVR vs. SVP bei Neonaten mit kritischer AS unter Einbezug der EFE vorherzusagen (Lofland et al. 2001):

Survival Benefit = Intercept + b1 (age at entry) + b2 (*z*-score of aortic valve at the sinuses) + b3 (grade of EFE) + b4 (ascending aorta diameter) + b5 (presence of moderate or severe tricuspid regurgitation) + b6 (*z*-score of the LV length)

Hierbei sind EFE mit Grad der Ausprägung sowie die Trikuspidalklappenregurgitation in die Berechnung mitaufgenommen. Es zeigt sich, dass das Vorhandensein einer EFE mit zusammenhängender diastolischer Dysfunktion das Outcome mehr beeinflussen könnte als das Volumen des linken Ventrikels. Trotzdem ist der Score auf die Entität der kritischen AS beschränkt und lässt sich weiterhin nicht auf bLV übertragen.

Einige Zeit später entwarfen Colan et al. 2006 weiterhin einen Score für Neonaten mit AS (Colan et al. 2006):

Score = 10.98 (BSA) + 0.56 (aortic valve anulus z-score) + 5.89 (LAR) – 0.79 (presence of grade 2 or 3 EFE) – 6.78

Auch hier wurde die EFE mit Grad der Ausprägung einbezogen.
Basierend auf diesen prädiktiven Modellen sollten die Größe und Form des AV- und MV-Rings, Größe und Funktion des LV, Trikuspidalklappenregurgitation sowie das Vorhandensein einer EFE in die Planung einer BVR bei kritischer AS miteinbezogen werden. Auch bei bLV können diese Parameter mit einfließen, allerdings lassen sich bisher definierte Scores und Cut-Off-Werte nicht als Grenzwert ansehen.

Ein von Mart et al. entwickeltes mögliches echokardiographisches Scoringsystem zur Vorhersage einer BVR für Neonaten mit HLHC ist der 2V-Score:

$\{[(MV_{4C}/AV_{PSLA}) \div (LV_{4C}/RV_{4C})] + MPA\}/BSA$

(4C = Vierkammerblick, PSLA = Parasternal lange Achse, MPA = Pulmonalarteriendurchmesser, BSA = Körperoberfläche [m^2])

Ein Cut-Off-Wert von ≤ 16.2 gilt hiernach mit hoher Sensitivität und Spezifität als Vorhersagewert für eine BVR. Zudem wurde der Score mit den bereits vorhandenen Scores des HLH verglichen (s.o.) und als adäquater empfunden. Die Patientenauswahl in ihrer Studie war unserer ähnlich, allerdings wurde Bezug auf die Neonatalperiode im Gegensatz zu der bei uns untersuchten Pränatalzeit genommen. Patienten mit EFE wurden ausgeschlossen. Die untersuchte Kohorte ist zudem sehr klein (N=20) und ohne Langzeitergebnisse. Kritisch zu sehen ist außerdem, dass dieser Score retrospektiv mittels einer Patientenkohorte, die bereits eine SVP oder BVR erhalten hat, ermittelt wurde und die Gruppe der SVP nur 3 Patienten umfasst. Weiterführende prospektive Studien sind zur weiteren Validierung notwendig. Die Anwendung des Scores war auf unsere Kohorte bei vorhandener EFE in fast der Hälfte der Fälle nicht möglich. (Mart und Eckhauser 2014)

Weber et al. haben prospektiv echokardiographische Werte im Zusammenhang mit neonatalen Interventionen bei borderline hypoplastischen Ventrikeln untersucht. Auch hier wurden Feten eingeschlossen, die einen Z-Score zwischen -2 und -4 der LV Länge und/oder Breite zeigten. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein obstruktiver oder retrograder Fluss im Aortenbogen, CoA, der Shone-Komplex und eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, wie z.B. eine bikuspide AV, sowie ein großer Z-Score >0.04 der TV mit einer früheren Intervention verbunden sind. Neonatale Faktoren, assoziiert mit einer nicht notwendigen Intervention, waren eine größere MV (Z-Score MV >-3.8). Ein spitzenbildender LV wurde als größter Vorhersagewert für eine BVR definiert. In die Gruppe von bLV wurden Patienten mit AVSD und DORV und Shone-Komplex eingeschlossen, was zu einer Verzerrung (bias) der Ergebnisse führen kann. Auch in dieser Studie war die Kohorte mit insgesamt 32 Patienten klein. Zudem scheinen die Einschlusskriterien der Kohorte Fälle, die eine SVP benötigen, möglicherweise herauszufiltern, was dazu führt, dass nur 2 Patienten mit SVP untersucht wurden. Eine serielle fetale echokardiographische Untersuchung war nicht in allen Fällen möglich (Weber et al. 2013).

In der Studie von Schwartz et al. wurden Vorhersagewerte für eine BVR bei Patienten ≤ 3 Lebensmonate mit mehreren obstruktiven Linksherzläsionen untersucht. Es wurde herausgefunden, dass neben dem größten Risikofaktor des moderaten/großen VSD eine unikuspide AV, eine hypoplastische MV und LV sowie ein Z-Score <-2 des enddiastolischen linksventrikulären Volumens das Versagen einer BVR begünstigen (Schwartz et al. 2001). In unserer Studie haben wir keine signifikanten Unterschiede zwischen Z-Scores der TV, Z-Scores MV und MV/TV Ratio zwischen SVP und BVR Endpunkten gefunden. Aber wie

vorbeschrieben war der Z-Score des enddiastolischen linksventrikulären Volumens in der SVP Kohorte kleiner im Vergleich zu BVR. Ein leichter Trend bezüglich kleineren MV-Dimensionen (p=0.09) besteht bei SVP (Schwartz et al. 2001).

Den größten Vorhersagewert in unserer Studie zwischen SVP und BVR hatte der SI des LV. Ein vergrößerter SI entspricht einer eher *kugeligen, dickeren* Form des LV, dies wurde gehäuft in der SVP-Gruppe gesehen. Ein kleiner SI hingegen weist auf eine eher *längere und schmalere* Form des LV in der Gruppe der BVR hin. Postnatal zeigte sich die linksventrikuläre Länge ähnlich, allerdings hängt das Potential der Volumenzunahme des LV mit dem Wachstum des linksventrikulären Querumfangs zusammen. Das Längenwachstum des LV ist eingeschränkt, während eine zirkuläre Ausbreitung auf Grund der Faserverläufe der Herzmuskulatur einfacher ist. Dieses kann postnatal durch Druckveränderungen und die Vorbeugung des Septums beeinflusst werden. Beide Entitäten beeinflussen die linksventrikuläre Füllung. Da das linksventrikuläre Volumen über den Längs- und Querdurchmesser berechnet wird, haben dünne lange LV eine höhere Wahrscheinlichkeit einer postnatalen Volumenvergrößerung (Phoon und Silverman 1997). Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen hypoplastischen linksventrikulären Strukturen und einem vermindert gefüllten LV aufgrund von Druckveränderungen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Venardos et al. welche die Entität des bLV mittels Form des LV in „rundlich“ mit AS und systolischer Dysfunktion sowie „lang und schmal“ mit antegradem Fluss durch AV und MV sowie Aortenbogenhypoplasie unterteilten (Venardos et al. 2020). Dies sollte insgesamt in Bezug auf die korrekte Diagnosestellung mit Einteilung in Untergruppen des bLV sowie die weiterführende Beratung der Eltern beachtet werden.

Patienten mit BVR hatten bei uns eine größere LV:RV Ratio der enddiastolischen Länge im Vergleich zu SVP, was die Relevanz des *langen* linken LV unterstützt. In unserer Kohorte zeigten alle Patienten ohne postnatale Intervention einen spitzenbildenden LV in den pränatalen echokardiographischen Untersuchungen. Im Vergleich dazu zeigte dies lediglich eine kleine Anzahl an Patienten mit SVP. In einer weiteren bereits existierenden Studie wurde als einziger Vorhersagewert für eine BVR der spitzenbildende LV festgestellt. In dieser Studie wurden allerdings AVSD und DORV miteingeschlossen (Pitkänen et al. 2006).

Des Weiteren zeigte sich ein enddiastolischer retrograder Fluss im Aortenbogen in nur 48.1% der Fälle mit einem Anteil von 74.1% an CoA und antegradem Fluss über AV und in der AAo. Interessant ist dies bezüglich des als sensitiver Marker gesehenen

Vorhandenseins eines retrograden Flusses in Kombination mit einer Verengung des Linksventrikulären Ausflusstraktes für die Definition der CoA (Quarello et al. 2011).
Hierbei lässt sich spekulieren, dass sich in der SVP-Gruppe eine zu einem frühen Gestationszeitpunkt entwickelnde milde AS mit beginnender Dysplasie und Fibrose der Klappen und einer damit einhergehenden hohen Flussgeschwindigkeit (nicht publiziert) sich nicht in eine kritische AS weiterentwickelte. Stattdessen führte dies zu einem Umbau der Linksherzstrukturen im Sinne einer kugeligen, nicht-spitzenbildenden Form des LV und kleiner LV:RV enddiastolischen Längen Ratio. Dies macht eine postnatale BVR unwahrscheinlich. Als Hypothese wird somit ein anfänglicher antegrader, im späteren Verlauf retrograder Fluss über den Aortenisthmus als Ursache für die Entwicklung einer milden Isthmushypoplasie mit unkritischer CoA in fast der Hälfte der Fälle angenommen.
Nach Weber et al. gehören die CoA, eine linksventrikuläre Abflussstörung sowie ein retrograder Fluss im Aortenbogen zu den Faktoren, die eine frühe chirurgische oder katheterbasierte Intervention vorhersagen. Der Trikuspidalklappenringdurchmsser zeigte keine Unterschiede im Hinblick auf eine frühe oder nicht notwendige Intervention in fetalen oder neonatalen Echokardiogrammen. In unserer Studie war ein retrograder Fluss im Aortenbogen klar mit einer operativen Korrektur im Sinne von SVP oder BVR im Gegensatz zu KI assoziiert. Patienten ohne Intervention zeigten signifikant seltener einen retrograden Fluss während der Fetalzeit. Der signifikanteste Marker für eine nicht notwendige Intervention in dieser Studie war ein größerer Z-Score der MV in postnatalen Echokardiogrammen. Auch hier wird der Vergleich unserer Studie mit Weber et al. durch die Heterogenität der Gruppe, welche Patienten mit AVSD oder DORV einschließt, verzerrt (Weber et al. 2013).

In der BVR-Gruppe zeigten sich ausgeprägte Veränderungen des Aortenbogens, welche vermutlich unter Präsenz von begleitenden intraventrikulären Abnormalitäten zu der Entwicklung eines bLV führten. Hierbei zeigte sich der LV *lang und schmal, spitzenbildend ohne EFE*, was als Untergruppe des bLV gesehen werden kann. Diese Untergruppe hatte den kleinsten Z-Score des Aortenisthmus. Eine frühzeitige chirurgische Korrektur des Aortenbogens in den ersten Lebenstagen könnte hier eine BVR im weiteren Verlauf ermöglichen.

5.1 Limitationen der Studie

Als Einschränkung der Studie muss die nur einjährige postnatale Beobachtungszeit erwähnt werden, welche keine Langzeitprognose darstellen kann. Eine weitere Limitation der Aussagekraft ist das retrospektive Studiendesign mit einer erneuten Bewertung von originalen, aber bereits in der Vergangenheit elektronisch gesicherten echokardiographischen Untersuchungssequenzen. Dieses Studiendesign könnte auch die Ursache für eine gute Interraterreliabilität sein. Allerdings waren hierbei alle erfahrenen Untersucher bezüglich der postnatalen Endpunkte verblindet. Die Bildqualität der gesicherten Untersuchungssequenzen unterschied sich teilweise, stellte sich aber im Endeffekt nicht als Hindernis heraus, die vorgesehenen Messungen durchzuführen. Durch den Aufbau als Multizenterstudie kann es zudem zu einer Verzerrung (bias) im Hinblick auf bevorzugte primäre Behandlungsstrategien und Operationstechniken kommen, welche das Outcome beeinflussen kann. Die Fallzahl insbesondere von eingeschlossenen SVP Outcomes war bei insgesamt selten auftretender Entität gering. Außerdem wurde nur eine Subgruppe von bLV Patienten ohne weitere größere kardiale Anomalien untersucht, um die Verzerrung (bias) so gering wie möglich zu halten. Es wurde nicht zwischen linksventrikulärer Hypoplasie mit und ohne Druckerhöhung unterschieden, Flussprofile über den Klappen sowie DA und FO wurden mit Ausnahme der AV aufgrund fehlenden sonographischen Bildmaterials nicht beurteilt.

5.2 Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich schlussfolgern, dass echokardiographische Parameter das postnatale Outcome des bLV vorhersagen können.

Ein biventrikulärer Endpunkt ist bei den hier definierten bLV- Patienten häufiger zu erwarten, wenn der Sphericity Index ≤ 0.5, der Z-score der LV enddiastolischen Breite ≤ -1.5, die enddiastolische LV:RV Längenratio ≥ 0.8 oder die LV enddiastolische Länge ≥ -2.4 ist. In Anbetracht dessen kann eine weiterführende Beratung der Eltern erfolgen. Diese kann hiermit nicht nur verbessert werden, sondern auch das postnatale Management positiv beeinflussen.

Weitere Studien mit dem Fokus auf die linksventrikuläre Myokardfunktion bei bLV mittels Gewebedopplertechnik oder Speckle Tracking (Enzensberger et al. 2019; Meister et al. 2020) sollten hierbei in Erwägung gezogen werden. Erst vor kurzem wurde gezeigt, dass die Analyse der Vorhofdeformation die Abschätzung der diastolischen Myokardfunktion erlaubt. Dies könnte ein weiterer Ansatz für eine Vorhersage der potentiellen Entwicklung des LV bei bLV-Patienten sein. In diesem Zusammenhang wird zurzeit gemeinsam mit dem Kinderherzzentrum eine prospektiv-randomisierte Untersuchung zur Evaluation der maternalen Hyperoxygenierung zur Wachstumsinduktion von Linksherzstrukturen bei bLV vorbereitet, die hoffentlich das Potential dieses Ansatzes bei Feten mit bLV verdeutlicht. Zudem sollte in weiterführenden prospektiven Studien die Größe und die Funktion des FO eingeschlossen werden, sowie die Unterscheidung zwischen linksventrikulärer Hypoplasie mit und ohne Druckerhöhung und Einflussparameter der MV (z.B. bi-vs. monophasisches Flussprofil) einbezogen werden.

6 Zusammenfassung

Einleitung Die pränatale Vorhersage der postnatalen Zirkulation bei Patienten mit borderline Linkem Ventrikel (bLV) stellt nach wie vor eine der größten Herausforderungen im Hinblick auf eine hinreichende Beratung der Eltern dar. Diese Studie untersucht Zusammenhänge zwischen pränatalen echokardiographischen Parametern und postnatalem Outcome von Patienten mit pränatal diagnostiziertem bLV.

Material und Methoden Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Multizenteranalyse von 4 pränatalmedizinischen Zentren mit einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr. BLV wurde definiert als Z-Score des linken Ventrikels (LV) zwischen -2 und -4. Univentrikuläre Palliation (SVP), Biventrikuläre Korrektur (BVR) und keine Intervention (KI) wurden als Outcome definiert. Pränatale echokardiographische Parameter wurden als unabhängige Variablen festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test/Fishers-Exakt-Test für kategoriale sowie Wilcoxon-Rangsummentest/Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen. Cut-Off-Werte aus ROC-Kurven wurden auf Basis errechneter Z-Scores dargestellt.

Ergebnisse Insgesamt wurden 54 Patienten mit bLV im Zeitraum von 2010 bis 2019 analysiert. 8 (15%) Patienten erhielten SVP, 34 (63%) BVR und 12 (22%) KI. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Erbkrankheiten oder extrakardiale Anomalien ($p>0.05$). Patienten mit SVP waren im Vergleich zu Patienten mit BVR häufiger mit Endokardfibroelastose (EFE) assoziiert (80% vs. 10%, $p<0.001$). Ein spitzenbildender LV trat signifikant häufiger bei BVR auf (70% vs. 20%, $p<0.001$). Der dominierende Vorhersagewert für eine BVR war der LV SI ≤ 0.5 mit Spezifität von 91.7% und NPW von 97.9% bei geringerer Sensitivität von 78.3%. Des Weiteren zählten das LV:RV Längenverhältnis ≥ 0.8, der Z-Score LV enddiastolische Breite ≤ -1.5 und der Z-Score der LV enddiastolischen Länge ≥ -2.4 zu den festgestellten Cut-Off-Werten. Der dominierende Vorhersagewert für KI war der Z-Score des Aortenisthmusdurchmessers ≥ -2.4 und der Z-Score des AoV ≥ -1.0 mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität.

Schlussfolgerung Diese Studie konnte zeigen, dass die Mehrheit an bLV-Patienten eine biventrikuläre Zirkulation erhalten. LV SI, EFE, LV:RV enddiastolische Längen Ratio und Dimensionen der LV enddiastolische Breite, des Aortenisthmus und der Aortenklappe können hilfreiche Parameter bei der Beratung der Eltern sein. Weiterführende prospektive Studien sind notwendig, um prädiktive sonographische Parameter zur Vorhersage eines biventrikulären Outcomes in dieser Patientenkohorte zu definieren.

7 Summary

Objectives Providing advice for parents of the postnatal outcome of unborn children with a prenatal prognosis of borderline left ventricle (bLV) remains challenging. This study analyses correlation of prenatal fetal echocardiographic parameters and postnatal outcome of patients with prenatally diagnosed bLV.

Methods This is a retrospective analysis of patients diagnosed with bLV at prenatal care departments of four centers with a follow up of one year. bLV was defined as z-scores of the LV between -2 and -4. Single-ventricle Palliation (SVP), biventricular repair (BVR) and no intervention were defined as outcome. Prenatal ultrasound parameters served as independent variables. Statistical analysis was performed using Chi-square or Fisher's exact test and Wilcoxon Rank Sum or Kruskal Wallis test for categorical or continuous variables. Cut-off values from the receiver operating characteristic curves (ROC) were determined for significant discrimination between outcome groups.

Results In total there were 54 patients diagnosed with bLV from 2010 to 2019. Overall, 8 (15%) patients underwent SVP, 34 (63%) underwent BVR and 12 (22%) no intervention, respectively. There was no significant difference in terms of genetic disease or extracardiac anomalies ($p>0.05$). There were significantly more patients with endocardial fibroelastosis (EFE) who underwent SVP compared to BVR (80% vs. 10%, $p<0.001$). Apex forming LV was more likely to be associated with no intervention in comparison to BVR (100% vs. 70%, $p<0.001$). The strongest predictor for BVR compared was LV sphericity index ≤ -0.5 with NVP of 97.9%, while having adequate sensitivity of 78.3%, followed by LV:RV end-diastolic length ratio ≥ 0.8, LV end-diastolic width z-score ≤ -1.5 and LV end-diastolic length ≥ -2.4, all of them with acceptable but lower specifity than the sphericity index. PPV parameters varied from 64% to 90%. The strongest predictor for no intervention was aortic isthmus z-score ≥ -2.4 and AV dimension z-score ≥ -1.0 with sufficient sensitivity and specifity.

Conclusion This study indicates that most of the patients diagnosed with bLV received biventricular circulation. LV sphericity index, EFE, LV:RV end-diastolic length ratio and LV end-diastolic dimension z-scores as well as aortic isthmus and AV dimension z-scores can be useful parameters for parental counseling. However, further prospective studies are necessary to establish valid echocardiographic parameters and scores for predicting biventricular outcome in this specific patient cohort.

8 Abkürzungsverzeichnis

AA ..... *Aortenklappenatresie*
AAo ..... *Aorta ascendens*
Aorta Vmax ..... *Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe*
AoV ..... *Aortenklappendurchmesser*
AS ..... *Aortenklappenstenose*
ASD ..... *Vorhofseptumdefekt*
AUC ..... *Area Under the Curve*
AV ..... *Aortenklappe*
AVSD ..... *Atrioventrikulärer Septumdefekt*
bLV ..... *Borderline Linker Ventrikel*
BMI ..... *Body Mass Index (kg/m²)*
BVR ..... *Biventrikuläre Korrektur (Biventricular Repair)*
CoA ..... *Aortenisthmusstenose (Coarctation)*
CS ..... *Koronarsinus*
DA ..... *Ductus Arteriosus Botalli*
DORV ..... *Double Outlet Right Ventricle*
DAo ..... *Aorta descendens*
EFE ..... *Endokardfibroelastose*
FO ..... *Foramen Ovale*
HLH ..... *Hypoplastisches Linksherz*
HLHC ..... *Hypoplastischer Linksherzkomplex*
HLHS ..... *Hypoplastisches Linksherzsyndrom*
IQR ..... *Interquartilsabstand*
IUFT ..... *Intrauteriner Fruchttod*
KI ..... *Keine Intervention*
LA ..... *Linker Vorhof*
LV ..... *Linker Ventrikel*
MA ..... *Mitralklappenatresie*
MHO ..... *Maternale Hyperoxygenierung*
MS ..... *Mitralklappenstenose*
MV ..... *Mitralklappe*
NPW ..... *Negativer Prädiktiver Wert*
PA ..... *Pulmonalarterie*
PFO ..... *Persistierendes Foramen ovale*
PPW ..... *Positiver Prädiktiver Wert*
RA ..... *Rechter Vorhof*
ROC ..... *Receiver Operating Characteristic Curves*
RV ..... *Rechter Ventrikel*
SI ..... *Sphericity Index*
SP ..... *Wirbelsäule (spine)*
SSW ..... *Schwangerschaftswoche*
SVC ..... *Obere Hohlvene (Vena cava superior)*
SVP ..... *Univentrikuläre Palliation (Single Ventricle Palliation)*
TAPVC ..... *Totale Lungenvenenfehlmündung*
TGA ..... *Transposition Großer Arterien*
TOP ..... *Schwangerschaftsabbruch*
TV ..... *Trikuspidalklappe*
VSD ..... *Ventrikelseptumdefekt*

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ausprägung des HLH nach Schweregrad 5
Abbildung 2 Darstellung des Vierkammerblicks enddiastolisch..... 11
Abbildung 3 Darstellung des Aortenbogens..... 11
Abbildung 4 Totale cavopulmonale Anastomose mit komplettem Fontane Kreislauf..... 13
Abbildung 5 Hybrid-Therapie bei HLH 14
Abbildung 6 Flowchart Zusammensetzung des Patientenkollektives 24
Abbildung 7 Darstellung des Missverhältnisses zwischen linkem Ventrikel und rechtem Ventrikel. 26
Abbildung 8 Darstellung des spitzenbildenden rechten Ventrikel bei bLV im Vierkammerblick. 26
Abbildung 9 Darstellung eines bLV im Vergleich des Längs- und Querdurchmessers des linken und rechten Ventrikel. 27
Abbildung 10 Darstellung des hyperechogenen Endokards bei vorhandener EFE. 28
Abbildung 11 Drei-Gefäß-Blick mit Darstellung des hypoplastischen Aortenbogens. 28
Abbildung 12 Darstellung der CoA mit hypoplastischem Aortenbogen mit turbulentem Flussprofil. 29
Abbildung 13 Scatter-Plots und Box-Whisker-Plots der signifikanten fetalen echokardiographischen Variablen bei SVP und BVR. 37
Abbildung 14 Scatter-Plots und Box-Whisker-Plots der signifikanten fetalen echokardiographischen Variablen bei BVR und KI. 41

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation angeborener Herzfehler.....3
Tabelle 2 Demographische Daten der gesamten Kohorte nach Outcome aufgeführt.....32
Tabelle 3 Fetale echokardiographische Unterschiede der Outcomes: BVR vs. SVP. 33
Tabelle 4 Ausgewählte echokardiographische Parameter entscheidend für BVR. 38
Tabelle 5 Fetale echokardiographische Unterschiede der Outcomes: BVR vs. KI 40
Tabelle 6 Ausgewählte echokardiographische Parameter entscheidend für KI. 42

11 Literaturverzeichnis

Abu-Harb, M.; Hey, E.; Wren, C. (1994): Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. In: Archives of Disease in Childhood 71 (1), S. 3–7. DOI: 10.1136/adc.71.1.3.

Akintuerk, H.; Michel-Behnke, I.; Valeske, K.; Mueller, M.; Thul, J.; Bauer, J. et al. (2002): Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. In: Circulation 105 (9), S. 1099–1103. DOI: 10.1161/hc0902.104709.

Allen, R. H.; Benson, C.l B.; Haug, L. W. (2005): Pregnancy outcome of fetuses with a diagnosis of hypoplastic left ventricle on prenatal sonography. In: Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine 24 (9), S. 1199–1203. DOI: 10.7863/jum.2005.24.9.1199.

Alsoufi, B.; Bennetts, J.; Verma, S.; Caldarone, C. A. (2007): New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. In: Pediatrics 119 (1), S. 109–117. DOI: 10.1542/peds.2006-1592.

Apitz, J. (Hg.) (2002): In: Pädiatrische Kardiologie. Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Darmstadt: Steinkopff, S.51-177. DOI: 10.1007/978-3-642-57542-6.

Axt-Fliedner, R. (2017): Fetale Herzdiagnostik. In: Monatsschrift Kinderheilkunde 165 (11), S. 943–951. DOI: 10.1007/s00112-017-0365-2.

Axt-Fliedner, R.; Enzensberger, C.; Fass, N.; Vogel, M.; Kawecki, A.; Weichert, J. et al. (2012): Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. In: Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980) 33 (7), S.51-56. DOI: 10.1055/s-0032-1312830.

Axt-Fliedner, R.; Kreiselmaier, P.; Schwarze, A.; Krapp, M.; Gembruch, U. (2006): Development of hypoplastic left heart syndrome after diagnosis of aortic stenosis in the first trimester by early echocardiography. In: Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 28 (1), S. 106–109. DOI: 10.1002/uog.2824.

Baffa, J. M.; Chen, S.; Guttenberg, M. E.; Norwood, W. I.; Weinberg, P. M. (1992): Coronary artery abnormalities and right ventricular histology in hypoplastic left heart syndrome. In: Journal of the American College of Cardiology 20 (2), S. 350–358. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90101-R.

Baffa, J. M. (2018): Angeborene Herzfehler im Überblick. In: MSD Manuals. Online verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/p%C3%A4diatrie/angeborene-herzfehler/angeborene-herzfehler-im-%C3%BCberblick#v39824655_de (abgerufen am 24.01.2022).

Berg, C.; Chaoui, R.; Gembruch, U. (2018): Herz. In: Ulrich Gembruch, Kurt Hecher und Horst Steiner (Hg.): Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 171–256.

Biglino, G. I.; Giardini, A.; Hsia, T.; Figliola, R.; Taylor, Andrew M.; Schievano, S. (2013): Modeling single ventricle physiology: review of engineering tools to study first stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. In: Frontiers in pediatrics 1, S. 31. DOI: 10.3389/fped.2013.00031.

Bittle, G. J.; Morales D.; Deatrick, K. B.; Parchment, N.; Saha, P. et. al. (2018): Stem Cell Therapy for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Mechanism, Clinical Application, and Future Directions. In: Circulation research 123 (2), S.288-300. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311206.

Brenner, J. I.; Kuehl, K. (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. In: Cardiology in the young 21 (SUPPL. 2), S. 23–27. DOI: 10.1017/S1047951111001399.

Buskens, E.; Steyerberg, E. W.; Hess, J.; Wladimiroff, J. W.; Grobbee, D. E. (1997): Routine prenatal screening for congenital heart disease: what can be expected? A decision-analytic approach. In: American journal of public health 87 (6), S. 962–967. DOI: 10.2105/ajph.87.6.962.

Carvalho, J. S.; Allan, L. D.; Chaoui, R.; Copel, J.A.; DeVore, G. A.; Hecher, K. et al. (2013): ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 41 (3), S. 348–359. DOI: 10.1002/uog.12403.

Cavigelli-Brunner, A.; Bauersfeld, U.; Prêtre, R.; Kretschmar, O.r; Oxenius, A.; Valsangiacomo B., Emanuela R. (2012): Outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. In: Pediatric Cardiology 33 (4), S. 506–512. DOI: 10.1007/s00246-011-0142-2.

Chaoui, R. (2003): The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. In: Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 22 (1), S. 3–10. DOI: 10.1002/uog.187.

Colan, S. D.; McElhinney, D. B.; Crawford, E. C.; Keane, J. F.; Lock, J. E. (2006): Validation and re-evaluation of a discriminant model predicting anatomic suitability for biventricular repair in neonates with aortic stenosis. In: Journal of the American College of Cardiology 47 (9), S. 1858–1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.020.

Connor, J.; Thiagarajan, R. (2007): Hypoplastic left heart syndrome. In: Orphanet journal of rare diseases 2, S. 23. DOI: 10.1186/1750-1172-2-23.

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

Dittrich, S. (2016): Patienten nach biventrikulärer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. In: Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie 30 (6), S. 367–374. DOI: 10.1007/s00398-016-0107-0.

Dittrich, S.; Schirrmeister, J. (2019): Kardiologie. Repetitorium Kinder- und Jugendmedizin: Zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung, S.281–305. Online verfügbar unter https://doi.org/10.1007/978-3-662-56790-6_12

Emani, S. M. (2016): Staged Left Ventricular Recruitment and Biventricular Conversion for Patients With Borderline Left Heart. In: Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 21 (2), S. 112–123. DOI: 10.1053/j.optechstcvs.2017.02.003.

Enzensberger, C.; Rostock, L.; Graupner, O.; Götte, M.; Wolter, A.; Vorisek, C. et al. (2019): Wall motion tracking in fetal echocardiography-Application of low and high frame rates for strain analysis. In: Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.) 36 (2), S. 386–393. DOI: 10.1111/echo.14238.

Enzensberger, C.; Vogel, M.; Degenhardt, J.; Fass, N.; Kawecki, A.; Kohl, T. et al. (2012): Fetal pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in hypoplastic left heart. In: Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980) 33 (7), E38-E45. DOI: 10.1055/s-0032-1325376.

Friedman, K. G.; Sleeper, L. A.; Freud, L. R.; Marshall, A. C.; Godfrey, M. E.; Drogosz, M. et al. (2018): Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. In: Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 52 (2), S. 212–220. DOI: 10.1002/uog.17530.

Gardiner, H. M.; Belmar, C.; Tulzer, G.; Barlow, A.; Pasquini, L.; Carvalho, J. S. et al. (2008): Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. In: Journal of the American College of Cardiology 51 (13), S. 1299–1308. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.073.

Gaynor, J. W.; Stopp, C.; Wypij, D.; Andropoulos, D. B.; Atallah, J.; Atz, A. M. et al. (2015): Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. In: Pediatrics 135 (5), S. 816–825. DOI: 10.1542/peds.2014-3825.

Gembruch, U.; Geipel, A. (2009): Indications for fetal echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In:. New York: Informa Healthcare, S. 111–129.

Gemeinsamer Bundesausschuss, www.g-ba.de (2020): Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschafts-Richtlinien"). Fassung vom 10. Dezember 1985, zuletzt geändert am 20. Februar 2020, in Kraft getreten am 28.April 2020.

Ghanayem, N. S.; Hoffman, G. M.; Mussatto, K. A.; Frommelt, M. A.; Cava, J. R.; Mitchell, Michael E.; Tweddell, J. S. (2010): Perioperative monitoring in high-risk infants after stage 1 palliation of univentricular congenital heart disease. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 140 (4), S. 857–863. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.002.

Ghanayem, N. S.; Hoffman, G. M.; Mussatto, K. A.; Cava, J. R.; Frommelt, P. C.; Rudd, N. A. et al. (2003): Home surveillance program prevents interstage mortality after the Norwood procedure. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 126 (5), S. 1367–1375. DOI: 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. In: British heart journal 69 (6), S. 551–555. DOI: 10.1136/hrt.69.6.551.

Graupner, O.; Enzensberger, C.; Axt-Fliedner, R. (2019): New Aspects in the Diagnosis and Therapy of Fetal Hypoplastic Left Heart Syndrome. In: Geburtsh Frauenheilk 79 (8), S. 863–872. DOI: 10.1055/a-0828-7968.

Griselli, M.; McGuirk, S. P.; Stümper, O.; Clarke, A. J. B.; Miller, P.; Dhillon, R. et al. (2006): Influence of surgical strategies on outcome after the Norwood procedure. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 131 (2), S. 418–426. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.066.

Grossfeld, P. (2007): Hypoplastic left heart syndrome: new insights. In: Circulation research 100 (9), S. 1246–1248. DOI: 10.1161/01.RES.0000268192.20525.c2.

Gundry, S. R.; Behrendt, D. M. (1986): Prognostic factors in valvotomy for critical aortic stenosis in infancy. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 92 (4), S. 747–754. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)35878-7.

Haas, N. A.; Jux, C.; Photiadis, J.; Kramer, H. H. (2013): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Online verfügbar unter https://www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf

Hartge, D. R.; Weichert, J.; Krapp, M.; Germer, U.; Gembruch, U.; Axt-Fliedner, R. (2011): Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. In: Cardiology in the young 21 (5), S. 505–517. DOI: 10.1017/S1047951111000345.

Hehrlein, F. W.; Yamamoto, T.; Orime, Y.; Bauer, J. (1998): Hypoplastic left heart syndrome: "Which is the best operative strategy?". In: Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia 4 (3), S. 125–132.

Herberg, U. (2020): Fetaler und neonataler Kreislauf. In: Pädiatrie, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1983-1986.

Hickey, E. J.; Caldarone, C. A.; McCrindle, B. W. (2012): Left ventricular hypoplasia: a spectrum of disease involving the left ventricular outflow tract, aortic valve, and aorta. In: Journal of the American College of Cardiology 59 (1 Suppl), S43-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.046.

Hornberger, L. K.; Sanders, S. P.; Rein, A. J.; Spevak, P. J.; Parness, I. A.; Colan, S. D. (1995): Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus. A longitudinal study. In: Circulation 92 (6), S. 1531–1538. DOI: 10.1161/01.cir.92.6.1531.

ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart - PubMed (2020.000Z). Online verfügbar unter https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460196/, zuletzt aktualisiert am 15.07.2020.000Z, zuletzt geprüft am 15.07.2020.

Jacobs, J. P.; O'Brien, S. M.; Chai, P. J.; Morell, V. O.; Lindberg, Harald L.; Quintessenza, James A. (2008): Management of 239 Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Malformations from 1993 to 2007. In: The Annals of thoracic surgery 85 (5), S. 1691–1697. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.057.

Jantzen, D. W.; Gelehrter, S. K.; Yu, S.; Donohue, J. E.; Fifer, C. G. (2015): Echocardiographic factors discriminating biventricular versus univentricular approach in the foetus with borderline left ventricle. In: Cardiology in the young 25 (5), S. 941–950. DOI: 10.1017/S1047951114001449.

Johnson, B. A.; Ades, A. (2005): Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. In: Clinics in perinatology 32 (4), S. 921-946. DOI: 10.1016/j.clp.2005.09.014.

Kay, W. A.; Moe, T.; Suter, B.; Tennancour, A.; Chan, A.; Krasuski, R. A.; Zaidi, A. N. (2018): Long Term Consequences of the Fontan Procedure and How to Manage Them. In: Progress in cardiovascular diseases 61 (3-4), S. 365–376. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.09.005.

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

Kohl, T.; Sharland, G.; Allan, L. D.; Gembruch, U.; Chaoui, R.; Lopes, L. M. et al. (2000): World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. In: The American Journal of Cardiology 85 (10), S. 1230–1233. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00733-5.

Kovalchin, J. P.; Brook, M. M.; Rosenthal, G. L.; Suda, K.; Hoffman, J. I.; Silverman, N. H. (1998): Echocardiographic hemodynamic and morphometric predictors of survival after two-ventricle repair in infants with critical aortic stenosis. In: Journal of the American College of Cardiology 32 (1). S. 237-244. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00218-6.

Kramer, H. H. (2013): Herz- und Kreislauferkrankungen. In: Berthold Koletzko (Hg.): Kinder- und Jugendmedizin. 14., vollst. aktual. Aufl. Berlin: Springer, S. 325–363. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-11379-6_12.

Kramer, H. H.; Jung, O.; Fischer, G.; Scheewe, J. (2006): Behandlung des hypoplastischen Linksherz-Syndroms. In: Gynäkologe 39 (1), S. 78–86. DOI: 10.1007/s00129-005-1784-z.

Kuhn, V. A.; Carpenter, J. L.; Zurakowski, D.; Reitz, J. G.; Tague, L.; Donofrio, M. T. et al. (2020): Determinants of neurological outcome in neonates with congenital heart disease following heart surgery. In: Pediatric research. Online ahead pof print. DOI: 10.1038/s41390-020-1085-1.

Lara D. A.; Morris S. A.; Maskatia S. A.; M. Challman; Nguyen M.; Feagin D. K. et al. (2016): Pilot study of chronic maternal hyperoxygenation and effect on aortic and mitral valve annular dimensions in fetuses with left heart hypoplasia. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 48 (3), S. 365–372. DOI: 10.1002/uog.15846.

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). In: Klinische Padiatrie 222 (5), S. 321–326. DOI: 10.1055/s-0030-1254155.

Liu, Y.; Chen, S.; Zühlke, L.; Black, G. C.; Choy, M.; Li, N.; Keavney, B. D. (2019): Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. In: International journal of epidemiology. S. 455-463. DOI: 10.1093/ije/dyz009.

Lofland, G. K.; McCrindle, B. W.; Williams, W. G.; Blackstone, E. H.; Tchervenkov, C. I.; Sittiwangkul, R.; Jonas, R. A. (2001): Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 121 (1), S. 10–27. DOI: 10.1067/mtc.2001.111207.

Mackie, S. A.; Aiyagari, R.; Zampi, J. D. (2014): Balloon atrial septostomy by a right internal jugular venous approach in a newborn with hypoplastic left heart syndrome with a restrictive atrial septum. In: Congenital heart disease 9 (5). S. 140-142. DOI: 10.1111/chd.12108.

Mahle, W. T.; Clancy, R. R.; Moss, E. M.; Gerdes, M.; Jobes, D. R.; Wernovsky, G. (2000): Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. In: Pediatrics 105 (5), S. 1082–1089. DOI: 10.1542/peds.105.5.1082.

Mäkikallio, K.; McElhinney, D. B.; Levine, J. C.; Marx, G. R.; Colan, S. D.; Marshall, A. C. et al. (2006): Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. In: Circulation 113 (11), S. 1401–1405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194.

Marshall, A. C.; Levine, J.; Morash, D.; Silva, V.; Lock, J. E.; Benson, C. B. et al. (2008): Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome. In: Prenatal diagnosis 28 (11), S. 1023–1028. DOI: 10.1002/pd.2114.

Mart, C. R.; Eckhauser, A. W. (2014): Development of an echocardiographic scoring system to predict biventricular repair in neonatal hypoplastic left heart complex. In: Pediatric Cardiology 35 (8), S. 1456–1466. DOI: 10.1007/s00246-014-1009-0.

McBride, K. L.; Zender, G. A.; Fitzgerald-Butt, S. M.; Seagraves, N. J.; Fernbach, S. D.; Zapata, G. et al. (2011): Association of common variants in ERBB4 with congenital left ventricular outflow tract obstruction defects. In: Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology 91 (3), S. 162–168. DOI: 10.1002/bdra.20764.

McElhinney, D. B.; Marshall, A. C.; Wilkins-Haug, L. E.; Brown, D. W.; Benson, C. B.; Silva, V. et al. (2009a): Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. In: Circulation 120 (15), S. 1482–1490. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994.

Meister, M.; Axt-Fliedner, R.; Graupner, O.; Kuhn, V.; Wolter, A.; Götte, M.; Enzensberger, C. (2020): Atrial and Ventricular Deformation Analysis in Normal Fetal Hearts Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. In: Fetal diagnosis and therapy 47 (9), S. 699–710. DOI: 10.1159/000508881.

Mitchell, M. B.; Campbell, D. N.; Boucek, M. M. (2004): Heart transplantation for the failing Fontan circulation. In: Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual 7 (1), S. 56–64. DOI: 10.1053/j.pcsu.2004.02.013.

Mocellin, R.; Sauer, U.; Simon, B.; Comazzi, M.; Sebening, F.; Bühlmeyer, K. (1983): Reduced left ventricular size and endocardial fibroelastosis as correlates of mortality in newborns and young infants with severe aortic valve stenosis. In: Pediatric Cardiology 4 (4), S. 265–272. DOI: 10.1007/BF02278872.

Morris, C. D.; Outcalt, J.; Menashe, V. D. (1990): Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. In: Pediatrics 85 (6), S. 977–983. PMID: 2339046.

Morris, S. A.; Ethen, M. K.; Penny, D. J.; Canfield, M. A.; Minard, C. G.; Fixler, D. E.; Nembhard, Wendy N. (2014): Prenatal diagnosis, birth location, surgical center, and neonatal mortality in infants with hypoplastic left heart syndrome. In: Circulation 129 (3), S. 285–292. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003711.

Nieves, J. A.; Uzark, K.; Rudd, N. A.; Strawn, J.; Schmelzer, A.; Dobrolet, N. (2017): Interstage Home Monitoring After Newborn First-Stage Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Family Education Strategies. In: Critical care nurse 37 (2), S. 72–88. DOI: 10.4037/ccn2017763.

Noonan, J. A.; Nadas, A. S. (1958): The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. In: Pediatric clinics of North America 5 (4), S. 1029–1056. DOI: 10.1016/S0031-3955(16)30727-1

Norwood, W. I.; Kirklin, J. K.; Sanders, S. P. (1980): Hypoplastic left heart syndrome: Experience with palliative surgery. In: The American Journal of Cardiology 45 (1), S. 87–91. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90224-6.

Patel, A.; Hickey, E.; Mavroudis, C.; Jacobs, J. P.; Jacobs, M. L.; Backer, C. L. et al. (2010): Impact of noncardiac congenital and genetic abnormalities on outcomes in hypoplastic left heart syndrome. In: The Annals of thoracic surgery 89 (6), 1805-13; discussion 1813-4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.004

.Phoon, C. K. L.; Silverman, N. H. (1997): Conditions With Right Ventricular Pressure and Volume Overload, and a Small Left Ventricle: “Hypoplastic” Left Ventricle or Simply a Squashed Ventricle? In: Journal of the American College of Cardiology 30 (6), S. 1547–1553. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00351-3.

Pigula, F. A.; Vida, V.; Del Nido, P.; Bacha, E. (2007): Contemporary results and current strategies in the management of hypoplastic left heart syndrome. In: Seminars in thoracic and cardiovascular surgery 19 (3), S. 238–244. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2007.07.002.

Pitkänen, O. M.; Hornberger, L. K.; Miner, S. E. S.; Mondal, T.; Smallhorn, J. F.; Jaeggi, E.; Nield, L. E. (2006): Borderline left ventricles in prenatally diagnosed atrioventricular septal defect or double outlet right ventricle: Echocardiographic predictors of biventricular repair. In: American Heart Journal 152 (1), S. 163.e1-163.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.04.018.

Quarello, E.; Stos, B.; Fermont, L. (2011): [Prenatal diagnosis of aorta coarctations]. In: Gynecologie, obstetrique & fertilite 39 (7-8). S. 442-453. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2011.04.014.

Rasiah, S. V.; Ewer, A. K.; Miller, P.; Wright, J. G.; Barron, D. J.; Brawn, W. J.; Kilby, M. D. (2008): Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. In: Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition 93 (3), S. 192-197. DOI: 10.1136/adc.2006.112482.

Rhodes, L. A.; Colan, S. D.; Perry, S. B.; Jonas, R. A.; Sanders, S. P. (1991): Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. In: Circulation 84 (6). S. 2325-2335. DOI: 10.1161/01.cir.84.6.2325.

Rychik, J.; Goldberg, D. J. (2014): Late consequences of the Fontan operation. In: Circulation 130 (17), S. 1525–1528. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.005341.

Sano, S.; Ishino, K.; Kawada, M.; Arai, S.; Kasahara, S.; Asai, T. et al. (2003): Right ventricle–pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 126 (2), S. 504–509. DOI: 10.1016/S0022-5223(02)73575-7.

Sarajuuri, A.; Jokinen, E.; Mildh, L.; Tujulin, A.; Mattila, I.; Valanne, L.; Lönnqvist, T. (2012): Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart. In: Pediatrics 130 (6), S. 1636-1646. DOI: 10.1542/peds.2012-0486.

Schneider, C.; McCrindle, B. W.; Carvalho, J. S.; Hornberger, L. K.; McCarthy, K. P.; Daubeney, P. E. F. (2005): Development of Z-Scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. In: Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 26 (6), S. 599–605. DOI: 10.1002/uog.2597.

Schranz, D.; Bauer, A.; Reich, B.; Steinbrenner, B.; Recla, S. Schmidt, D. et al. (2015): Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. In: Pediatric Cardiology 36 (2), S. 365–373. DOI: 10.1007/s00246-014-1015-2.

Schwartz, M. L.; Gauvreau, K.; Geva, T. (2001): Predictors of outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. In: Circulation 104 (6), S. 682–687. DOI: 10.1161/hc3101.093904.

Sherif, L.; Jain, P.; Shetty, K.; Badiger, S. (2013): Emergency laparotomy for necrotising enterocolitis in a newborn with hypoplastic left heart syndrome. In: Indian Journal of Anaesthesia 57 (4), S. 387–389. DOI: 10.4103/0019-5049.118562.

Smrcek, J. M.; Berg, C.; Geipel, A.; Fimmers, R.; Diedrich, K.; Gembruch, U. (2006): Early Fetal Echocardiography. In: Journal of Ultrasound in Medicine 25 (2), S. 173–182. DOI: 10.7863/jum.2006.25.2.173.

Stieh, J.; Fischer, G.; Scheewe, J.; Uebing, A.; Dütschke, P.; Jung, O. et al. (2006): Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 131 (5), S.1122-1129.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.12.025.

Tabbutt, S.; Dominguez, T. E.; Ravishankar, C.; Marino, B. S.; Gruber, P. J.; Wernovsky, G. et al. (2005): Outcomes after the stage I reconstruction comparing the right ventricular to pulmonary artery conduit with the modified Blalock Taussig shunt. In: The Annals of thoracic surgery 80 (5), S. 1158-1591. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.046.

Tani, L. Y.; Minich, L. L.; Pagotto, L. T.; Shaddy, R. E.; McGough, E. C.; Hawkins, J. A. (1999): Left heart hypoplasia and neonatal aortic arch obstruction: Is the rhodes left ventricular adequacy score applicable? In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 118 (1), S. 81–86. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70144-3.

Tchervenkov, C. I.; Jacobs, J. P.; Weinberg, P. M.; Aiello, V. D.; Béland, M. J.; Colan, S. D. et al. (2006): The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. In: Cardiology in the young 16 (4), S. 339-368. DOI: 10.1017/S1047951106000291.

Tchervenkov, C. I.; Tahta, S. A.; Jutras, L. C.; Béland, M. J. (1998): Biventricular repair in neonates with hypoplastic left heart complex. In: The Annals of thoracic surgery 66 (4), S. 1350–1356. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)00803-0.

Thakur, V.; Munk, N.; Mertens, L.; Nield, L. E. (2016): Does prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome make a difference? - A systematic review. In: Prenatal diagnosis 36 (9), S. 854–863. DOI: 10.1002/pd.4873.

Thies, W.; Kramer, H. (2017): Hypoplastisches Linksherz/ hypoplastisches Linksherzsyndrom (S2) In: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie: Herausgegeben von Achim A. Schmaltz für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie eV. Elsevier Health Sciences, S. 149-150.

Tuo, G.; Khambadkone, S.; Tann, O.; Kostolny, M.; Derrick, G.; Tsang, V. et al. (2013): Obstructive left heart disease in neonates with a "borderline" left ventricle: diagnostic challenges to choosing the best outcome. In: Pediatric Cardiology 34 (7), S. 1567–1576. DOI: 10.1007/s00246-013-0685-5.

Tweddell, J. S.; Hoffman, G. M.; Mussatto, K. A.; Fedderly, R. T.; Berger, S.; Jaquiss, R. D. B. et al. (2002): Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. In: Circulation 106 (12 Suppl 1), S. 182-189. PMID: 12354714.

Tworetzky, W.; McElhinney, D. B.; Reddy, V. M.; Brook, M. M.; Hanley, F. L.; Silverman, N. H. (2001): Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. In: Circulation 103 (9), S. 1269–1273. DOI: 10.1161/01.cir.103.9.1269.

Tworetzky, W.; Wilkins-Haug, L.; Jennings, R. W.; van der Velde, M. E.; Marshall, A. C.; Marx, G. R. et al. (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. In: Circulation 110 (15), S. 2125–2131. DOI: 10.1161/01.CIR.0000144357.29279.54.

van der Linde, D.; Konings, E. E. M.; Slager, M. A.; Witsenburg, M.; Helbing, W. A.; Takkenberg, J. J. M.; Roos-Hesselink, J. W. (2011): Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Journal of the American College of Cardiology 58 (21), S. 2241–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.

Venardos, A.; Morris, S.A.; Colquitt, J. (2020): Fetal aortic annular growth in the “borderline” left heart varies by cardiac phenotype. In: Pediatrics 146 (1 MeetingAbstract), S. 597–598. DOI: 10.1542/peds.146.1_MeetingAbstract.597-a.

Vorisek, C.; Weixler, H.; Axt-Fliedner, R.; del Nido, J.; Friehs, I. (2019): Possible Inhibitors of Endothelial-to-Mesenchymal Transition Targeting Endocardial Fibroelastosis. In: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2019; 67(S 02): S101-S128. DOI: 10.1055/s-0039-1679068

Weber, R. W.; Ayala-Arnez, R.; Atiyah, M.; Etoom, Y.; Manlhiot, C.; McCrindle, B. W. et al. (2013): Foetal echocardiographic assessment of borderline small left ventricles can predict the need for postnatal intervention. In: Cardiology in the young 23 (1), S. 99–107. DOI: 10.1017/S1047951112000467.

Wolter, A.; Nosbüsch, S.; Kawecki, A.; Degenhardt, J.; Enzensberger, C.; Graupner, O. et al. (2016): Prenatal diagnosis of functionally univentricular heart, associations and perinatal outcomes. In: Prenatal diagnosis 36 (6), S. 545–554. DOI: 10.1002/pd.4821.

Wong, F. Y.; Veldman, A.; Arun, S. A.; Teoh, M.; Edwards, A.; Chan, Y. et al. (2020): Induction of left ventricular hypoplasia by occluding the foramen ovale in the fetal lamb. In: Sci Rep 10 (1), S. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-020-57694-4.

Xu, X.; Friehs, I; Zhong Hu, T.; Melnychenko, I.; Tampe, B.; Alnour, F. et al. (2015): Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition. In: Circulation research 116 (5), S. 857–866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305629.

Yagi, H.; Liu, X.; Gabriel, G. C.; Wu, Y.; Peterson, K.; Murray, S. A. et al. (2018): The Genetic Landscape of Hypoplastic Left Heart Syndrome. In: Pediatric Cardiology 39 (6), S. 1069–1081. DOI: 10.1007/s00246-018-1861-4.

Yates, R. S. (2004): The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease. In: Prenatal diagnosis 24 (13), S. 1143–1149. DOI: 10.1002/pd.1072.

Yerebakan, C.; Murray, J.; Valeske, K.; Thul, J.; Elmontaser, H.; Mueller, M. et al. (2015): Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 149 (4), S. 1112-1120; discussion 1120-2.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.028.

Yerebakan, C.; Valeske, K.; Elmontaser, H.; Yörüker, U.; Mueller, M.; Thul, J. et al. (2016): Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 151 (4), S. 1112-1121, 1123.e1-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.066.

Zeng, S.; Zhou, J.; Peng, Q.; Deng, W.; Zhang, M.; Zhao, Y. et al. (2016a): Sustained maternal hyperoxygenation improves aortic arch dimensions in fetuses with coarctation. In: Scientific reports 6, S. 393-404. DOI: 10.1038/srep39304.

12 Publikationsverzeichnis

12.1 Präsentationen

10/2019 **Poster:** „*Aussagekraft pränataler sonografischer Parameter im Hinblick auf uni vs. biventriculäres Outcome bei borderline linkem Ventrikel*"; 43. Dreiländertreffen Ultraschall 2019 der DEGUM, ÖGUM und SGUM, Leipzig

10/2019 **Vortrag:** *„Predicting biventricular outcome in borderline left ventricle"*; Sitzung Arbeitskreis Fetale Echokardiographie, 43. Dreiländertreffen Ultraschall 2019 der DEGUM, ÖGUM und SGUM, Leipzig

01/2019 **Vortrag:** *„Borderline Left Ventricle – Predicting Biventricular Circulation"*; 6. Gießener Symposium Pränatale Medizin & Therapie, Gießen

12.2 Kongressbänder

Vorisek, C., **Bischofsberger, L.**, Yörüker, U., Kuhn, V., Enzensberger, P., Wolter, A., Akintürk, H. and Axt-Fliedner, R. (2019), EP12.03: Prenatal ultrasound parameters predicting biventricular outcome in borderline left ventricle. Ultrasound Obstet Gynecol, 54: 302-303. https://doi.org/10.1002/uog.21338.

Bischofsberger, L.; Vorisek, C.; Yürökür, U.; Enzensberger, C.; Wolter, A.; Akintürk, H.; Axt-Fliedner, R., Aussagekraft pränataler sonografischer Parameter im Hinblick auf uni vs. biventriculäres Outcome bei borderline linkem Ventrikel. Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound 2019; 40(S01): 65 - 65. DOI: 10.1055/s-0039-1695979

12.3 Publikationen

Vorisek CN., Bischofsberger L., Kurkevych A., Yürökür U., Wolter A., Gembruch U., Berg C., Hudel H., Thul J., Jux C., Akintürk H., Schranz D., Axt-Fliedner R. Fetal Echocardiography in Predicting Postnatal Outcome in Borderline Left Ventricle. Ultraschall Med. 2021 Jul 5. English. doi: 10.1055/a-1530-5240. PMID: 34225376.

13 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese 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

14 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank allen Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Axt-Fliedner, meinem Doktorvater, für das Überlassen des Themas, die Betreuung und insbesondere mannigfaltige Ideengebung durch seinen unerschöpflichen Fundus an thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen, die mir einen kritischen Zugang zu diesem Thema eröffneten und eine ausgezeichnete Möglichkeit gaben, es zu bearbeiten und meine Leidenschaft für die Sonographie in einer Dissertation umzusetzen.

Einen ganz besonderen Dank schulde ich Dr. med. Carina Vorisek für die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit, insbesondere der statistischen Auswertung. Zahlreiche Gespräche auf intellektueller, persönlicher und letztendlich auch freundschaftlicher Ebene bis spät am Abend, werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben.

Ich bedanke mich außerordentlich bei allen Mitarbeitern der beteiligten Pränatalzentren für die ausgesprochen gute und komplikationslose Zusammenarbeit, Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und der Datensätze während des Klinikalltags, aber auch konstruktive Anmerkungen sowie wertvolle inhaltliche Diskussionen.

Nicht weniger aufreibend waren die vergangenen Jahre für alle meine engsten Freunde, die dieses Werk in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht haben.

Aber vor allem möchte ich meinen Eltern Siggi und Krucky und meiner Schwester Pauline Bischofsberger danken, die mich bedingungslos lieben, immer das Beste für mich tun und alles Erdenkliche bereit sind für meine Unterstützung zu geben.