

# **Das hypoplastische Linksherz:**

Aktuelle Daten zur pränatalen Diagnose  
und zum Outcome

## **Inauguraldissertation**

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

vorgelegt von

**Nadia Fass**

aus Buenos Aires

Gießen, 2013

Aus dem Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe  
der Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen,  
Leiter Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. Axt-Fliedner  
Gutachter: Prof. Dr. Schranz

Tag der Disputation: 20.11.2014

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	3
1.1.3 Pathogenese und Genetik.....	3
1.1.4 Pathophysiologie und Hämodynamik prä – und postnatal.....	4
1.2 Diagnose.....	8
1.3 Therapie.....	13
1.3.1 Option 1: Die Compassionate care.....	14
1.3.2 Option 2: Die Säuglingsherztransplantation.....	14
1.3.3 Option 3: Die Norwood Palliationen.....	15
1.3.3.1 Norwood I.....	15
1.3.3.2 Norwood II ( Hemi – Fontan).....	17
1.3.3.3 Norwood III ( Fontankomplettierung ).....	19
1.3.4 Option 4: Die Gießen Hybrid – Prozedur.....	20
1.3.5 Andere Ansätze.....	21
2. Fragestellung.....	23
3. Material und Methoden.....	24
3.1 Untersuchungsbeschreibung.....	24
3.1.1 Erfassung des Studienkollektivs .....	24
3.1.2 Untersuchungsmaterialien.....	25
4. Ergebnisse:.....	30
4.1 Vorstellung der Gesamtkohorte .....	30
4.1.1 Outcome in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Betrachtung.....	30
4.1.2 Indikation zur strukturierten Echokardiographie.....	31
4.1.3 Valvuläre Manifestationen.....	31
4.1.4 Zusätzliche intrakardialen Anomalien.....	32
4.1.5 Geburtshilfliche Outcomes .....	32
4.1.6 Zusätzliche extrakardiale und chromosomale Anomalien.....	34
4.1.7 Chirurgisches Outcome.....	35
4.2 Ergebnisse der Fälle mit vorhandener Information zu pulmonalvenösen Blutflußprofilen und interatrialer Restriktion bei pränatal diagnostiziertem	

HLH.....	37
4.2.1 Notfallatrioseptostomie.....	42
4.2.2 Weitere Neugeborene, welche vor Erreichen des 30. Lebensstag verstarben. ....	43
5. Diskussion.....	47
6. Schlussfolgerungen.....	55
7. Zusammenfassung.....	56
8. Summary.....	58
9. Abkürzungsverzeichnis.....	60
10. Abbildungsverzeichnis.....	61
11. Tabellenverzeichnis.....	62
12. Quellenangaben .....	63
12.1 Literatur.....	63
12.2 Abbildungen.....	72
13. Publikationsverzeichnis.....	73
14. Erklärung zur Dissertation.....	74
15. Danksagung.....	75

# 1. Einleitung

Das hypoplastische Linksherz ist eine komplexe, angeborene Herzfehlbildung, deren Outcome durch eventuell weitere vorhandene intrakardiale, extrakardiale sowie chromosomale Anomalien zusätzlich negativ beeinflusst werden kann [ 16 ]. Neben der exakten pränatalen Diagnose durch eine detaillierte, segmentale fetale Echokardiographie steht die offene, interdisziplinäre Beratung der werdenden Eltern im Vordergrund. Hierbei werden möglichst umfangreich die pränatalen, perinatalen und postnatalen Aspekte der Herzfehlbildung besprochen, sowie Angebote der psychosozialen Unterstützung unterbreitet. Verlässliche Daten des eigenen Zentrums sind in diesem Zusammenhang wichtige Grundlagen der Beratung der werdenden Eltern. Die aktuellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können zur detaillierten Beratung der werdenden Eltern durch Pränatalmediziner und Kinderkardiologen beitragen.

## 1.1 Hintergrund

### 1.1.1 Definition

Im Jahre 1958 veröffentlichten Noonan und Nadas eine Studie über 101 Patienten mit Hypoplasie des linksventrikulären Ausflusstraktes und prägten den Terminus

*Hypoplastisches Linksherzsyndrom* [ 44 ].

Das Hypoplastische Linksherz (HLH) ist ein komplexer kongenitaler Herzfehler, welcher ein Spektrum unterschiedlicher Fehlbildungen in sich vereint.

Entsprechend erhielt es im Jahre 2000 durch Tchervenkov in seiner Arbeit *Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project* [ 83 ] folgende Definition:

1. Atresie, Stenose oder Hypoplasie der Aorten- und/ oder der Mitralklappe
2. hypoplastischer oder fehlender linker Ventrikel

### 3. Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens

Das so genannte *Borderline Linksherz*, bei dem die linke Herzkammer nur grenzwertig hypoplastisch ist oder der so genannte *hypoplastische Linksherzkomplex* bei dem die Aortenklappe und / oder die Mitralklappe hypoplastisch, nicht aber atretisch ist [ 27 ], werden als Varianten des HLH angesehen.

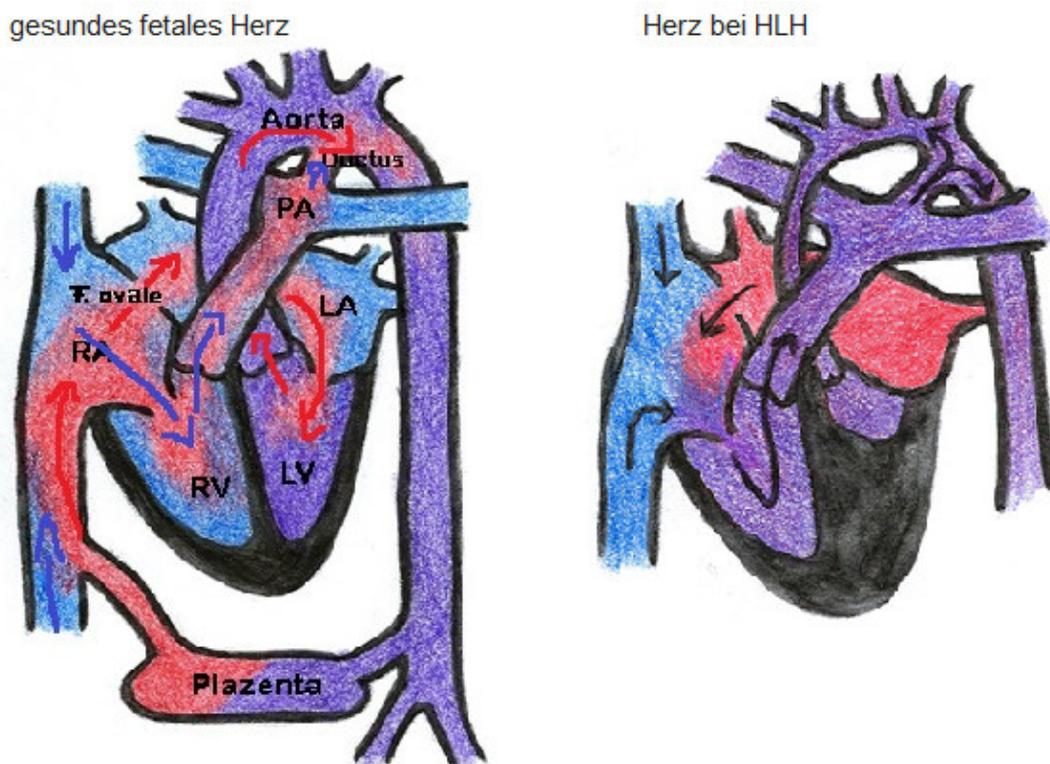


Abb. 1: Schematische Darstellung eines gesunden Herzens und eines mit HLH.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Das HLH gehört zu den kongenitalen Herzerkrankungen, die durch die Einstellung des Vierkammerblickes im Rahmen der fetalen Echokardiographie beim Feten diagnostiziert werden können [ 6, 49 ].

Die Inzidenz beträgt 0,16 – 0,36 : 1000 Lebendgeburten und macht 4,8 – 9% der kongenitalen Herzfehlbildungen aus [ 36, 15, 50, 41 ]. Der Anteil der Diagnose von Linksherzhypoplasie an intrauterin diagnostizierten kongenitalen Herzfehlbildungen wird auf 20 % geschätzt und liegt damit deutlich höher als der Anteil bei Lebendgeborenen [ 6, 8 ]. Der Anteil des HLH sinkt zu Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft: Intrauterin zeigt sich eine Spontanosterate von mindestens 5 %, was sich durch die häufig mit HLH einhergehenden chromosomalen Aberrationen und Begleitfehlbildungen erklären lässt ( s.u. ) [ 79 ]. Desweiteren spielen Schwangerschaftsabbrüche eine große Rolle: Eine Studie von Bull und Kollegen zeigt, dass in den 90er Jahren bei etwa der Hälfte der pränatal diagnostizierten HLH – Fälle die Schwangerschaft vorzeitig beendet wurde [ 21 ].

Das HLH ist eine der häufigsten Todesursachen in der ersten Lebenswoche bei kongenitaler Herzfehlbildung [ 60 ]. Eine Studie schätzt die Mortalität bei HLH als eine der höchsten unter den kongenitalen Herzerkrankungen ein [ 1 ].

Da es unbehandelt in 95 % der Fälle innerhalb weniger Wochen letal endet [ 64 ], wäre es ohne Intervention für 25 - 40% aller neonatalen Herztodfälle verantwortlich [ 65 ]. Das HLH ist ein weltweit auftretendes Phänomen, ethnische oder geographische Assoziationen konnten nicht aufgezeigt werden [ 64 ]. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen [ 64 ].

### **1.1.3 Pathogenese und Genetik**

Als Ursache für die linksventrikuläre Hypoplasie wird eine Behinderung des aortalen Ausflusstraktes in Form einer Stenose oder einer Atresie der Aortenklappe oder der Aorta ascendens angenommen [ 11, 20, 28, 14].

Es wird davon ausgegangen, dass die linksventrikuläre Ausflussbehinderung Veränderungen im embryonalen Blutflussmuster bewirken kann, welche die Erweiterung und die Entwicklung der linken Herzkammer behindern [ 15 ]. Ebenfalls zur Diskussi-

on stehen genetische Faktoren: So stand aufgrund von Analysen konsanguiner Familien zunächst ein autosomal rezessiver Erbgang zur Debatte [ 78 ]. In einer Studie von Hinton und Kollegen hatten 55% der betroffenen Kinder mehr als einen Verwandten mit einem kongenitalen Herzfehler [ 48 ]. Ein spezifisches, für die Entwicklung eines HLH verantwortliches Gen wurde bislang zwar nicht gefunden. Assoziationen findet man jedoch mit dem Connexinprotein 43, mit Mutationen am Gen 11q23.3 [ 45 ] und mit dem kardialen Transkriptionsfaktor NKX2 [ 62 ]. Es hat sich gezeigt, dass das HLH besonders gehäuft bei einigen bestimmten genetisch bedingten Erkrankungen vorkommt, wie dem Turner Syndrom ( Monosomie X ) , Trisomie 13 und 18 [ 73, 31 ]. Ebenfalls bei Linksherzhypoplasie aufgezeigt wurden Fälle von einer Duplikation des kurzen Armes des Chromosomes 12. Darüber hinaus können extrakardiale (z.B. ZNS -) Anomalien bestehen, die die Prognose einschränken. Insgesamt werden von chromosomalen Anomalien in 1 / 8 der Fälle und von extrakardialen Anomalien in 1 / 5 der Fälle berichtet [ 31, 33, 77 ].

Leidet ein Kind in der Familie unter einem HLH, so besteht für ein Geschwisterkind ein niedriges Wiederholungsrisiko von etwa 2 – 4 %, bei Familien mit zwei betroffenen Kindern besteht jedoch für ein weiteres Geschwisterkind ein Wiederholungsrisiko von etwa 25 % [ 15 ].

Insgesamt kann also von einer multifaktoriellen Genese des HLH ausgegangen werden [ 15, 66 ], bei der genetische Faktoren sowie veränderte embryonale Blutflussmuster eine Rolle spielen.

#### **1.1.4 Pathophysiologie und Hämodynamik prä – und postnatal**

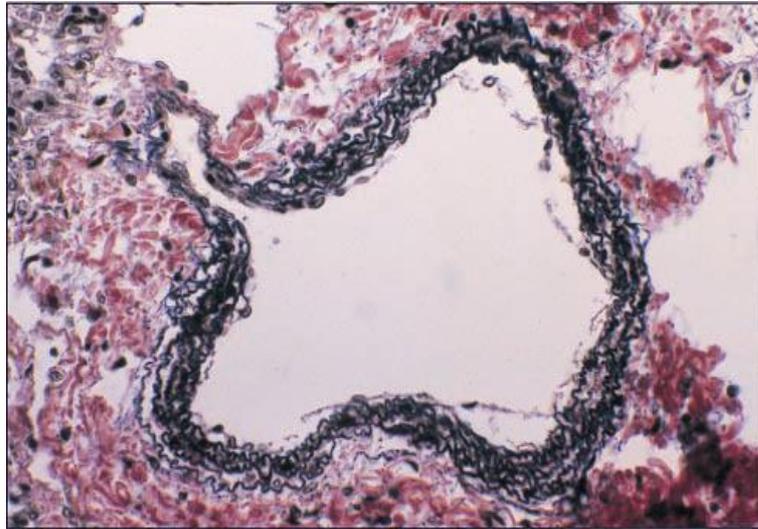
Nach der Definition des HLH ist der linke Ventrikel postpartal nicht in der Lage, für einen systemischen Blutkreislauf zu sorgen. Während der Fetalzeit kann der rechte Ventrikel aufgrund des offenen Foramen ovale und des noch vorhandenen Ductus arteriosus Botalli diese Funktion übernehmen:

Beim HLH kommt es intrauterin zu einem Links – Rechts - Shunt auf Vorhofebene. Das von der Plazenta mit Sauerstoff angereicherte Blut wird demzufolge nicht über den physiologischen Rechts – Links - Shunt auf Vorhofebene in die linke Herzkammer und von dort in die Aorta und die Kopf – Hals - Gefäße gepumpt, sondern gemeinsam mit dem venösen Blut aus den Vv. cavae weiter in den rechten Ventrikel und in den Truncus pul-

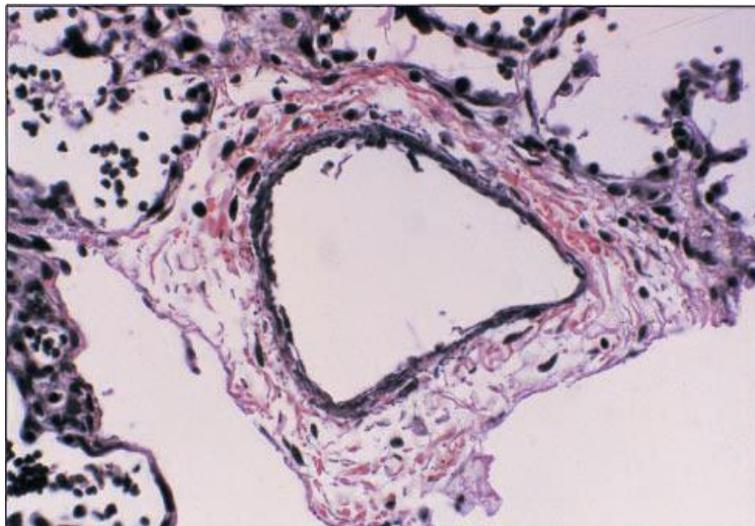
monalis. Über den Ductus arteriosus Botalli gelangt das Mischblut in den systemischen Blutkreislauf, wobei es retrograd zu Hirn und den oberen Extremitäten fließt. Die Aorta ascendens und die Koronararterien werden ebenfalls retrograd über den in der Fetalzeit offenen Ductus arteriosus Botalli perfundiert. Das Blut aus der Aorta descendens strömt wieder zurück zur Plazenta, so dass sich die Kreisläufe schließen. In utero bewirkt ein restriktives oder vorzeitig verschlossenes Foramen ovale daher einen massiven Blutstau im linken Vorhof und einen signifikanten Rückfluss in die Pulmonalvenen, was zu anatomischen Veränderungen der Lungenstrombahn führt. So zeigen Studien pathologische Verdickungen der pulmonalvenösen Gefäßwände mit Tendenz der Entwicklung eines persistierenden hohen Gefäßwiderstandes als Konsequenz dieses Rückstaus auf, sowie Dilatation entsprechender Lymphbahnen (Lymphangiektasie) [ 75 ].

In den Abbildungen 2 und 3 lassen sich diese Veränderungen auf histologischer Ebene nachvollziehen: Bei gesunden Venen sind die Gefäßmuskulatur und die elastischen Membranen geringer entwickelt als bei Arterien, weshalb Venen eine deutlich dünnere Gefäßwand besitzen [ 90 ]. Aufgrund des pathologischen Blutflusses vermehren sich die Elastinfasern der venösen Gefäßwand, um der erhöhten Belastung standhalten zu können. Durch die Verdickung der Elastinschicht entsteht ein histologisches Bild, das an eine Arterienwand erinnert. Dieses Phänomen wird auch „Arterialisierung der Pulmonalvenen“ bezeichnet [ 75 ]. Durch die Gefäßwandverdickung resultiert schließlich der bereits oben erwähnte erhöhte pulmonalvenöse Widerstand und im Verlauf eine pulmonale Hypertonie, welche die Kurzzeit – sowie die Langzeitmorbidity und - mortalität erhöht [ 41 ].

Dieser Veränderungsprozess ist progredient, nicht zuletzt da der pulmonale Blutfluss während der zweiten Schwangerschaftshälfte von 13 % auf 25 % des kardialen Outputs und folglich auch der pulmonalvenöse Rückfluss zum bereits eingeeengten linken Atrium ansteigt [ 61 ].



*Abb.2: Elastinfärbung von Pulmonalvenen eines Patienten mit HLH und einem ASD von mehr als 3 - 4 mm Durchmesser. Die Pulmonalvene ist dünn. Man kann eine leichte Elastinfärbung innerhalb der Gefäßwand aber keine ausgeprägte Elastinschicht erkennen [ 75 ]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.*



*Abb 3: Elastinfärbung von Pulmonalvenen, eines Kindes mit HLH und interatrialer Restriktion. Die Pulmonalvene ist dickwändig und besitzt multiple Elastinschichten ( Arterialisierung der Pulmonalvenen ) [ 75 ]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.*

Bisher ist noch unklar, ob diese pulmonalvenösen Veränderungen reversibel sind [ 87, 40, 58 ].

Nach der Geburt und mit dem Umstellen des fetalen auf den postnatalen Kreislauf ist das hypoplastische Linksherz nur mit dem Leben vereinbar, wenn die systemische Blutversorgung weiterhin vom rechten Ventrikel über ein offen bleibendes Foramen ovale und über einen auch nach der Geburt erhaltenen Ductus arteriosus Botalli übernommen wird. So kann das - nun über die Lunge mit Sauerstoff angereicherte - Blut den Systemkreislauf nur durch einen Shunt vom linken in den rechten Vorhof über das Foramen ovale erreichen. Vom rechten Ventrikel fließt das Blut via Pulmonalarterien durch einen Rechts – Links - Shunt über den persistierenden Ductus arteriosus in die Aorta. Dadurch kommt es zur Vermischung dieses sauerstoffreichen Blutes mit jenem sauerstoffarmen Blut, welches über die Hohlvenen in den rechten Ventrikel gelangt. Es handelt sich also um einen Foramen ovale- und Ductus - abhängigen Herzdefekt [ 91 ]. Schließt sich eines der beiden nach der Geburt, kann kein Blut vom Lungenkreislauf in den systemischen gelangen, was ohne Intervention letal endet [ 22 ].

In den meisten Fällen ist das Foramen ovale offen. Jedoch findet sich in bis zu 22 % der intrauterinen Fälle ein restriktives Foramen ovale und in 6 – 11 % der Fälle ein schwer restriktiv bis gänzlich intaktes interatriales Septum [ 75, 87, 12, 86 ].



Abb. 4: Apikaler Vierkammerblick mit dilatierten Pulmonalvenen ( → ) und restriktivem Foramen ovale bei einem HLH ( MS, AA ), L = linker Ventrikel, R = rechter Ventrikel, LA = linkes Atrium

### **1.1.5 Natürlicher Verlauf**

Schon im Jahre 1851 beschrieb Dr. Bardleben den Verlauf eines an Komplikationen eines HLH verstorbenen Säuglings: So erschien ihm das Kind direkt postnatal bereits schwach, es wurde im Laufe der ersten drei Lebenswochen immer schwächer und zyanotischer, zudem schrie es viel, bekam immer wieder Hustenanfälle und fand keinen Schlaf. Es verstarb im Alter weniger Lebenswochen. Die Hypoplasie des linksventrikulären Ausflusstraktes wurde während einer daraufhin erfolgten Obduktion festgestellt [ 38 ].

Der natürliche Krankheitsverlauf hängt eng mit der Umstellung von der intrauterinen auf die postnatale Kreislaufphysiologie und dem Verhältnis von Lungen- zu Körperdurchblutung zusammen [ 91 ].

Die Gefäßwiderstände im Körper- und Lungenkreislauf und der Durchmesser des Ductusgefäßes sind hier die Zielgrößen: Unmittelbar nach der Geburt scheinen die Kinder zunächst meist unauffällig und vital, lediglich eine Zyanose kann auffallen. Letztere kann mit einem gegebenenfalls zunächst sehr weiten Ductus arteriosus und der damit verbundenen Minderperfusion der Lunge zugunsten des systemischen Kreislaufes sowie dem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand erklärt werden [ 91 ]. Da die Weite des Ductus arteriosus Botalli zu diesem Zeitpunkt jedoch dynamisch ist, kann sich dieser Zustand ändern: Der Verschluss des Ductus arteriosus Botalli wenige Stunden bis Tage nach der Geburt bewirkt einen kritischen Abfall der Körperdurchblutung mit schwerer Laktazidose aufgrund der Minderversorgung der Organe [ 91 ]. Dies wird durch ein restriktives Foramen ovale verstärkt und begünstigt [ 59 ]. Da auch die Koronararterien betroffen sind, wird die Herzfunktion schnell beeinträchtigt und die Säuglinge versterben an Herzversagen zumeist in der ersten Lebenswoche. Nur wenige der Kinder überleben ohne Intervention die Neugeborenenperiode. Eine deutlich größere Lebenserwartung ist nahezu ausgeschlossen [ 91 ].

## **1.2 Diagnose**

Die Diagnose kann häufig bereits im ersten Trimenon zum Zeitpunkt des Ersttrimesterscreenings mit hochauflösenden Transvaginal - und Transabdominalsonden und der Darstellung des fetalen Vier – Kammer - Blickes und der Ausflußtrakte gestellt werden. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Diagnosestellung eines HLH jedoch zu einem spä-

teren Zeitpunkt. Manchmal wird die Diagnose im dritten Trimenon gestellt oder die Erkrankung offenbart sich erst mit einem Kreislaufzusammenbruch und dem darauf folgenden Tod postpartal. Eine Studie legt dar, dass in 78% der registrierten Fälle von postpartal diagnostiziertem HLH das Neugeborene vor einer Diagnosestellung vom Krankenhaus entlassen wird [ 15 ]. Eine andere Studie zeigt, dass etwa 15 % aller registrierten Fälle von HLH erst bei einer Obduktion aufgedeckt werden [ 84 ].

Aktuelle Leitlinien für das Screening in der Geburtshilfe variieren stark zwischen den internationalen Gesundheitssystemen [ 22, 71 ]. In den Ländern mit einem strukturierten Fehlbildungsscreening fällt der Zeitpunkt der Diagnose am häufigsten in die 20. - 22. SSW [ 21, 14b ]. In Deutschland ist eine strukturierte Untersuchung des fetalen Herzens in den aktuell geänderten Mutterschaftsrichtlinien nur dann vorgesehen, wenn Auffälligkeiten in der Basissonographie durch den betreuenden Frauenarzt erkannt werden. Ein strukturiertes Vierkammerblick - Screening ist derzeit jedoch nicht integraler Bestandteil der sonographischen Untersuchung im 2. Trimenon gemäß den Mutterschaftsrichtlinien [ 93 ].

Bull et al. berichten von einer pränatalen Entdeckungsrate von 66 % aller HLH - Fälle in Großbritannien [ 21 ]. In einer Studie der Arbeitsgruppe um Axt - Fliedner aus dem Jahre 2011 wurden 3521 Feten auf kongenitale Herzerkrankungen gescreent, wobei 77 Kinder ein CHD aufwiesen. Davon wurden 97,4 % bereits pränatal erkannt. Von den 77 CHD-Fällen hatten sieben Feten ein HLH, die allesamt pränatal diagnostiziert werden konnten. Sechs ( 6 / 7 ) von ihnen wurden bereits im ersten Trimenon identifiziert ( 85,7% ), eines ( 1 / 7 ) im dritten Trimenon ( 14,3% ) [ 47 ]. In einem Case Report von Axt - Fliedner und Mitarbeitern wird von einem Fall berichtet, in welchem bereits in der 11 + 3 SSW eine Obstruktion des aortalen Ausflusstraktes festgestellt worden war und sich der linke Ventrikel in der 16 + 6 SSW hyperechogen, dysfunktional und klein darstellte, was zur pränatalen Diagnose eines HLH führte [ 14b ].

Die bedeutendsten echokardiographischen Auffälligkeiten bei der Linksherzhypoplasie im B - Mode betreffen den linken Ventrikel und die Aorta des Feten, wie Axt – Fliedner und Enzensberger in *Pränatale Diagnose und Betreuung von Feten mit Linksherzhypoplasie 2012* beschreiben:

„Der linke Ventrikel ist schmal, häufig nicht spitzenbildend, jedoch variiert die Größe des linken Ventrikels in Abhängigkeit des Vorhandenseins eines Ventrikelseptumdefektes. In Fällen mit Mitral- und Aortenatresie kann der linke Ventrikel nur stecknadelkopfgroß oder gar nicht darstellbar sein. Daher kann bei diesen Fällen bei der Einstellung des

Vierkammerblickes der Eindruck eines univentrikulären Herzens mit nur einem Vorhof, einer AV-Klappe und einer Kammer entstehen. In Fällen mit einer Aortenklappenatresie, einem intakten Ventrikelseptum und einer kompetenten Mitralklappe ist der linke Ventrikel deutlicher darstellbar, rundlich, echogen und dysfunktional. Es besteht in der Farb- und Spektraldopplersonographie eine abnormaler Füllung der linken Kammer über die, häufig, kompetente Mitralklappe. Die erhöhte Echogenität der Ventrikelwand entspricht in diesen Fällen dem Befund einer Endokardfibroelastose in histologischen Untersuchungen. Die Voraussetzung für die Entwicklung eines Endokardschadens mit Endokardfibroelastose ist die hochgradige linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion mit intaktem Ventrikelseptum bei kompetenter Mitralklappe. In Fällen mit Aortenklappenatresie ist die ascendierende Aorta extrem hypoplastisch, häufig etwa nur 1 mm messend. Dies macht das Aufsuchen der ascendierenden Aorta im B - Bild schwierig, jedoch gelingt die Darstellung der sehr schmalen Aorta im sogenannten Dreigefäßblick, einer transversalen Schnittebene kranial des Vierkammerblickes zur Darstellung der Ausflußtrakte verglichen mit dem konsekutiv breiten Truncus pulmonalis bei aufmerksamer Suche regelmäßig. Die Darstellung der ascendierenden Aorta wird durch die Farbdopplersonographie erleichtert und es zeigt sich bei einer Aortenklappenatresie ein fehlender anterograde Fluß über die Klappe sowie eine retrograde Perfusion der sehr schmalen ascendierenden Aorta über den ebenfalls hypoplastischen Aortenbogens “ [ 14 b ].

In 6 - 11% der Fälle finden sich ein schwer restriktives Foramen ovale oder ein intaktes interatriales Septum ( HLH – IAS / RAS) [ 75, 87 ]. Die pränatale Identifikation eines HLH – IAS / RAS basiert dabei auf seiner Beurteilung in zweidimensionaler Echokardiographie ( 2 - DE ), in der Farbdoppler- und Spektraldopplerdarstellung des Blutflusses über das Foramen ovale sowie in der Analyse der pulmonalvenösen Blutflussprofile mittels Farbdoppler- und Spektraldopplersonographie [ 40, 7, 30 ] . Eine pränatale Diagnose eines HLH – IAS / RAS kann dabei durch eine sehr kleine Größe des linken Atriums, einer weiter posterior und höher liegenden Position der interatrialen Kommunikation, sowie durch eine ungünstige fetale Position besonders während der späten Schwangerschaft erschwert werden [ 17 ].

Gerade bei solchen Einschränkungen der Beurteilbarkeit des interatrialen Septums während der pränatalen echokardiographischen Untersuchung vermag die Analyse der pulmonalvenösen Blutflussprofile mittels Farbdoppler- und Spektraldopplersonographie zu einer einfacheren Situationsbewertung zu verhelfen [ 26 ]. Eine eventuelle Notwendigkeit zur Notfall - Atrioseptostomie in der Neugeborenenperiode, die bei HLH *mit* re-

striktivem FO assoziiert ist, kann dadurch häufig noch adäquater eingeschätzt werden [ 63 ].

Das Borderline – Linksherz wird wegen Ungenauigkeit der Ausmessungen im Vier-Kammerblick häufig unterschätzt und nicht adäquat therapiert. Eine Studie aus dem Jahre 2008 schlägt für solche Fälle die postnatale genaue Dimensionsausmessung durch das MRT vor mit entsprechender chirurgischer Konsequenz [ 43 ].

In neueren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die pränatale Diagnose von Herzfehlbildungen und auch des HLH tatsächlich positiv zum postnatalen Management und damit auch zu einem besseren Outcome beiträgt [ 84 ] .



Abb.5 : Fetale Echokardiographie bei HLH. FO = Foramen ovale, RA = rechter Vorhof, LA= linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel D Ao = Aorta descendens

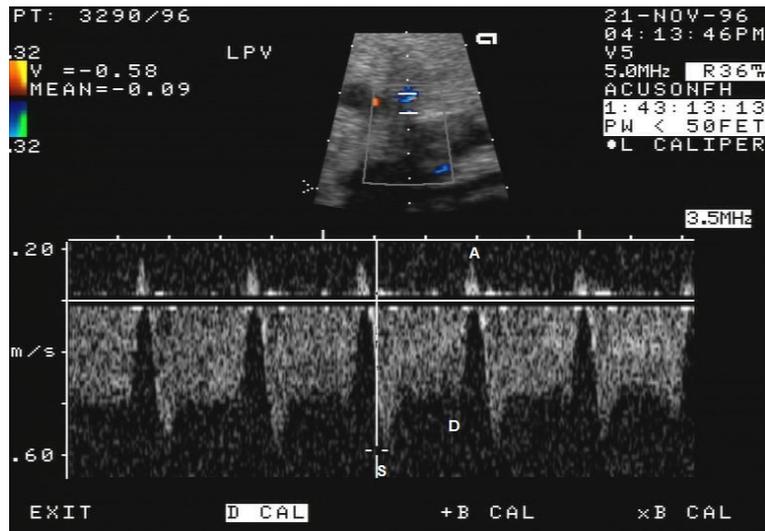


Abb. 6: Pulmonalvenöses Flussprofil eines Fetus mit HLH und offenem FO. Es weist eine hohe systolische Spitzengeschwindigkeit (S) und eine niedrigere diastolische Geschwindigkeit (D) auf. Man erkennt zusätzlich einen kleinen Rückfluss während der Spätdiastole (A).

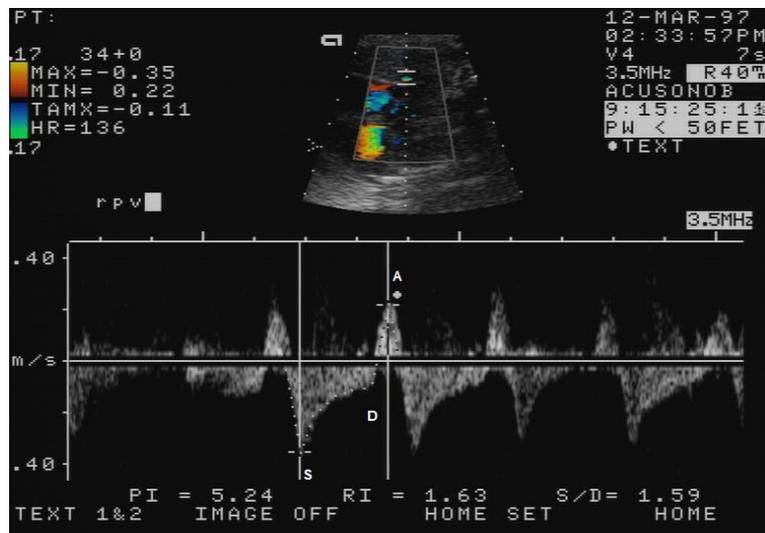


Abb. 7: Pulmonalvenöses Flussprofil eines Feten mit HLH und einem restriktiven Foramen ovale. Es zeigt eine höhere systolische Flussgeschwindigkeit (S), breite Rückfluss – Wellen (A) und eine niedrige diastolische Flussgeschwindigkeit (D) [26].

Die pränatale Diagnose erlaubt neben der Optimierung des Geburtsmanagements die frühzeitige interdisziplinäre Beratung der werdenden Eltern unter Zuziehen der beteiligten Nachbardisziplinen ( Kinderkardiologie, Kinderkardiochirurgie, Neonatologie, Humangenetiker ). Ein wesentlicher Punkt ist auch das frühzeitige Angebot der psychosozialen Unterstützung der werdenden Eltern um ihnen Zeit zu verschaffen, sich mit der Diagnose und den postnatalen, möglichen Entwicklungen vertraut zu machen [ 14 ].

### **1.3 Therapie**

Bis zu den 1980er Jahren, in denen man die Nutzung des rechten Ventrikels zur Unterstützung der systemischen Blutzirkulation zum ersten Mal vorschlug, existierte keinerlei Möglichkeit zur Therapie des HLH [ 15 ]. Durch die steigende Erfahrung mit der Verwendung des Vier – Kammer – Blickes stieg seit den späten 80er - Jahren die Anzahl an diagnostizierten HLH - Fälle. Gleichzeitig fielen scheinbar paradox die Zahlen der Neugeborenen mit HLH: Bei mangelnder Therapiemöglichkeit und dem Fortschritt der HLH - Detektion entschieden sich bei ausreichend früh gestellter Diagnose immer mehr Eltern zu einem Schwangerschaftsabbruch [ 4 ].

Heutzutage beinhaltet die Behandlung des HLH ein Zusammenspiel verschiedener medizinischer Disziplinen wie Pränataldiagnostik, neonataler Intensivmedizin, pädiatrischer Herzchirurgie und Kardiologie sowie lebenslanger Unterstützung durch Spezialisten für Erwachsene mit kongenitalen Herzerkrankungen [ 15 ].

Seit Einführung der Prostaglandintherapie zur Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli kann eine adäquate Oxygenierung bis zu einer weiterführenden Behandlung ermöglicht werden kann [ 40 ].

Nach Geburt stehen vor allem folgende Optionen für das weitere Vorgehen zur Auswahl:

1. Die Compassionate Care
2. Die Herztransplantation
3. Die Norwood Prozeduren
4. Das Gießen – Hybrid - Verfahren.

## 5. Andere Ansätze

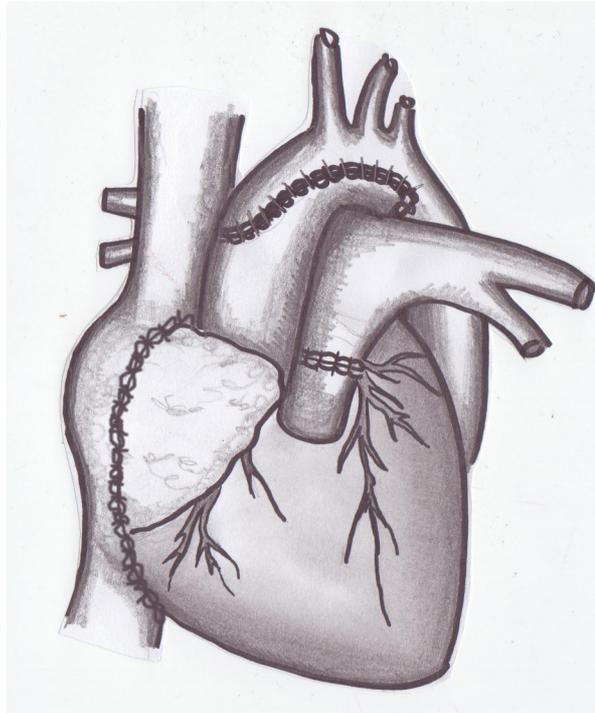
Als einzig bisher mögliche Kausaltherapie steht die Säuglingsherztransplantation zur Verfügung, Palliativtherapien werden vor allem in Form der dreistufigen Norwood Palliation sowie der Gießen Hybrid - Prozedur angeboten. Gemeinsam ist den Operationen, dass eine stenosefreie, unbehinderte Blutströmung in den Systemkreislauf geschaffen wird, die vom Ductus arteriosus unabhängig ist.

### **1.3.1 Option 1: Die Compassionate care**

In einigen Fällen entscheiden sich die Eltern gegen eine operative Intervention und für einen natürlichen Verlauf der Erkrankung, die dem Säugling so schmerzfrei wie möglich gestaltet wird. Die Compassionate care stellt also keine Therapie im eigentlichen Sinne dar.

### **1.3.2 Option 2: Die Säuglingsherztransplantation**

Bei der Säuglingsherztransplantation nach Bailey und Mitarbeitern werden die beiden Kreisläufe getrennt, wobei in Kombination mit der eigentlichen orthotopen Herztransplantation gleichzeitig die Aorta ascendens und der Aortenbogen erweitert werden [ 91 ]. Ein Problem dieser Option ist zum einen, dass in der Neugeborenenphase es schwierig ist, in kurzer Zeit ein geeignetes Spenderherz zu finden [ 91 ]. Ein weiterer Grund, wieso die Herztransplantation nicht für jeden betroffenen Patienten in Frage kommt ist, dass viele Kinder, welche für eine Herztransplantation ausgewählt werden, häufig im Alter von 6 Monaten aufgrund des zu diesem Zeitpunkt bereits wegen oben aufgeführten Punkten sehr stark ausgeprägten pulmonalarteriellen Widerstandes wieder von der Warteliste genommen werden müssen [ 3 ]. Andere Patienten versterben noch während des Wartens auf ein Spenderherz.



*Abb. 8: Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Säuglingsherztransplantation. Zu beachten ist die Nahtreihe der Aorta ascendens, die in den Bogen übergeht. Das Gefäß weist jetzt ein hinreichendes Lumen auf*

### **1.3.3 Option 3: Die Norwood Palliationen:**

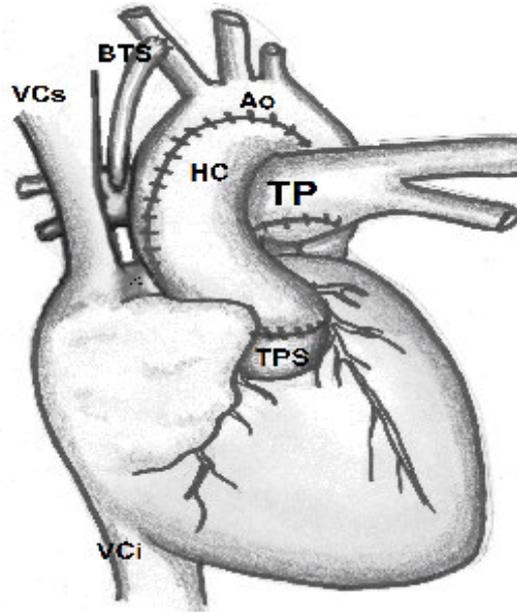
Diese dreiphasige Technik stellt zunächst eine parallele Durchblutung der Lunge und des Körpers her und trennt die Kreisläufe später beim größeren Säugling in zwei weiteren Operationsschritten [ 91 ].

#### **1.3.3.1 Norwood I**

Die erste Operation wird unmittelbar nach der Geburt durchgeführt. Im Gegensatz zur Herztransplantation muss hier das eigene Herz des Kindes die Kreislaufarbeit leisten, wobei die große rechte Herzkammer zur Pumpkammer für den Körperkreislauf umfunktioniert wird [ 91 ]. Folgende Schritte umfassen die Stage I Operation:

1. Durchtrennung des Ductus arteriosus Botalli
2. Atrioseptostomie
3. Abtrennung der linken und rechten Pulmonalarterie inklusive des distalen Anteils des Truncus pulmonalis vom proximalen Pulmonalarterienstamm
4. Eröffnung und Erweiterung der Aorta ascendens, des Aortenbogens sowie Anteile der Aorta descendens mittels Homograft
5. Anastomose des proximalen Pulmonalarterienstammes mit dem proximalen Ende der Erweiterungsplastik
6. Erstellung eines sogenannten Blalock – Taussig - Shunts zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie unter Einsatz eines Kunststoffprothesenrohres.

Aus dieser Norwood I Operation resultiert eine unphysiologische Parallelschaltung von Lungen - und Körperkreislauf. Die beiden noch folgenden Operationen dienen dazu, die Kreisläufe zu trennen und wieder seriell zu schalten [ 91 ]:



*Abb. 9: Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Norwood I Operation. Zu beachten ist die Erweiterung der Aorta ascendens, die durch einen Homograft hergestellt wurde. Die Durchblutung der Lungen erfolgt in diesem durch einen Shunt zwischen A. subclavia rechts und der rechten Pulmonalarterie [ 91 ]. Auf die Darstellung der Pulmonalvenen wurde zu Gunsten der Übersicht verzichtet. VCs = V.cava sup., VCi = V.cava inf., TP = Truncus pulmonalis, TPS = Truncus pulmonalis Stumpf, HC = Homocraft, BTS = Blalock Taussig Shunt, Ao = Aortenbogen*

### **1.3.3.2 Norwood II ( Hemi – Fontan)**

Die Norwood Stage II Operation wird im Alter von etwa 3 – 6 Monaten durchgeführt. Sie umfasst folgende Schritte:

1. Entfernung des Blalock – Taussig - Shuntes
2. Verschiebung der Mündung der Vena cava superior in den rechten Vorhof durch einen Kunststoffdeckel
3. Anlegung einer Glenn – Anastomose: Direkte Umleitung des Blutes der V.cava superior in die rechte Pulmonalarterie

Die Lunge wird nun passiv mit dem venösen Blut der oberen Körperhälfte durchströmt [ 91 ]. Das Blut der unteren Hohlvene wird zu diesem Zeitpunkt noch in die Systemdurchblutung umgeleitet [ 91 ]. Es resultiert eine Zyanose mit arteriellen Sauerstoffsättigungen um 75 Prozent, die jedoch von Kindern gut toleriert wird und eine normale weitere Entwicklung garantiert. Die betroffenen Eltern werden über diesen Aspekt ausführlich in Kenntnis gesetzt, um Beunruhigungen vorzubeugen [ 91 ].

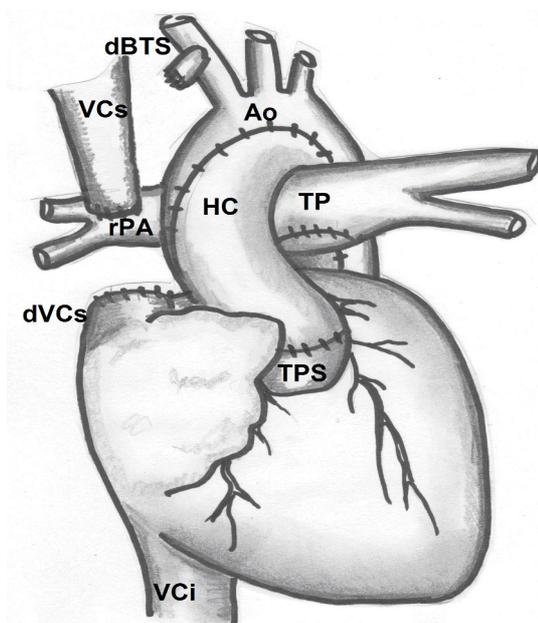


Abb. 10 Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Norwood II Operation. Auf die Darstellung der Pulmonalvenen wurde zu Gunsten der Übersicht verzichtet. VCI= V.cava inf., VCs = V.cava sup., TP = Truncus pulmonalis TPS = Truncus pulmonalis Stumpf, HC = Homocraft, Ao = Aortenbogen, rPA = rechte Pulmonalarterie, dVCs= durchtrennte V.cava sup., dBTS = durchtrennte Blalock Taussig Shunt

### 1.3.3.3 Norwood III ( Fontankomplettierung )

Der dritte operative Schritt, der im Alter von 1 - 4 Jahren [ 15 ] erfolgen sollte, vervollständigt die Trennung der Kreisläufe. Bei dieser sogenannten totalen cavopulmonalen Anastomose wird das Blut der unteren Hohlvene mittels eines Kunststoffprothesentunnels in die obere Hohlvene geleitet. Auf diese Weise fließt nun das gesamte venöse Blut des Körpers zunächst in die Lunge. Durch die teilweise Verwendung der eigenen Vorhofwand wird ein „Mitwachsen“ des Tunnels im Laufe der Entwicklung der Kinder ermöglicht [ 91 ].

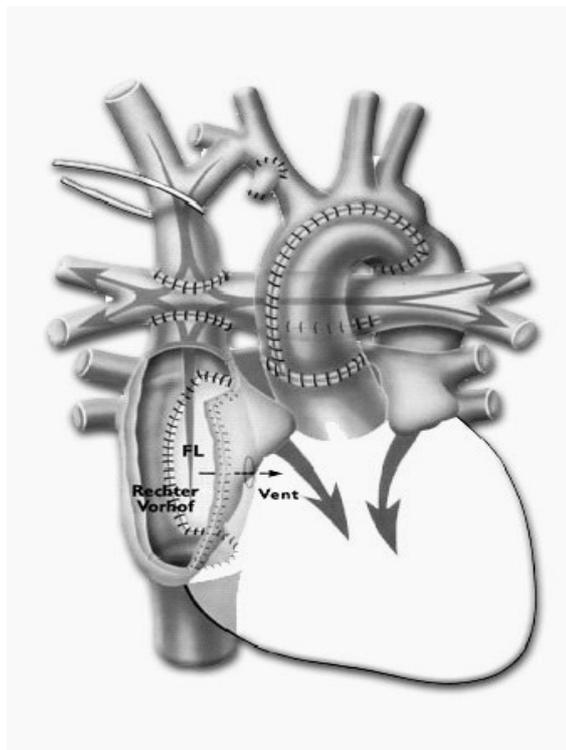


Abb. 11: Schematische Darstellung einer fertiggestellten Norwood III OP

#### Überlebenschancen:

Die meisten Todesfälle ereignen sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach Stage I der Norwood Operationen und werden durch eine hämodynamische Instabilität erklärt, die durch rasche pulmonalvaskuläre Widerstandschwankungen hervorgerufen wird [ 25 ]. Selbst ältere Kinder im Alter von etwa einem Monat haben noch immer eine erhöhte Mortalität, welche mit der kavopulmonalen Verbindung bestehen bleibt [ 9 ].

Die Norwood Operationen sind zudem eine der größten Herausforderungen in der neonatalen Herzchirurgie. Im *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery scoring system* wird jeder kardiale Eingriff nach Risikoprofil eingeteilt – die Norwood Prozedur steht in der Kategorie mit dem höchsten Risiko [ 15 ]. Die Ergebnisse der operativen Palliationen wurden jedoch stetig verbessert [ 76 ]: So zeigen neuere Studien ein „transplant - free - survival“ bis zur Norwood II OP von 80% [ 46 ], das Kinderherzzentrum Kiel gibt auf seiner Homepage Ergebnisse der Jahre 2000 - 2009 von 5 - und 10 - Jahresüberleben nach der Norwood OP mit ebenfalls 80 % an [ 53 ].

#### **1.3.4 Option 4: Die Gießen Hybrid – Prozedur:**

Im Jahre 2002 berichtete erstmals die Giessener Forschergruppe um Akintürk von ihren Erfahrungen mit dem so genannten Hybrid - Verfahren, der die Platzierung eines Stents in den Ductus arteriosus Botalli und ein Pulmonalarterien - Banding beinhaltet [ 68 ]. Dieses Verfahren wird in der ersten Lebenswoche durchgeführt [ 68 ]. Der Vorteil dieser Prozedur ist vor allem, dass eine risikoreichere, offene Herzoperation auf ein höheres Lebensalter verschoben werden kann [ 18 ]. Möglicherweise kann dadurch ein günstigeres neurologisches Outcome der betroffenen Neugeborenen erzielt werden. Dies müssen prospektive Untersuchungen klären [ 2, 51 ]

Mittlerweile ist die Hybrid - Prozedur als effektive Methode zum Bridging vor einer Herztransplantation oder zur Vorbereitung für einen kombinierten Norwood I / II Eingriff ( „Comprehensive Stage“ ) im 3 - 6. Lebensmonat und Fontankomplettierung zu einem späteren Zeitpunkt etabliert [ 3, 2, 39 ].

#### **Überlebenschancen:**

In einer Untersuchung der Forschergruppe um Akintürk beträgt die 30 – Tage – Mortalität nach erfolgter Gießen Hybrid Prozedur 3,4 %, das 5 – Jahre – Gesamtüberleben 82% [ 2 ]. Studien konnten einen deutlichen Benefit in Bezug auf das Kurzzeit - bzw. das Langzeitoutcome durch diesen weniger invasiven Eingriff bislang nicht aufzeigen [ 70, 23 ].

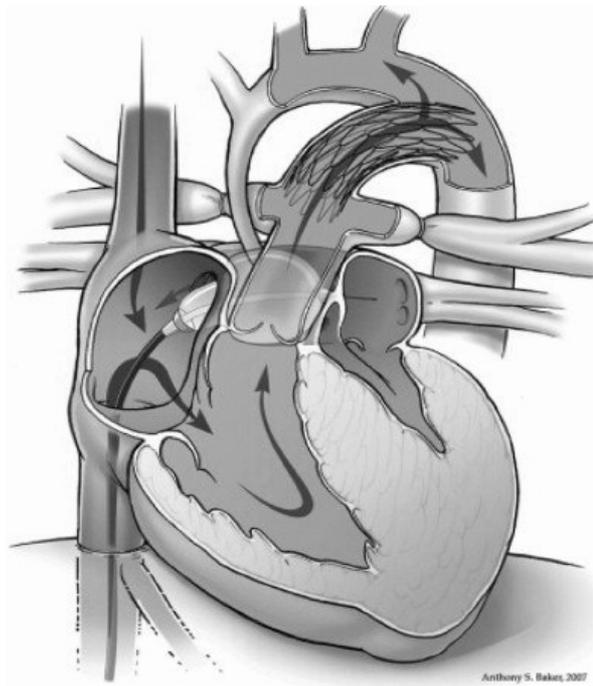


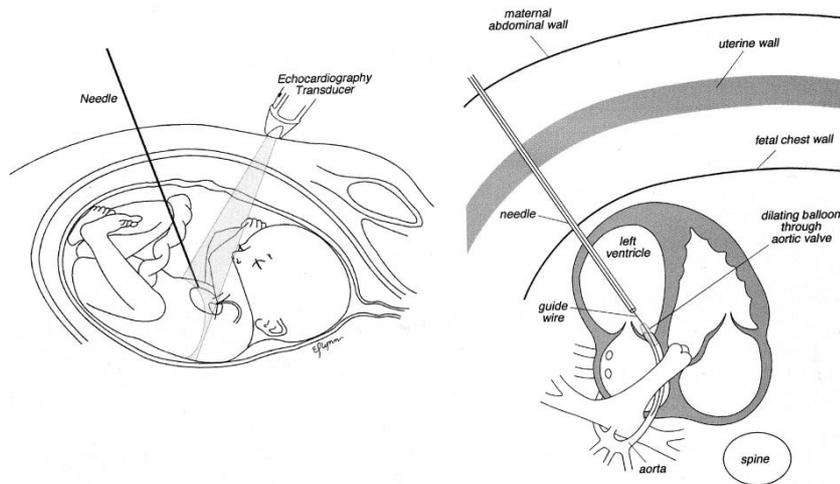
Abb. 12: Schematische Darstellung der Gießen Hybrid – Prozedur.  
Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Da bei den beschriebenen Operationen der rechte Ventrikel für die Systemperfusion herangezogen wird, ist die detaillierte Beurteilung desselben sehr wichtig, um die postpartalen Möglichkeiten einer operativen Therapie gemeinsam mit den Eltern und den Kinderkardiologen abschätzen zu können. Milde Formen einer Trikuspidalklappendysplasie sind häufig zu beobachten, jedoch stellt eine ausgeprägte Trikuspidalklappeninsuffizienz einen weiteren Risikofaktor dar. Eine erhebliche rechtsventrikuläre Dysfunktion oder eine zusätzliche Pulmonalklappenstenose können Ausschlußkriterien einer palliativen operativen Therapie darstellen. In solchen Fällen muss die bereits oben beschriebene Säuglingsherz - Transplantation in Betracht gezogen werden [ 14 ].

### 1.3.5 Andere Ansätze

Sie bestehen darin, die Ursachen des HLH bereits pränatal anzugehen:

So beschreiben beispielsweise Tworetzky und Kollegen in - utero Eingriffe bei ausgewählten Risikofeten, denen aufgrund des obstruktiven linksventrikulären Ausflusstraktes eine Linksherzhypoplasie drohen könnte. Dabei wird eine feine Nadel mit Ballonkatheter über die mütterliche Bauchdecke in den fetalen linken Ventrikel gebracht um mittels des Ballons die Aortenklappenstenose zu erweitern, den linksventrikulären Blutfluss zu fördern und damit eine Verkümmernng des linken Ventrikels zu umgehen [ 85 ].



**Abb. 13: Intrauterine Ballondilatation der Aortenstenose.**

*Optimale Lage des Feten und ideale Führungsposition der Kanüle. Der linksseitige Brustkorb des Feten liegt vorn und der Weg vom maternalen Abdomen zum Apex des fetalen linken Ventrikels liegt frei. Dieser Weg entspricht der Führungslinie der Kanüle und führt sich von der links - ventrikulären Herzspitze zur Aortenklappe weiter fort [ 85 ]. Mit freundlicher Genehmigung von LIPPINGCOTT WILLIAMS & WILKINS INC.*

Ein anderer, neuerer Ansatz in der pränatalen Intervention besteht in der materno-fetalen Hyperoxygenation im späten Schwangerschaftsalter: So scheint sich die mütterliche Inhalation von 250 - 300 mmHg Sauerstoff über mehrere Stunden pro Tag und über einige Wochen hinweg während der 33. - 38. SSW positiv auf den Blutrückfluss in die Ventrikel auszuwirken. Dies hat in manchen Fällen zur Folge, dass zunächst hypoplastische linksventrikuläre Strukturen durch den vermehrten Blutfluss und den dilatierenden Vasalreaktionen während der Hyperoxygenierung deutlich an Obstruktivität abnehmen oder gar normale Dimensionen bis zur Zeit der Geburt annehmen [ 56 ]. Diese Option

ist jedoch nur nicht - klassischen Linksherzhypoplasie - Fällen vorbehalten mit intrinsisch kompetenten Semilunar- und AV - Klappen und kann klassischen Linksherzhypoplasie - Fällen mit Aortenklappen- und Mitralklappenatresie nicht angeboten werden.

All diese Errungenschaften auf dem Gebiet der HLH - Therapie haben dazu beigetragen, dass sich die Anzahl derer Eltern, welche sich nach einer pränatalen Diagnosestellung eines HLH für eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung entscheiden, in den letzten 5 Jahren nahezu halbiert hat [ 72 ].

## 2. Fragestellung

Obwohl inzwischen die Auswahl an Therapiemöglichkeiten stetig zugenommen hat, und auch das Outcome deutlich verbessert wurde, bleibt das hypoplastische Linksherz eine Herzfehlbildung mit zurückhaltender Prognose.

Umso bedeutsamer erscheint es daher, das prä - und postnatale Management zu verbessern um die zur Verfügung stehenden Mittel weiter optimieren zu können. Parameter, welche bereits pränatal auf die Schwere der Fehlbildung schließen lassen, können dazu beitragen, die Therapieplanung zu unterstützen. Der bereits erwähnte Blutrückstau bei restriktiven Foramen ovale bewirkt eine erhöhte Pulsatilität in den Pulmonalvenen, welche schon pränatal mittels Dopplererchokardiographie detektierbar ist. Diese erhöhte Pulsatilität als auch das restriktive Foramen ovale können als Prädiktoren für frühzeitige Notfallinterventionen und des postnatalen Outcomes bei Feten / Neugeborenen mit pränataler Diagnose eines hypoplastischen Linksherzens diskutiert werden.

Ziel dieser retrospektiven Studie soll sein, aktuelle Daten zu Ungeborenen mit Linksherzhypoplasie zu erarbeiten. Dabei liegt der Schwerpunkt auf geburtshilfliche Outcomes (Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Zeitpunkt der Diagnosestellung), auf assoziierte extrakardiale und intrakardiale, sowie auf assoziierte chromosomale Anomalien, desweiteren auf Formen mit FO - Restriktion und deren Vorhersagemöglichkeit mit der pränatalen sonographischen Beurteilung des FO. Außerdem sollen aktuelle Daten zum Überleben nach Diagnosestellung in der Schwangerschaft, nach Geburt und nach erster chirurgischer Palliation erarbeitet werden. Diese Daten werden dann idealerweise in der aktuellen Beratung der werdenden Eltern Eingang fin-

den.

Folgenden Fragestellungen wird in dieser Arbeit nachgegangen:

- 1) Wie viele HLH – Fälle mit pränataler Diagnosestellung zeigen sich insgesamt im oben genannten Zeitraum ? Welche extrakardialen und intrakardialen Assoziationen und welche chromosomalen Anomalien lassen sich finden? Welche Untergruppen wurden diagnostiziert? Wie verändern sich die Zahlen zum Outcome vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt des kinderherzchirurgischen Eingriffes?
  
- 2) Wie viele Fälle zeigen pränatal Hinweise für ein restriktives / verschlossenes Foramen ovale und / oder eine erhöhte pulmonalvenöse Pulsatilität in den pränatalen Echokardiogrammen und benötigen postnatal eine frühzeitige Atriöseptostomie?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Untersuchungsbeschreibung**

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Fällen aus den Universitätskliniken Gießen und Lübeck des Zeitraums 1994 - 2011 mit hypoplastischem Linksherz ( HLH ) und pränatal gestellter Erstdiagnose. Zur Identifizierung solcher Fälle wurden unten beschriebene Datenverarbeitungssysteme der Abteilung für Pränataldiagnostik und des Kinderherzzentrums der Universitätsklinik Gießen sowie der Abteilung für Pränataldiagnostik der Universitätsklinik Lübeck durchsucht.

#### **3.1.1 Erfassung des Studienkollektivs**

Die Beobachtungsobjekte stellten Neugeborene dar, welche ein HLH aufwiesen, und deren Geburt im Zeitraum des 01.01.1994 - 31.12.2011 lag.

Für einen primären Gesamtüberblick über die vertretenen Assoziationen der HLH - Fälle des o.g. Zeitraums wurden zunächst sämtliche Betroffenen in die Untersuchung eingeschlossen, auch Schwangerschaftsabbrüche und weitere Fehlbildungen wurden hierzu berücksichtigt. Fälle mit zusätzlichen komplexen Herzfehlern wie dem Double outlet right ventricle, den atrioventrikulären Septumdefekten oder der Transposition großer Gefäße wurden ausgeschlossen.

### **3.1.2 Untersuchungsmaterialien**

Folgende Materialien dienten als Grundlage der Datenerhebung:

- 1) Elektronische Patientendokumente aus den Universitätskliniken Giessen und Lünebeck. Dabei interessierten in erster Linie Ultraschallbefunde und Spektraldopplerdaten aus der Pränataldiagnostik, Geburtsberichte, Notfall - und OP - Berichte sowie Entlassungsbriefe aus den Kinderherzzentren.
  
- 2) Folgende Datenverarbeitungssysteme wurden nach Patientendokumenten durchsucht :
  - a) *PIA*: Viewpoint Version 5.6.9.483 der Viewpoint Bildverarbeitungs - GmbH zur Erhebung pränatal ermittelter Daten
  - b) *KAOS*: KAOS-MED 32bit Version 5.5.4.1 zur Verschaffung postnataler Dokumentationen aus Entlassungsbriefen.
  - c) *KIM*: Nexus diagnostic systems Version 5.7.0.0 zur Erhebung der geburtsrelevanten Parameter
  
- 3) Mit folgenden Ultraschallgeräten waren vor Datenerhebung im Rahmen der Screening- oder Notfalluntersuchungen prä - oder postnatal sonographische Befunde erhoben worden, welche in dieser Arbeit von Interesse sind:
  - a) Philips IU 22, Solingen, Deutschland
  
  - b) Toshiba Aplio XG, Neuss, Deutschland

c) Siemens Antares, Erlangen, Deutschland

Alle Echokardiographien wurden mittels 9 - 4 MHz oder 5 - 2 MHz Curved Array Schallköpfen angefertigt.

4) Mittels Microsoft Office Excel 2007 und OpenOffice Version 3.3 wurden die erhobenen Informationen nach folgenden Kriterien in Tabellenform angelegt:

**a) Anatomische Risikofaktoren:** Foramen ovale - Restriktivität b.z.w. -persistenz, pulmonalvenöse Pulsatilität, zusätzliche angeborene Missbildungen / genetisch bedingte Syndrome und extrakardiale Diagnosen

**b) Geburtsrelevante Faktoren:** Gestationsalter, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Nabelschnurarterien - pH, Kopfumfang, APGAR

**c) Andere Faktoren:** Diagnosezeitpunkt, Diagnoseort, Eingriffsart und Atrioseptostomiezeitpunkt, 30 – Tage - Überleben, Verstorbensein, Geschlecht, SS - Abbruch

Die medizinischen Unterlagen, Standbilder sowie Videoloops wurden in Hinblick auf kardiale Auffälligkeiten, Gestationsalter bei Diagnosestellung, Familienanamnese, Schwangerschaftsdauer, assoziierte extrakardiale Malformationen, genetischer Analyse sowie Outcome - Daten untersucht. Die zuvor im Rahmen von pränataldiagnostischen Screeninguntersuchungen erhobenen transabdominal erfolgten Echokardiogramme waren standardmäßig in transversalen und longitudinalen Ebenen mit Schwerpunkt der Darstellung des Vierkammerblicks, des Ausflusstraktes, sowie des Dreigefäßblickes durch Verwendung der zweidimensionalen Echokardiografie ( 2 - DE ) sowie des Farb- und Spektraldopplers erfasst worden. Der pulmonalvenöse Blutfluss war dabei mittels Farbdoppler in transversaler Ebene auf Höhe des Vierkammerblickes aufgezeichnet worden, wobei der Schalleinfallswinkel so parallel wie möglich zur Blutflussrichtung gehalten wurde, und die Prüfgröße während der Blutstrommessung in die Insertion der Pulmonalvene in das linke Atrium - wie zuvor von Better [ 16, 17 ] beschrieben - platziert worden war. Die im Rahmen von Schwangerschaftsvorsorge- und Kontrolluntersuchungen erhobenen B – Bild - Echokardiografien und Spektraldoppler-Flussprofile der Lungenvenen wurden auf Weite des Foramen ovale bzw. auf

pulmonalvenöse Pulsatilität analysiert.

Das Foramen ovale ( FO ) war jeweils zuvor in der Transversalebene des Vierkammerblickes visualisiert und sein Durchmesser zwischen dem unteren und oberen *Limbus fossae ovalis* gemessen worden, solange die *Valvula foraminis ovalis* an ihrer maximalen linksseitigen Exkursion befindlich war [ 69 ].

Eine Restriktion wurde vermutet, wenn der maximale Durchmesser des FO im Vierkammerblick  $< 2,5$  mm ( entspricht  $\leq 5$ . Perzentile für ein Gestationsalter von  $\geq 20$  SSW ) bei einer kontinuierlich hohen FO - Flussgeschwindigkeit im 2. und 3. Trimenon entsprach [ 92, 54 ].

Die pulmonalvenösen Pulsatilitäten wurden auf ihre Ausprägung hin untersucht:

Wie in Abbildung 14 zu entnehmen werden diese von einem systolischen Peak ( S ), einem diastolischen Peak ( D ), und entweder von einem Ende des antegraden Flusses oder von einem kleinen retrogradem Fluss während der atrialen Kontraktion gebildet ( a ).

Entsprechend der Literatur von Taketazu et al. wurden die Flussprofile in drei Typen klassifiziert: Eine Typ A – Pulsatilität lag vor, wenn ein kontinuierlicher antegrader Blutfluss während der ventrikulären Systole, der frühen Diastole und während der atrialen Kontraktion vorhanden, oder wenn während letzterer eine limitierte retrograde a - Welle zu verzeichnen war. Eine Typ B – Pulsatilität lag vor, wenn es zu einer verstärkten retrograden a - Welle kam. Eine Typ C – Pulsatilität wurde definiert, wenn im Blutflussprofil eine breite S - Welle und eine breite retrograde a - Welle zu verzeichnen und gleichzeitig eine D - Welle nur gering ausgeprägt oder nicht vorhanden war.

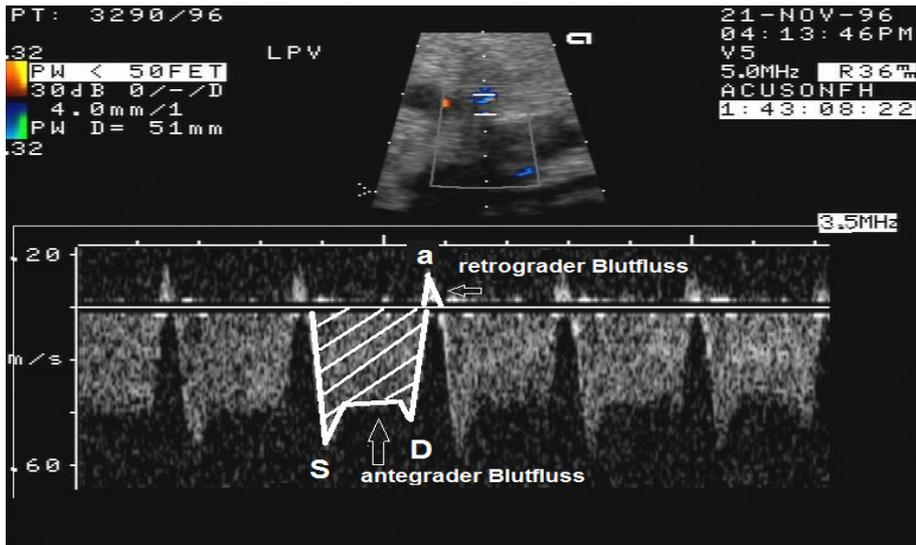


Abb. 14 Interpretation der PV – Pulsatilität in der Dopplerdarstellung

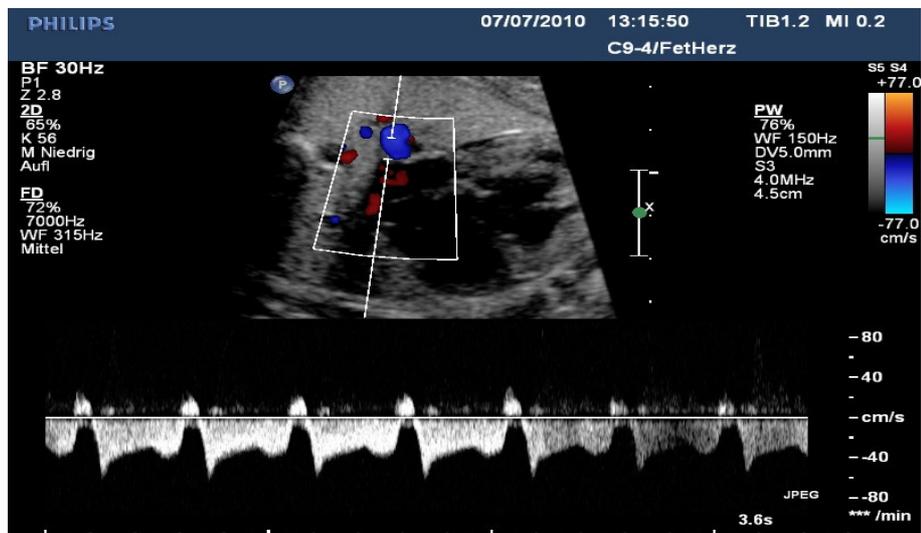


Abb. 15 Typ A – Pulsatilität, niedrig



Abb. 16: Typ B – Pulsatilität, mittel

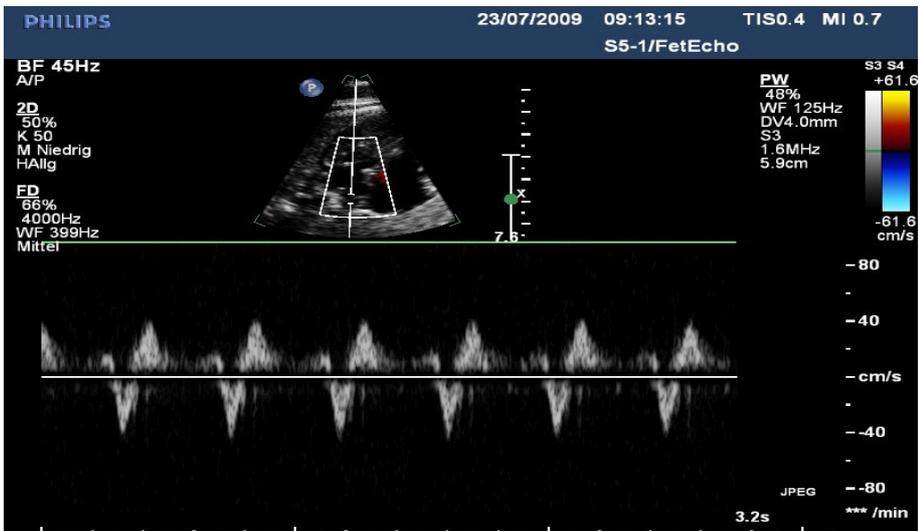


Abb. 17 Typ C - Pulsatilität, hoch

Ein intaktes atriales Septum ( IAS ) wurde erwartet, wenn dieses nicht frei beweglich war oder sich verdickt ohne interatriale Kommunikation im B - Bild oder mittels Farbdopplersonographie darstellte. Die Gruppen wurden nach Einfluss des Grades der FO - Restriktion und der Lungenvenen - Pulsatilität auf das Kurzzeit - Outcome ( Überleben > 30 Tage ) und die Notwendigkeit früher atrialer Septostomie postpartal hin untersucht.

Alle Echokardiogramme waren standardmäßig in transversalen und longitudinalen Ebenen mit spezieller Gewichtung auf den Vierkammerblick und der Darstellung des Ausflustraktes in zweidimensionaler Darstellung, sowie unter Verwendung eines Farbfluss – und Spektraldopplers, erstellt worden. Alle digital gespeicherten Standbilder und Videoloops wurden retrospektiv von zwei Untersuchern ohne Kenntnis über die Outcomes der Neugeborenen überprüft, um die Größe des Foramen ovale festzustellen und die Blutflussprofile zu klassifizieren. Die Feten wurden entsprechend des Vorhandenseins einer FO - Restriktion und entsprechend der Doppler - Flussprofile in Gruppen eingeteilt und die operativen Outcomes nach Norwood Stage I Palliation oder Hybrid - Prozedur innerhalb des ersten Lebensmonats analysiert.

Im Rahmen der Routinescreeninguntersuchungen war eine informierte elterliche Einverständniserklärung eingeholt worden und das Studienvorhaben vor Studienbeginn von der lokalen Ethikkommission geprüft worden ( Protokollnummer 178 / 11 ). Pränatal erfolgte Diagnosen waren in postnatalen Untersuchungen oder im Rahmen einer post mortem Obduktion bestätigt worden. Die Daten werden wie folgt deskriptiv beschrieben.

## **4. Ergebnisse:**

### **4.1 Vorstellung der Gesamtkohorte**

#### **4.1.1 Outcome in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Betrachtung:**

Insgesamt wurden 105 Fälle von HLH betroffener Feten und Kinder mit pränataler Diagnose identifiziert ( vgl. Abb. 18 ). Davon wurden 71 Kinder ( 67,6 % ) lebend geboren, so dass sich eine Lebendgeburtenrate von 67,6 % ( 71 / 105 Feten) ergibt. 17 Elternpaare entschieden sich für einen Schwangerschaftsabbruch ( 17 / 105, 16,1% )

nach Diagnosestellung, wobei das mittlere Schwangerschaftsalter bei Schwangerschaftsabbruch 22 SSW ( Spannweite: 14 - 34 SSW ) lag. Es trat ein intrauteriner Fruchttod auf ( Trisomie 9 ). Es verblieben 88 Schwangerschaften, die fortgesetzt wurden. Davon stammten 16 Elternpaare von weiter entfernten Regionen ( inklusive Kolumbien und Polen ), die sich für eine Entbindung und für eine Therapie in Heimatnähe entschieden und damit der weiteren Beobachtung entfielen.

Die Gesamtüberlebensrate nach intrauteriner Diagnosestellung eines HLH und erfolgter Operation betrug 40,9 % ( 43 von 105, vgl. Abb. 18 ).

#### **4.1.2 Indikation zur strukturierten Echokardiographie:**

Von den insgesamt 105 pränatal diagnostizierten Fällen führten folgende auswärts erhobenen Auffälligkeiten zur Indikationsstellung der detaillierten Echokardiographie: Bei 40 Fällen ( 38% ) bestand der Verdacht auf eine kongenitale Herzfehlbildung, bei dreien bestand der Verdacht auf extrakardiale Anomalien ( 3 = 2,8% ), bei zweien wurde bereits vor der weiterführenden Untersuchung eine erhöhte Nackentransparenz ( 2 = 1.9 % ) nachgewiesen, vier zeigten eine belastete Familienanamnese ( 4 = 3,8 % ) und bei den restlichen 61 Fällen bestanden andere Gründe ( 58 % ) für die Überweisung an das Zentrum für Pränataldiagnostik. Im Verlauf der Studie stieg die Häufigkeit der intrauterinen Diagnose eines HLH stetig an: So wurden 52,5 % der Fälle erst nach 2008 diagnostiziert. Das mittlere Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose war 27.2 SSW ( Spannweite : 11 – 40 SSW).

#### **4.1.3 Valvuläre Manifestationen**

43 Fälle hatten sowohl eine Aortenklappen - als auch eine Mitralklappenatresie (AA / MA, 41 %), von welchen sechs einen zusätzlichen Ventrikelseptumdefekt ( VSD ) aufzeigten. Acht Fälle ( 7,6 % ) wiesen eine Aortenklappenatresie, eine stenotische Mitralklappe (AA / MS), sowie ein intaktes interatriales Septum auf. Drei Fälle ( 2,9% ) hatten eine stenotische Aortenklappe, eine Mitralklappenatresie ( AS / MA), sowie einen VSD. 12 Feten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowohl eine schwere Mitral - als auch eine ausgeprägte Aortenklappenstenose ( AS / MS, 11,4%), wobei einer dieser Feten einen zusätzlichen VSD aufwies. All diese Feten entwickelten im Laufe der

Schwangerschaft ein HLH. Die restlichen 39 Feten konnten retrospektiv keiner der Untergruppen zugeordnet werden. Es gab keine falsch positive Diagnose in diesem Studienkollektiv.

	Gesamt	davon mit VSD
AA / MA	43 / 105 ( 41 %)	6
AA / MS	8 / 105 ( 7,6 %)	0
AS / MA	3 / 105 ( 2,9 %)	3
AS / MS	12 / 105 ( 11,4 %)	1
Nicht klassifizierbar	39 / 105 ( 37,1 %)	0

*Tabelle 1: Valvuläre Manifestationen*

#### **4.1.4 Zusätzliche intrakardialen Anomalien**

Zusätzliche intrakardiale Anomalien schlossen einen Fall mit kritischer Pulmonalklappenstenose und gleichzeitiger Trikuspidalklappeninsuffizienz und einen Fall mit Pulmonalklappenatresie und extrakardialer Anomalie ein

( Fall 4, vgl. Tabelle 2 ).

In 16 von 51 Fällen mit Information zu pulmonalvenösen Blutflussprofilen ( s. u. ) zeigte sich eine Foramen ovale - Restriktion ( 31,3 % ).

#### **4.1.5 Geburtshilfliche Outcomes**

Von den 71 ausgetragenen Lebendgeburten betrug das mittlere Geburtsgewicht 3170 g ( Spannweite: 1200 - 4350 g ) und das mittlere Gestationsalter 38,5 SSW ( Spannweite: 34 - 42 SSW ). Der mittlere Kopfumfang betrug 34,3 cm ( Spannweite: 31 – 36,5 cm ) wobei keines der Neugeborenen einen Kopfumfang unterhalb der fünften Perzentile hatte. In nur sieben Fällen ( 7 / 105 = 6,6% ) war eine Messung der Nackentransparenz erfolgt, wobei diese bei vier der Betroffenen über der 95. Perzentile lag ( 4 / 7 = 57,1%). Nur eines der Feten mit gemessener erhöhter Nackentransparenz hatte tatsächlich eine chromosomale Störung ( Trisomie 18 ), bei der Hälfte der gesunden Feten mit gemess-

sener Nackentransparenz stellte sie sich dennoch erhöht ( $3 / 6 = 50\%$ ) dar.

In vier Fällen erfolgte eine Frühgeburt, die früheste in der 34. SSW aufgrund einer mütterlichen Präeklampsie.

In 59 % der Fälle kam es zur Spontangeburt. In vier Fällen zeigte sich eine intrauterine Wachstumsretardierung, von denen ein Fall eine Trisomie 13 darstellte. Der Geburtsmodus beeinflusste nicht das Neugeborenenoutcome.

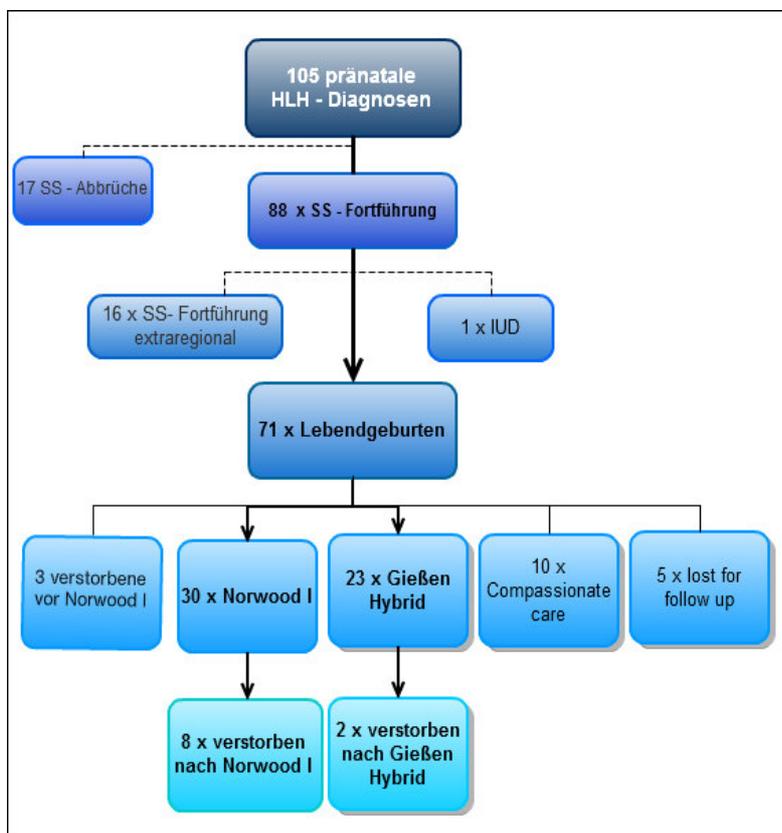


Abb. 18: Gesamtkollektiv

#### 4.1.6 Zusätzliche extrakardiale und chromosomale Anomalien

Eine pränatale Karyotypisierung erfolgte nur bei 37 von den 105 Feten ( 35,5 % ). In sieben von den 37 Fällen ( 18,9 % ) wurden chromosomale Aberrationen beobachtet: Dabei fanden sich drei Fälle mit Trisomie 18 (  $3 / 37 = 8,1 \%$  ), zwei mit Trisomie 13 ( 5,4 % ), ein Fall mit Mosaik Trisomie 12 und ein Fall mit Trisomie 9. Drei Feten mit Chromosomenanomalien überlebten bis zu Geburt ( Fall 1, 2 und 5, vgl. Tabelle 2 ), doch nur das Kind mit der Mosaik Trisomie 12 und dem isolierten HLH lebte noch nach der postnatalen Intervention ( Gießen Hybrid ). Kein anderer Fet oder Lebendgeborenes mit einer Karyotypanomalie überlebte die Zeit bis dahin. Extrakardiale Anomalien ohne vorhandene chromosomale Aberration wurden in insgesamt vier Fällen ( 3,8 % ) beobachtet. Unter anderem wurden folgende Fehlbildungen diagnostiziert: Singuläre Umbilikalarterie, Hexadaktylie, Ventrikulomegalie mit lumbosakraler Spina bifida und unilaterale Nierenagenesie mit Hydronephrose der kontralateralen Niere. Von diesen Kindern überlebten drei bis zur Geburt, von einem dieser Lebendgeborenen ist das Outcome unbekannt.

Bei zwei Säuglingen mit vorhandener extrakardialer Anomalie und normalem Karyotyp und ebenso bei zwei lebendgeborenen Säuglingen mit Trisomie 18 bzw. 13 entschieden sich die Eltern nach ausführlicher pränataler Beratung für eine Compassionate care. Bei einem der zwei Kinder mit normalem Karyotyp fand sich zusätzlich pränatal eine schwere Pulmonalklappenatresie, welche die Option einer Norwood I Palliation ausschloss. Die bekannten Outcomes von den Lebendgeborenen mit extrakardialen und / oder chromosomalen Anomalien finden sich in Tabelle 2.

Fall	Diagnose	Karyotyp	Therapie	Outcome
1	Hydronephrose	47, XX, + 13	compassionate care	2 Tage post partum verstorben
2	Mosaik Trisomie 12	mos, 47, XX+12 ( 2 ) / 46, XX, ( 18 ), level 3 mosaic	Gießen Hybrid	lebend
3	Einseitige Nierenagenesie + Spina bifida	–	compassionate care	Innerhalb der ersten Lebenswoche verstorben
4	Hydronephrose + Nierenagenesie + Pulmonalatresie	46, XY	compassionate care	Innerhalb der ersten Lebenswoche verstorben
5	Einzelne Umbilikalarterie + Hexadaktylie	47, X?, + 18	compassionate care	Innerhalb der ersten Lebenswoche verstorben

*Tabelle 2: Zusätzliche extrakardiale und chromosomale Anomalien*

#### **4.1.7 Chirurgisches Outcome ( vgl. Abb. 18 )**

Vier Elternpaare von den 71 Lebendgeburten entschieden sich bereits pränatal für eine postnatale Compassionate care. Bei den restlichen 67 der insgesamt 105 HLH – Fälle ( 63,8 %) ergab sich nach Geburt eine intention – to – treat für die Norwood I Palliation

bzw. für die Gießen Hybrid - Prozedur.

Von diesen 67 Neugeborenen mit intention – to – treat entschieden sich sechs weitere Elternpaare postnatal für eine Compassionate care, so dass insgesamt zehn Neugeborene eine Compassionate care erhielten. Bei fünf Neugeborenen fehlen weitere Informationen ( lost for follow up ). Drei Neugeborene verstarben in der Perinatalzeit bis zur geplanten Operation: Zwei von ihnen erlitten eine Herzbeutelamponade mit kardialen Arrest nach erfolgter Ballonatrioseptostomie und eines verstarb an einer Sepsis neonatorum.

Die restlichen 53 Neugeborenen (  $53 / 105 = 50,5\%$  ) mit intention – to – treat erhielten eine OP wobei 43 von ihnen den Eingriff überlebten. Daraus ergibt sich ein 30 Tage - Überleben von  $64,1\%$  (  $43 / 67$  ) für Neugeborene mit intention – to – treat und eines von  $81,1\%$  (  $43 / 53$  ) für Neugeborene, welche sich einer Palliation unterzogen hatten.

Von den 53 Neugeborenen mit erfolgter Operation wurde bei 30 Neugeborenen eine Norwood Stage I Palliation vorgenommen und bei 23 eine Gießen Hybrid – Prozedur. Von den 30 Kindern, welche sich einer Norwood Stage I OP unterzogen hatten, verstarben acht (  $8 / 30, 26,6\%$  ) vor einer Stage II OP. Sechs von den Säuglingen ( entspricht  $20\%$  von den 30 Kindern ), welche eine Norwood I Operation erhielten, verstarben kurz vor dem Jahr 2000 und nur zwei Kinder ( entspricht  $6,6\%$  von den 30 Kindern ) danach. Fünf dieser acht Kinder erlitten innerhalb 24 h nach OP einem kardiogenem Schock. Die anderen drei Kinder verstarben innerhalb eines Monats postoperativ: Der erste Säugling erlitt eine Sepsis neonatorum, das zweite einen Kreislaufzusammenbruch und das dritte Kind erlag zu Hause einem Tod unklarer Genese.

Zwei Neugeborene (  $9,5\%$  ) verstarben nach einem pulmonalarteriellen Banding und Ductusstenting (Gießen Hybrid - Prozedur): Das erste Kind erlitt ebenfalls eine Sepsis neonatorum mit Multiorganversagen und das zweite hatte die erwähnte zusätzliche signifikante Pulmonalklappenstenose und Trikuspidalklappeninsuffizienz und verstarb sekundär an schlechtem kardialen Output.

Bei zwei Neugeborenen erfolgte nach Ductusstenting mit bilateralem Pulmonalarterienbanding eine Resektion der Coarctatio aortae. Während der Ausarbeitung der vorliegenden Studie besaßen diese beiden Kinder eine suffiziente biventrikuläre Zirkulation.

## 4.2 Ergebnisse der Fälle mit vorhandener Information zu pulmonalvenösen Blutflußprofilen und interatrialer Restriktion bei pränatal diagnostiziertem HLH

Aus einer initialen Kohorte von 105 Feten mit HLH konnten 51 Feten mit Informationen zu pränataler Beurteilung der interatrialen Kommunikation durch 2 DE, Farb- und Spektraldoppler- Messungen des pulmonalvenösen Blutströmungsmusters identifiziert werden. Dabei waren keinerlei extra-, intrakardialen oder chromosomale Anomalien vorhanden. Während der Untersuchung wiesen alle Feten einen Sinusrhythmus auf.

Von diesen 51 Feten zeigten 32 (  $32 / 51 = 62,7 \%$  ) während der letzten vorgeburtlichen sonographischen Untersuchung ein Typ A - Flussprofil, 12 Feten (  $12 / 51 = 23,5\%$  ) zeigten ein Typ B – Flussprofil und sieben Feten (  $7 / 51 = 13,7 \%$  ) ein Typ C -Flussprofil, wobei bei zwei dieser sieben Feten ( Fall 2 und 3, vgl. Tabelle 5 ) ein *intaktes* atriales Septum pränatal vermutet wurde.

Bei der Darstellung des interatrialen Septums im 2- DE - und Farbdopplerbild zeigte sich insgesamt in 16 Fällen (  $16 / 51 = 31,3 \%$ , vgl. Tab 5 ) eine restriktive interatriale FO – Kommunikation oder aber ein intaktes atriales Septum ( IAS / RAS ). Bei den verbleibenden 35 Fällen (  $35/51= 68,6 \%$  ) stellte sich eine nicht - restriktive Verbindung zwischen den beiden Atrien dar ( Tabelle 3 ).

Geburtshilfliche Outcomes unterscheiden sich nicht zwischen solchen Neugeborenen *mit* pränatalem Verdacht auf ein IAS / RAS und solchen *ohne*.

Diese werden in Tabelle 4 zusammengefasst. Die klinischen Daten der Feten *mit* Verdacht auf IAS / RAS lassen sich der Tabelle 5 entnehmen.

Die Gesamtprävalenz von IAS / RAS mit erforderlicher frühzeitiger Atrioseptostomie ( EAS ) bei Neugeborenen mit HLH betrug  $5,8 \%$  (  $3 / 51$  ). In  $18,7 \%$  (  $3 / 16$  ) der Feten mit Verdacht auf IAS / RAS in der 2 – DE – Echokardiographie wurde kurz nach der Geburt eine EAS durchgeführt. Bei drei der sieben Feten (  $42,8\%$  ) mit Typ C pulmonalvenösen Strömungsmuster war eine EAS notwendig, während bei den Feten mit pulmonalvenösen Typ A und B Spektren dies nicht der Fall war.

	Typ A –Profil	Typ B-Profil	Typ C- Profil	Summe
Restriktives FO	3	6	7	16
Freie interatriale Kommunikation	29	6	0	35
Summe	32	12	7	51

Tabelle 3: Pulmonalvenöse Blutflußprofile und interatriale Restriktion

	FO restriktiv	FO nicht restriktiv	Gesamt
Gestationsalter bei Diagnosestellung	31,8 ± 7,9	28+2 ± 6+3	29,4 ± 7,1
Gestationsalter bei Geburt	39,0 ± 1,5	39,2 ± 1,7	39,2 ± 1,6
APGAR 1'	7,8 ± 1,3	7,5 ± 2,3	7,6 ± 2,1
APGAR 5'	8,5 ± 1,7	8,4 ± 2,2	8,5 ± 2,0
APGAR 10'	8,5 ± 1,7	9,0 ± 1,8	8,8 ± 1,8
Geburtsgewicht	3238 ± 411	3330 ± 628	3298 ± 559
pH	7,31 ± 0,07	7,27 ± 0,12	7,28 ± 0,11

Tabelle 4: Geburtshilffliche Outcomes

Fall	Geburts-Modus	Dia-gnose	IAR postn. bestä-tigt?	Intervention	PV fluss-profil	Initiale Pal-liation	Morta-lität < 30 d
1	Sectio caesarea	HLH	Ja	Ballonatriosep-tostomie am 7. LT	C	Keine	Ja
2	Spontan-geburt	HLH	Ja	Ballonatriosep-tostomie am Tag der Ge-burt	B → C	Keine	Ja
3	Spontan-geburt	HLH	Ja	Ballonatriosep-tostomie am Tag der Ge-burt	C	Gießen Hy-brid	Nein
4	Spontan-geburt	HLH	Ja	Keine	B	Keine	Ja
5	Spontan-geburt	HLH	Ja	Keine	B	Norwood I	Nein
6	Spontan-geburt	HLH	Ja	Keine	A	Keine	Ja

7	VE	HLH	Ja	Keine	A	Norwood I	Nein
8	Unbekannt	HLH	Ja	Keine	B	Norwood I	Nein
9	Sectio caesarea	HLH	Ja	Ballonatrioseptostomie am 3. LT	C	Gießen Hybrid	Nei
10	Sectio caesarea	HLH	Ja	keine	C	Norwood I	Nein
11	Sectio caesarea	HLH	Ja	Ballonatrioseptostomie am 4. LT	B	Gießen Hybrid	Nein
12	Spontangeburt	HLH	Ja	Ballonatrioseptostomie am 4. LT	C	Gießen Hybrid	Nein
13	VE	HLH	Nein	Ballonatrioseptostomie am 2. LT	C	Gießen Hybrid	Nein

<b>14</b>	Spontan- geburt	Präduk- tale CoA u. Borderli- ne HLH	Ja	Keine	B	Gießen Hy- brid und CoA- Resekti- on mit End- zu End-	Nein
<b>15</b>	Spontan- geburt	HLH	Ja	Ballonatriosep- tosotmie am 11. LT	B	Gießen Hy- brid	Nein
<b>16</b>	Spontan- geburt	HLH	nein	Ballonatriosep- tosotmie am 13.LT	A	Gießen Hy- brid	Nein

*Tabelle 5: Klinische Daten der Feten mit Verdacht auf IAS / RAS*

Das pulmonalvenöse Typ C - Flußmuster hatte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 91,7 % für die Vorhersage einer EAS. Die 2 - DE Auswertung der interatrialen Kommunikation hatte eine 100% Sensitivität und 72,9 % Spezifität für die Vorhersage von EAS. Negative prädiktive Werte für EAS waren 100 % für Typ A oder Typ B pulmonalvenösen Doppler - Spektren und für Feten ohne Verdacht von IAS auf 2 - DE Auswertung .

In weiteren elf hämodynamisch stabilen Neugeborenen mit pränatalen Verdacht der RAS, bestätigten postnatale Echokardiogramme die interatriale Restriktion, doch wurden keine Sofortmaßnahmen in Form einer Atrioseptostomie durchgeführt. In solchen Fällen war die Dilatation der interatrialen Kommunikation Teil der initialen Operation ( Norwood Stadium I oder Hybrid - Ansatz) in den ersten Lebenstagen. Dies war der Fall bei zwei Neugeborenen mit Typ A ( Fall 7 und 16, vgl. Tabelle 5 ), bei sechs Neugeborenen mit Typ B ( Fall 5, 8, 11, 14 und 15 ) und bei drei Neugeborenen mit Typ C -Spektren (Fall 9, 10, 12, 13 ) im pulmonalvenösen Doppler ( vgl. Tabelle 5 ).

#### 4.2.1 Notfallatrioseptostomie

Drei Neugeborene ( Fall 1 - 3 ) benötigten notfallmäßig eine Ballonatrioseptostomie vor der Operation, zwei von ihnen hatten ein IAS ( Fall 2, 3 ). Alle drei Neugeborenen wurden am Termin mit Notfallkatheterlabor nahe des Kreissaals im Zentrum in Gießen geboren. Zwei von den drei Neugeborenen waren spontan und eines aus geburtshilflichen Gründen per Sectio caesarea geboren.

Neugeborenes I ( Fall 1 ) hatte eine Mitral - und Aortenklappenatresie, eine endokardiale Fibroelastose und ein Typ – C - Blutflussprofil in den Lungenvenen. Während der seriellen pränatalen Untersuchungen änderten sich die pulmonalvenösen Strömungsmuster nicht.

Zunächst wurde die Ballonatrioseptostomie aufgrund der schlechten rechtsventrikulären Funktion und mäßig eingeschränkten pulmonalvenösen Strömungsmuster hinausgezögert. Doch aufgrund der zunehmenden interatrialen Restriktion musste sie schließlich am siebten Lebenstag durchgeführt werden . Das Neugeborene verstarb an der progredienten Herzinsuffizienz und Dysfunktion mit tiefgreifender Hypoxämie am 11. Lebenstag.

Neugeborenes II ( Fall 2 ) mit HLH präsentierte sich mit schwerer Mitral - und Aortenstenose mit antegradem Blutfluss und hypoplastischem Aortenbogen mit retrogradem Blutfluss. Anfänglich wurde bei diesem Feten ein Typ B - Blutflussmuster in den Pulmonalvenen erhoben, jedoch änderte sich dieses in der späteren Schwangerschaft zu einem Typ C - Blutflussprofil. Der Fet zeigte daraufhin ein intaktes Vorhofseptum. Im Katheterlabor entwickelte der Patient eine zunehmend eingeschränkte Herzfunktion, die zu einer Reanimationspflichtigkeit führte. Es wurde eine Notfall - Atrioseptostomie durchgeführt, aber der Säugling verstarb aufgrund der progredienten Herzinsuffizienz am 1. Lebenstag.

Neugeborenes III ( Fall 3 ) präsentierte sich mit Aorten - und Mitralklappenatresie und endokardiale Fibroelastose. Außerdem waren pränatal zwei ventrikulokoronare Verbindungen in den linken Ventrikel diagnostiziert. Es wurde kontinuierlich ein Typ C Blutflussprofil in den Pulmonalvenen registriert. In der 2 - DE- Bildgebung erschienen die Lungenvenen erweitert und es zeigte sich ein IAS. Nach Spontangeburt war eine

EAS in einem pädiatrischen Herzkatheterlabor während der ersten Lebensstunden durchgeführt worden. Dieser Säugling benötigte eine Herztransplantation, starb aber nach 13 Monaten an schwerer pulmonaler Hypertonie und pulmonalevenöser Stauung.

#### **4.2.2 Weitere Neugeborene, welche vor Erreichen des 30. Lebensstag verstarben**

Ein Neugeborenes ( Fall 4 ) zeigte eine Aortenklappenatresie und Mitralklappenstenose sowie eine endokardiale Fibroelastose. Pränatal war ein pulmonalvenöses Blutflussprofil vom Typ B registriert worden. Nach der Geburt erlitt das Neugeborene eine schweren rechtsventrikuläre Dysfunktion mit rezidivierender Bradyarrhythmie und Hypoxämie, so dass eine palliative Operation keine Option war. Der Säugling starb 15 Tage nach der Geburt.

Ein Neugeborenes ( Fall 6 ) hatte ein Cor triatriatum, eine Aorten- sowie eine Mitralklappenatresie und starb innerhalb der ersten Lebenswoche durch kardiorespiratorischen Versagen.

#### **4.2.3 Fazit der pulmonalvenösen Dopplerflussprofile - sowie der IAS / RAS-Analyse**

Die serielle Evaluation der pulmonalvenösen Dopplerflussprofile zeigte, dass bei einem Feten das Typ B - Flussprofil der initialen Untersuchung sich in der späteren Schwangerschaft zu einem Typ C - Flussprofil änderte ( Fall 2, vgl. Tab. 5 ). Die restlichen 50 pulmonalvenösen Blutflussprofile änderten sich zwischen dem zweiten und dritten Trimenon nicht. Dies lässt darauf schließen, dass häufig bereits im zweiten Trimenon eine Vorhersage zur Intensität der pulmonalvenösen Dopplerflussprofile des späteren Schwangerschaftsverlaufs und damit eine frühzeitige Einschätzung einer notwendigen EAS möglich ist.

#### **4.2.4 Kurzzeitoutcome**

Für alle Neugeborenen konnten Kurzzeitoutcomes ermittelt werden. Das 30 - Tage-Überleben für Neugeborene mit postnataler Bestätigung der IAS / RAS und durchge-

fürher EAS betrug 33 % ( 1 / 3 ). Auf einer intention – to – treat Basis nach Geburt betrug das 30 -Tage - Überleben bei HLH ohne Verdacht auf eine IAS / RAS 89,7% ( 26 / 29 ), während es bei der Gruppe mit Verdacht auf IAS / RAS nach Operation 75 % betrug ( 12 / 16 ).

Unter Berücksichtigung der pulmonalevenösen Blutflussprofile ergab sich ein 30 - Tage - Überleben von 92,3 % ( 24 / 26 ) für Feten mit einem Typ A - Blutflussprofil, eines von 75% für Feten mit einem Typ B - Blutflussprofil ( 9 / 12 ) und ein 30 – Tage - Überleben von 71,4 % ( 5 / 7 ) für Feten mit einem Typ C - Blutflussprofil. Ein Neugeborenes mit Typ C - Blutflussprofil verstarb mit 13 Lebensmonaten nach durchgeführter Herztransplantation aufgrund schwerer pulmonaler Hypertension, so dass aus der Gruppe mit Typ – C - Blutflussprofil nur noch 57,1 % ( 4 / 7 ) jenseits der 30 Tage lebten .

Das chirurgische Outcome der Studienpopulation wird in Abbildung 19 – 23 dargestellt:

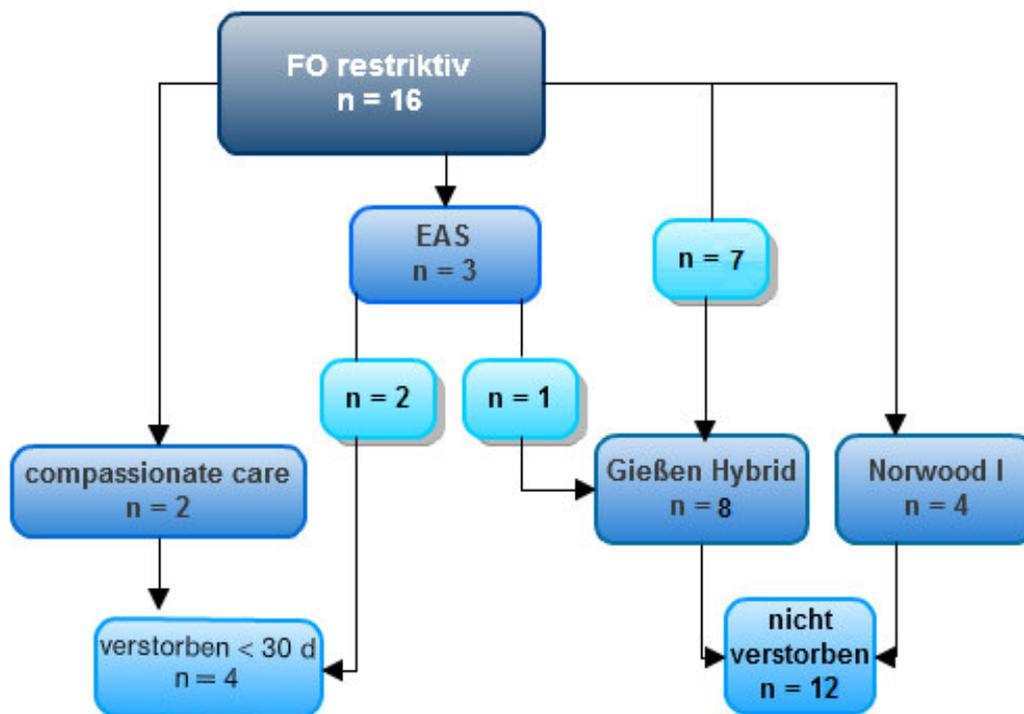


Abb. 19: Darstellung des klinischen Outcomes der Neugeborenen bei restriktivem Foramen ovale

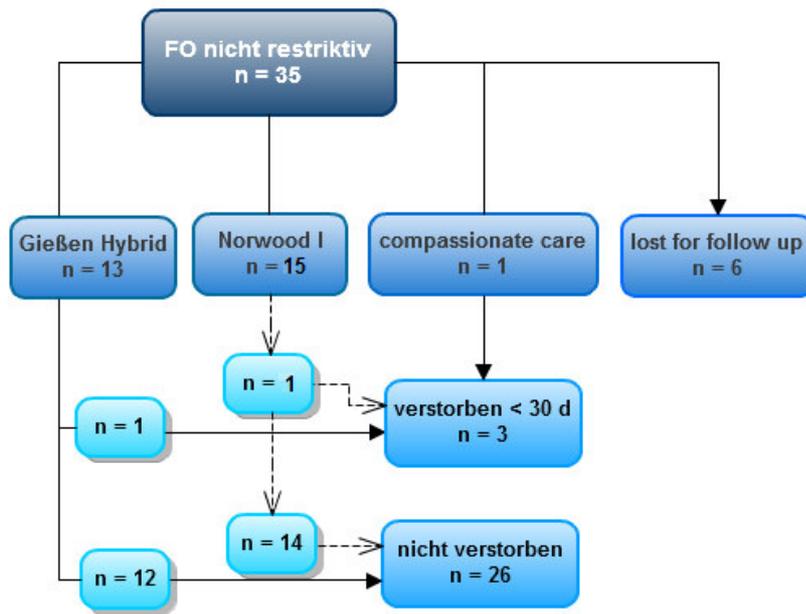


Abb. 20: Darstellung des klinischen Outcomes der Neugeborenen bei nicht – restriktivem Foramen ovale

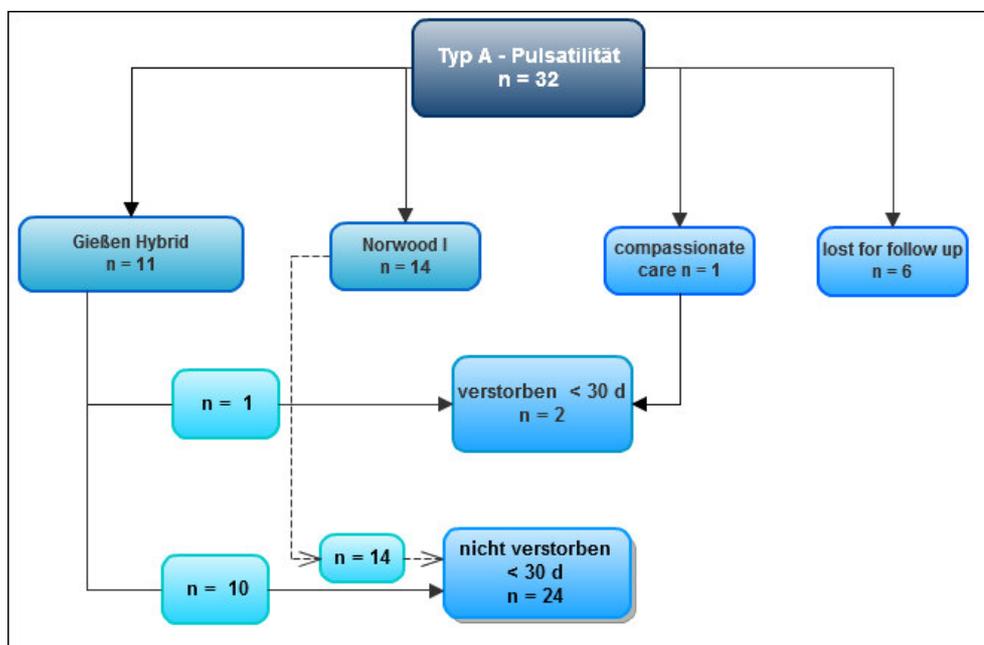


Abb. 21: 30 – Tage – Überleben bei Kindern mit pulmonalvenösem Typ A – Blutflussprofil

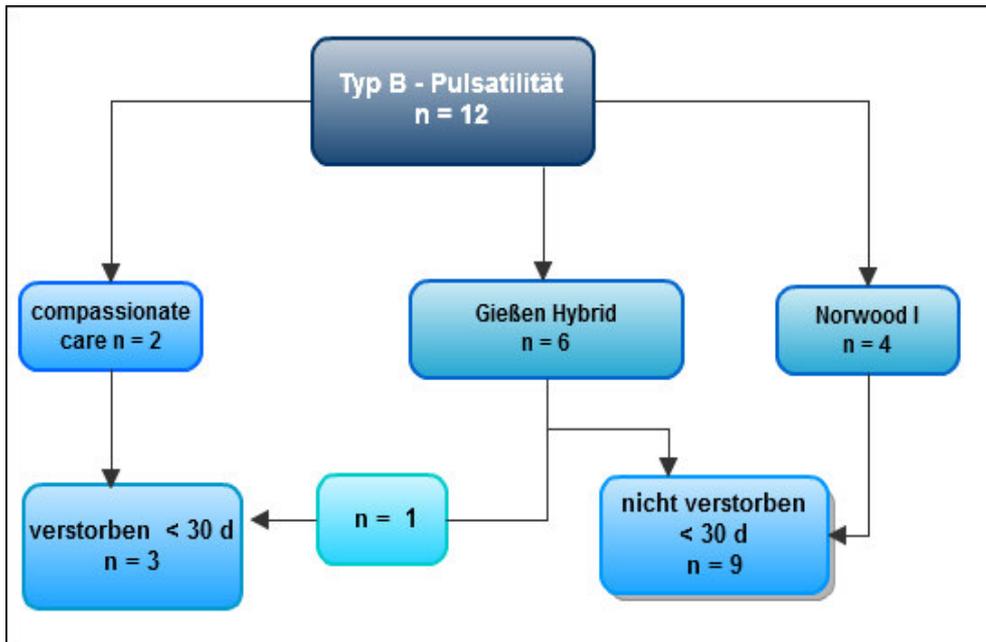


Abb. 22: 30 - Tage – Überleben der Kinder mit Typ B – Blutflussprofil

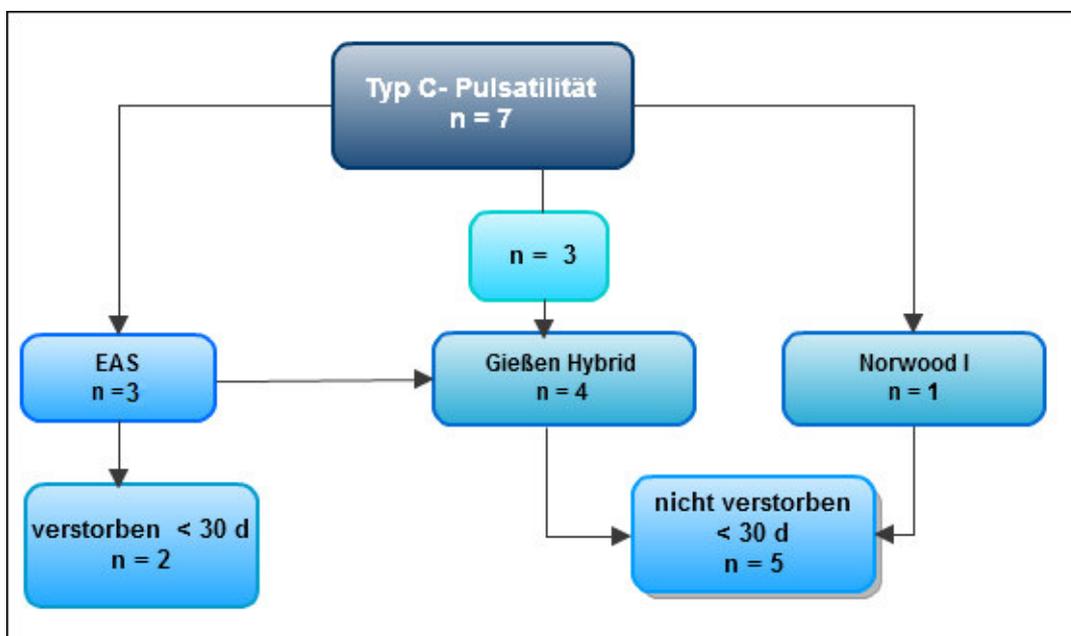


Abb. 23: 30 - Tage – Überleben der Kinder mit Typ C – Blutflussprofil

## 5. Diskussion

Die Inzidenz des HLH beträgt 0,16 – 0,36 : 1000 Lebendgeburten und macht 4,8 – 9% in pränatalen und postnatalen Serien der kongenitalen Herzfehlbildungen aus [ 36, 22, 50, 34 ]. Gründe für die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit des HLH stellen dabei Fälle mit Aborten, IUDs, chromosomalen Aberrationen und Begleitfehlbildungen, sowie Schwangerschaftsabbrüche dar.

Der Anteil von Fällen mit HLH an der Gesamtanzahl von pränatalen Diagnosen kardialer Anomalien in den 17 Jahren der vorliegenden Studie beträgt 23,6 %. Dies entspricht in etwa dem Ergebnis von fast 20 % der pränatal diagnostizierten strukturellen kardialen Anomalien in den Untersuchungen vom Guy's Hospital und von Allan et al. [ 6, 77 ].

Die Entdeckungsrate für kardiale Anomalien hängt von dem Ausmaß der Untersuchung, der Technik und von der Erfahrung des Untersuchers ab. Viele Fälle von HLH werden erst postnatal diagnostiziert und führt das Risiko des Transfers des Neugeborenen an ein spezialisiertes Zentrum, der Hypoxämie und des kardiogenen Schocks mit sich, welche zu neurologischen Schädigungen führen können [ 5, 29 ].

In vielen Ländern wird Schwangeren ein generelles pränatales Screening mit Visualisierung und Beurteilung des Vierkammerblicks angeboten [ 22, 71 ]. In Deutschland erhalten Schwangere eine Basis - Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon ohne Gewichtung auf den Vierkammerblick [ 93 ]. Daher fielen die 36 % der Fälle, welche wegen eines Verdachts auf eine fetale kongenitale Herzerkrankung an eines der spezialisierten Zentren des Uniklinikums Gießen bzw. des Uniklinikums Lübeck überwiesen worden waren, deutlich niedriger aus, als man es bei der doch relativ auffälligen Vierkammerblick – Abnormalität eines HLH erwartet hätte.

Einen wesentlichen Beitrag zum pränatalen Screening von Herzfehlern leistete die Einführung der Nackentransparenzmessung während der 11. - 13. SSW. Es hat sich gezeigt, dass eine erhöhte Dicke der Nackentransparenz während dieses Zeitraums nicht nur assoziiert ist mit chromosomalen Aberrationen, sondern auch mit kongenitalen Herzerkrankungen [ 80, 54 ].

In einer kürzlichen Studie von Vogel et al., die 736 euploide Feten mit kongenitaler Herzerkrankung und Nackentransparenzmessung einschließt, besitzt etwa die Hälfte der Fälle mit HLH eine erhöhte Nackentransparenz oberhalb der 95. Perzentile und ein Anteil von 31 % besaß eine Nackentransparenz von 3,5 mm [ 88 ].

Im Vergleich zur Studie von Vogel et al. finden sich in der vorliegenden Studie nur sieben durchgeführte Nackentransparenzmessungen. Davon hatten sechs Feten normale Chromosomensätze, nur eines besaß eine Chromosomenanomalie. Von den sechs mit euploiden Chromosomensatz fiel die Hälfte mit einer erhöhten Nackentransparenz oberhalb der 95. Perzentile auf.

Unterschiede im Ersttrimesterscreening ( Ausbildung, Umfang der Untersuchung, Equipment) in den verschiedenen Ländern ( z.B. Sonographie in den UK durch speziell für Ultraschall ausgebildete medizinische Fachangestellte unter Aufsicht von zertifizierten Ultraschallexperten, Spezialisten der Fetalmedizin und Fetalkardiologen vs. Untersuchung durch ausgebildete Ärzte in der lokalen Praxis) können ebenso zu unterschiedlichen Zahlen bei Nackentransparenzmessungen und bei der Entdeckung eines HLHs beitragen .

Obwohl es keine einheitliche Einigung über das operative Outcome nach pränataler Diagnose von HLH gibt, ist die vorgeburtliche Diagnosestellung für die betroffenen Eltern von großer Bedeutung [ 71, 57 ]. Sie verschafft ihnen Zeit, um eine informierte Entscheidung über die weitere Schwangerschaft und über die Behandlung des Kindes treffen zu können. In den Zentren, aus denen die Daten für die vorliegende Studie stammen, erhalten die Eltern mehrere non - direktive Beratungen von Pränatal- und Perinatalmedizinern sowie von Kinderkardiologen und pädiatrischen Krankenschwestern über das zu erwartende perinatale und postnatale Outcome sowie die weiteren Perspektiven des Neugeborenen. Zusätzlich wird ihnen die Möglichkeit geboten, das OP - Team kennenzulernen und sich das Kinderherzzentrum zeigen zu lassen. Wichtige Themen der Beratung sind neben den Ergebnissen einer palliativen Operation auch die Aufklärung über die Möglichkeit der zusätzlichen Diagnose weiterer intrakardialer, extrakardialer und chromosomaler Anomalien, die eine negative Auswirkung auf das Überleben des Kindes haben können.

Wie erwartet wurde in der vorliegenden Untersuchung eine höhere Inzidenz von chromosomalen Anomalien bei pränataler Diagnosestellung beobachtet, als sie postnatal aufzutreffen wäre. Die Häufigkeit an chromosomalen Anomalien von 18,9 % fiel in dieser Studie deutlich höher aus als die 3 - 4 % der Studien vom *Guy's hospital* und den 4 % der Studien von Allan et al, welche 161 Fälle miteinbezogen hatten. Sie ist allerdings vergleichbar mit der Häufigkeit von 10 – 12 %, die von *Brackley und Kollegen* bzw. jüngst auch von *Allan* in kleineren Studien berichtet wurden [ 6, 49, 77, 7, 19 ].

Hornberger et al. fanden in ihrer Studie Karyotypanomalien in 16 % der Fälle mit Mitral-

klappenatresie [ 52 ]. Mikrodeletionen wie z.B. eine Mikrodeletion 22q11.2 wurden in der vorliegenden Studie nicht gesehen. Außer der Eltern des noch lebenden Kindes mit der Mosaik Trisomie 12 und isoliertem HLH, entschieden sich alle Eltern von Kindern mit chromosomalen Aberrationen für eine Compassionate care oder einen Schwangerschaftsabbruch. Die betroffenen Neugeborenen hatten alle zusätzlich kardiale oder extrakardiale Anomalien. Angesichts einer fast 20 % - igen Häufigkeit von Assoziation mit Karyotypanomalien stellt die Karyotypisierung ein wichtiges Instrument zur angemessenen Planung des Managements aller fortgeführten Schwangerschaften dar.

Extrakardiale Malformationen können bei HLH zusätzlich auftreten und das Operationsrisiko erhöhen. In den zwei Fällen der vorliegenden Studie mit extrakardialen, *nicht* - chromosomal begründeten Anomalien entschieden sich die Eltern für eine Compassionate care, wobei ein Säugling eine zusätzliche Pulmonalklappenatresie aufzeigte. Die Inzidenz von 3,6 % der extrakardialen, *nicht* - chromosomalen Anomalien in der vorliegenden Studie ist niedriger als in der Studie des Guy's Hospital, bei der die Inzidenz bei 7 % lag, und deutlich niedriger als die Inzidenz im Bericht von Brackley et al., wo sie bei 20 % lag [ 77,19, 42, 89 ].

Neben Faktoren wie die Größe der Studienkohorte, der langen Studienperiode sowie der Selektionsbias, welche durch intrauterinem Fruchttod bzw. durch Schwangerschaftsabbruch hervorgerufen wird, stellen auch Unterschiede in den Überweisungsstrategien innerhalb der verschiedenen Gesundheitssysteme einen Grund für die variierenden Inzidenzen von chromosomalen Aberrationen und extrakardialen Anomalien bei Fällen mit HLH dar. Die vorliegende Studienkohorte stellt im Vergleich zu den Kohorten anderer europäischer Länder, die ein Screening für eine breitere Bevölkerung anbieten, eine hoch selektierte Population dar.

Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht beeinflussen ebenfalls das chirurgische Outcome. Frühgeburt und IUGR traten in 5,6 % der Fälle auf und nur der Säugling mit Trisomie 13 verstarb. Die Rate an Frühgeburtlichkeit ist in der vorliegenden Studie niedriger als die 17 %, von denen durch Brackley et al. berichtet wurde. In diese Arbeit wurden sowohl spontane als auch iatrogen induzierte Frühgeburten aufgrund von Hydrops fetalis oder fetaler Bradykardie eingeschlossen [ 19 ].

Um die Risiken eines Transfers ex - utero zu vermeiden wird empfohlen, im späten dritten Trimenon die Betreuung der Schwangeren und des Ungeborenen sowie die Geburt an ein Krankenhaus zu verlegen, welches in unmittelbarer Nähe zu einem pädiatri-

schen Herzzentrum liegt. Im Falle eines HLH beim Ungeborenen kann eine Spontangeburt erfolgen, nur in den seltensten Fällen erscheint eine primäre Sectio caesarea z.B. im Fall eines verschlossenen Foramen ovales mit Hydrops fetalis gerechtfertigt. Naturgemäß bleiben alle geburtshilflichen und maternalen Indikationen zum Kaiserschnitt gültig.

Entsprechend der Studie von Reis et al. wurden die Geburtswehen von den betroffenen Kindern gut toleriert. In 59 % der Fälle unserer Studie konnte eine vaginale Geburt erzielt werden, was ein wenig seltener ist als die 73,4 % Fälle in der Publikation von Brackley et al. [ 19, 74 ].

Im Vergleich zu früheren Arbeiten aus Großbritannien, in denen von Schwangerschaftsabbruchraten von 43,6% - 60 % nach pränataler Diagnose berichtet wurde, entschieden sich in unserem Kollektiv 16 % der werdenden Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch [ 57, 10 ]. In Untersuchungen von Allan et al., die in New York stattgefunden hatten, ergab sich eine Abbruchrate von 13,3 % ( 4 / 30 ) [ 7 ]. Neben Verfügbarkeit der operativen Palliation, religiösen, ethischen und allgemein gesellschaftlichen Aspekten können hier auch Unterschiede zum Zeitpunkt der Diagnose in verschiedenen Gesundheitssystemen als Gründe angeführt werden.

In der vorliegenden Studie entschieden sich vier Elternpaare bereits während der Pränatalperiode und 6 weitere Elternpaare entschieden sich post partum für eine Compassionate care. Neben den unterschiedlichen religiösen und ethischen Einstellungen der Eltern in den verschiedenen Ländern spielt die Tatsache, dass die für die vorliegende Untersuchung erhobene Kohorte hoch selektiert ist, in der sich offensichtlich zur palliativen Therapie motivierte Eltern nach primärer Diagnose oder Verdachtsdiagnose außerhalb zur Zweitmeinung bemühen, eine große Rolle für diese unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Häufigkeit des Schwangerschaftsabbruches. Daneben bewirken die Verbesserungen in den chirurgischen Outcomes nach Einführung der Norwood Operationen I - III ein Sinken der Schwangerschaftsabbruchrate [ 35, 7 ].

Fortschritte in der perioperativen Betreuung und in den operativen Techniken haben zu einem Sinken der Mortalität von Kindern mit HLH geführt [ 2, 35 ].

Vor zwei Jahrzehnten hatten Norwood und Kollegen die nach ihnen benannte palliative Operation entwickelt, die in mehreren Etappen durchgeführt wird. Vor zehn Jahren wurden noch Mortalitätsraten nach Norwood – I - Operation von 33 - 50 % angegeben [ 67, 7, 74 ]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie eines großen deutschen Zentrums, die sich über einen Zeitraum von 12 Jahren erstreckte, sank die Interstage - Mortalität von

initial 21 % auf 2,5 % während der letzten drei Jahre der Datenerhebung [ 35 ]. Entsprechend wurde auch in der vorliegenden Studie ein Sinken der Mortalität nach dem Jahr 2000 beobachtet. So bekamen in unserer Serie insgesamt 30 Kinder eine Norwood Stage I Palliation, von welchen insgesamt acht noch vor einer Norwood II OP verstorben waren. Sechs von ihnen starben vor dem Jahr 2000 und zwei danach. Somit sank die Mortalität nach Norwood I in der vorliegenden Studie von 20% ( bezogen auf die 30 Kinder ) auf 6,6 %.

Studien zum Vergleich der Überlebensraten nach der Operation für betroffene Säuglinge mit postnataler Diagnosestellung liefern unterschiedliche Ergebnisse, welche unter anderem durch die Unterschiede in der Auswahl der Patienten ( z.B. bei Ablehnung einer Operation, wenn zusätzliche intra - und extrakardiale Fehlbildungen oder chromosomale Aberrationen vorlagen ) zu erklären sind.

Tworetzky et al. berichteten von einer 100 % - igen Überlebensrate nach Norwood I Operation bei pränatal erfolgter Diagnose vs. einer 65 % - igen Überlebensrate nach postnataler Diagnosestellung. Die Autoren schrieben das bessere Outcome dem besseren präoperativen Status zu. Andere Untersucher konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen prä – und postnataler Diagnosestellung aufzeigen [ 84, 57 ]. Zudem ist zu beachten, dass eine Gruppe von Kindern mit postnataler Diagnose von HLH, welche bei einem Herz – Thorax - Chirurgen vorstellig werden, eine noch selektiertere Kohorte von Patienten darstellt, die die Schwangerschaft sowie die neonatale Periode überleben konnte [ 2, 35 ].

Die Ergebnisse zeigen zudem, dass pulmonalvenöse Dopplerflussprofile und die Beurteilung des interatrialen Septums in der 2 – DE - und Farbdopplerbildgebung während des zweiten und dritten Trimenon bei Feten mit HLH das Potenzial haben, die Notwendigkeit einer EAS während der Neugeborenenperiode vorherzusagen. Diese Erkenntnis sowie die Daten über pulmonalvenöse Veränderungen und Lymphangiektasien bei Neugeborenen mit HLH – IAS / RAS unterstreichen die Bedeutung der kombinierten Beurteilung des pulmonalvenösen Dopplerflusses sowie des interatrialen Septums für die weitere Planung des Managements dieser Hochrisikofälle in - utero sowie perinatal.

HLH ist definiert als Hypoplasie des linken Ventrikels und Stenose oder Atresie der Mitralklappe und der Aortenklappe. Als Folge muss im fetalen Herzkreislauf nahezu das gesamte Blut aus der Lungenzirkulation vom linken Atrium über eine interatriale Verbindung in das rechte Atrium geleitet werden um wieder in den großen Kreislauf gelangen zu können.

nen. Dies hat keine größere Auswirkung auf die Systemperfusion in - utero, da während der Fetalzeit die Lungen - und die Systemzirkulation parallel zu einander geschaltet verlaufen: Über den Ductus arteriosus Botalli wirft das rechte Herz Blut in die Systemzirkulation, die Lungenperfusion ist nur gering ausgeprägt. Postnatal fällt der Widerstand im pulmonalen Gefäßbett und die Lungendurchblutung und damit der pulmonalvenöse Blutrückstrom in das linke Atrium nehmen zu.

Bei HLH ist eine freie interatriale Kommunikation also wichtig, damit oxygeniertes Blut in den Systemkreislauf gelangen kann und damit ein effektiver pulmonalvenöse Abfluss gewährleistet wird.

Die Inzidenz intakter Septen oder schwer restriktiver interatrialer Kommunikation variiert bei Neugeborenen mit HLH zwischen 6 - 11% [ 75, 87 ]. Die Prävalenz Neugeborener mit IAS / RAS betrug in der vorliegenden Studie 5,9 % ( 3 / 51), und fiel damit niedriger aus als in früheren Studien [ 87, 63].

Fälle mit postnataler Diagnose des HLH wurden nicht in das Kollektiv eingeschlossen, was ein Grund für die kleine Fallzahl der Studie sowie für diese Diskrepanz sein könnte.

Die Ballonatrioseptostomie ist ein regulärer Teil der Hybrid - Prozedur und wird während der ersten Lebensstage durchgeführt. Die Norwood Stage I Operation wird später als die Hybrid Prozedur durchgeführt, was in einer höheren Anzahl an alleinstehenden EAS an Zentren mit Präferenz für den Norwood I Eingriff resultiert [ 87, 30, 86 ].

Das postnatale Management von Neugeborenen mit HLH und intaktem / restriktiven interatrialen Septum (HLH – IAS / RAS) stellt eine Herausforderung dar, da diese Patienten unweigerlich an schwerer Hypoxämie, Azidose, hämodynamischer Instabilität und pulmonalvenöser Blutstauung [ 24 ] leiden. Zusätzlich treten histologische Veränderungen in den pulmonalen Arteriolen und Venen als Konsequenz der in utero herrschenden linksarteriellen Hypertension auf, welche die Kurzzeit – sowie die Langzeitmorbidity und -mortality erhöhen [ 41 ]. Um diesen ungünstigen Verlauf zu vermeiden, empfehlen einige Zentren eine in - utero Septostomie bei Feten mit einem HLH – IAS / RAS, um das linke Atrium zu entlasten und das Outcome der betroffenen Neugeborenen zu verbessern.

Für eine optimale Geburtsplanung, für das perinatale Management und für die Patientenselektion für in - utero Herzeingriffe ist es von großer Bedeutung, eine möglichst genaue Einschätzung abgeben zu können, welches Neugeborene eine frühzeitige Atrioseptostomie erhalten müssen wird. Die Beurteilung der FO - Weite bzw. der pulmonal-

venösen Flussmuster im Falle eines HLH scheint nach unseren Daten ein geeignetes Instrument zu sein, dies pränatal zuverlässig einschätzen zu können. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Analysierung der pulmonalvenösen Dopplerspektren sowie des interatrialen Septums in der 2 DE- und in der Dopplerbilddarstellung sowohl während des zweiten als auch des dritten Trimenon der Schwangerschaft zuverlässig Feten mit HLH – IAS / RAS identifizieren kann, die eine EAS vor einem operativen Eingriff benötigen werden.

Dabei wurde in der Studienpopulation eine Variabilität in den pulmonalvenösen Doppler - Flussprofilen bei Feten mit HLH – IAS / RAS festgestellt. Ein Fet zeigte zu Beginn ein Typ B - Blutflussprofil und entwickelte im Verlauf des letzten Trimenon ein Typ C - Blutflussprofil. Bei allen drei Neugeborenen, die eine EAS erhalten hatten, war zuvor ein IAS / RAS in der pränatalen 2 DE - Bildgebung aufgefallen. Aus epidemiologischem Gesichtspunkt legen unsere Ergebnisse nahe, dass im Vergleich zur direkten Ausmessung des Foramen ovale die Erstellung pulmonalvenöser Dopplerspektren ein konsistenteres und präziseres Mittel zur Vorhersage einer FO – Restriktion und linksatrialer Hypertension und daraus resultierender Notwendigkeit für eine EAS darstellen.

Michelfelder und Kollegen identifizierten einen Schwellenwert des Integrals vom Verhältnis der Zeit zu Geschwindigkeit des pulmonalvenösen ante- und retrograden Blutflusses von  $< 5$  - besser noch von  $< 3$  - als Richtwert zur optimalen und genauen Vorhersage einer notfallmäßigen Atrioseptostomie bei Neugeborenen mit HLH [ 30, 63 ].

Taketazu et al. stellen eine ausgeprägte Variabilität unter solchen fetalen pulmonalvenösen Spektraldopplerblutflussprofilen fest, welche mit einem restriktiven Foramen ovale bzw. einem intakten interatrialen Septum zusammenhängen können [ 82 ]. Die Autoren geben an, dass Neugeborene, welche eine notfallmäßige Atrioseptostomie erhalten, pränatal häufig sehr unterschiedliche pulmonalvenöse Blutströmungsprofile aufzeigen, welche sich durch eine prominentere D-Welle als die biphasischen Pendelflussprofile auszeichnen, die wiederum aus einer großen S-Welle und einer großen retrograden a - Welle ohne D - Welle bestehen. In ihrem Bericht wurde dieses Blutflussprofil als Typ C - Profil klassifiziert [ 82 ].

Im Gegensatz dazu erhielt im vorliegenden Studienkollektiv keines der Feten mit Typ A - oder mit Typ B - Dopplerblutflussprofilen und keines der Feten ohne Verdacht auf ein intaktes Foramen ovale bzw. restriktives Vorhofseptum in der zweidimensionalen Ultraschallauswertung eine notfallmäßige Atrioseptostomie in der Neonatalperiode.

Chintala et al. berichten, dass sich auch bei Feten mit HLH und bestehender suffizienter

interatrialer Kommunikation die pulmonalvenösen Dopplerblutflussprofile abnormal darstellen würden und gehen davon aus, dass neben einer interatrialen Restriktion auch andere Faktoren bei der pulmonalvenösen Entwicklung eine Rolle spielen könnten [ 26 ]. Es existieren entsprechend weitere Methoden zur pränatalen Bewertung der fetalen pulmonalen Vaskulopathie wie die von Szwest et al. vorgeschlagene Beurteilung der Reaktionsfähigkeit der fetalen Lungengefäße auf mütterliche Hyperoxygenierung [ 81 ]. Dieses Vorgehen eignet sich ebenfalls, um Kandidaten für eine fetale Vorhofseptumplastik auszuwählen.

Die Analyse der longitudinalen Daten zeigen, dass 50 von 51 der im zweiten oder im dritten Trimenon erstellten pulmonalvenösen Dopplerspektren sich in Bezug auf die Klassifizierung in leicht, mittel und hoher Pulsatilität ( Typ A, B und C ) nicht änderten.

Eine Progression der Pulsatilität von einem Typ B - zu einem Typ C - Blutströmungsprofil wurde nur bei einem Feten beobachtet, welcher daraufhin post partum eine notfallmäßige Atrioseptostomie erhielt. Diese Beobachtung könnte sich auf das Timing von fetalen Interventionen auswirken, welche das Ziel verfolgen, die pulmonalvenösen Veränderungen oder deren Progression zu verhindern.

Das chirurgische Outcome von HLH hat sich über die Jahre fortlaufend verbessert und beträgt in der vorliegenden Studie einen Wert von 81,1 % nach erfolgter Norwood – I - Operation oder Gießen Hybrid [ 84, 35 ]. Trotz Verbesserungen in operativen und perioperativen Strategien, sind Neugeborene mit HLH und einem restriktiven / intaktem interatrialen Septum noch immer von einer hohen Mortalität betroffen. Im Jahre 1999 berichteten Rychik und Kollegen von einem frühen Überleben der Kinder mit intakten / restriktivem interatrialen Septum von 33 % nach erfolgter Notfall - Atrioseptostomie. Auch Michelfelder und Kollegen berichteten von einem Kurzzeitoutcome von 36 % bei Kindern mit restriktivem / intaktem interatrialen Septum. Dies entspricht in etwa den 33 % unserer Studie trotz der kleinen Anzahl an Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Lebenstage eine notfallmäßige Atrioseptostomie erhielten [ 75, 63 ].

Vlahos und Kollegen des Children's Hospital in Boston berichteten von einem Kurzzeitoutcome von 52 % bei 33 Neugeborenen mit HLH und restriktivem / intaktem Vorhofseptum, welche eine notfallmäßige bzw. eine Atrioseptostomie von mittelschwerer Dringlichkeit erhalten hatten [ 87 ].

Als methodische Mängel der vorliegenden Studie muss zum einen die sehr begrenzte Anzahl an Neugeborenen, die eine notfallmäßige Atrioseptostomie erhalten hatten, und zum anderen der retrospektive Charakter dieser Untersuchung anerkannt werden.

## 6. Schlussfolgerungen

Das hypoplastische Linksherz ist mittels echokardiographischen Vierkammerblick bereits pränatal feststellbar. Als Konsequenz aus der vorliegenden Studie lässt sich sagen, dass die pränatale Diagnose des HLH assoziiert ist mit einem Gesamtüberleben von 40,9 %. Außerdem ergab sich eine Überlebensrate von 64,1 % für die intention – to – treat – Gruppe nach Geburt und eine Überlebensrate von 81,1 % bei Säuglingen, die sich einer Operation unterzogen hatten. Diese Ergebnisse sollten Eltern zum Zeitpunkt der Zuweisung dargelegt werden um eine informierte Aufklärung und Entscheidungsfindung sicherzustellen.

Dabei sollte die Aufklärung der Eltern an einen im weiteren Schwangerschaftsverlauf erfolgten Ausschluss oder an einen Nachweis weiterer Anomalien angepasst werden. Hierfür ist eine sorgfältige Beurteilung der extra - sowie intrakardialen Anatomie, einschließlich des rechten Ventrikels, der Pulmonal - sowie der Trikuspidalklappe, der Beschaffenheit der Pulmonalvenen, der Größe des Foramen ovale, und des fetalen Karyotyps zwingend erforderlich, da assoziierte Anomalien das Gesamtüberleben und das chirurgische Outcome beeinflussen. Ebenso lässt sich eine schwere Restriktion des Foramen ovale bereits pränatal feststellen. Trotz der erfreulichen Verbesserungen in der operativen Therapie und des Überlebens bei bestehendem HLH ist es in der pränatalen Beratung der Eltern wichtig, genaue Zahlen wie in der vorliegenden Studie zum Überleben nennen zu können.

Die Resultate der Analyse der pulmonalvenösen Blutflussprofile ergaben, dass diese und auch die Evaluation des interatrialen Septums in der zweidimensionalen und in der Farbdoppler - Bildgebung während des zweiten und dritten Trimenons das Potenzial besitzen, die Notwendigkeit einer notfallmäßigen Atrioseptostomie in der Neugeborenenphase sicher vorherzusagen.

Diese Information verbessert nicht nur die elterliche Beratung und das perinatale Management, sondern dienen auch zuverlässig dazu, geeignete Patienten für in – utero Atrioseptostomien mit Berücksichtigung der mütterlichen und der fetalen Risiken zu ermitteln.

## 7. Zusammenfassung

**Einleitung:** Die pränatale Diagnose des hypoplastischen Linksherz (HLH) durch die fetale Echokardiographie erlaubt eine detaillierte Beratung der Eltern. In der vorliegenden Arbeit werden aktuelle Outcome-Daten nach pränataler Diagnose eines HLH vorgelegt. HLH mit intakter oder restriktiver interatrialer Kommunikation (HLH-IAS/RAS) ist mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert. Mit dieser Arbeit sollten Pulmonalvenen (PV) – Doppler - Spektren, die direkte Messung des Foramen ovale, die Notwendigkeit einer frühen atrialen Septostomie (EAS) und das neonatale Outcome auf eine Korrelation hin untersucht werden.

**Material & Methoden:** Retrospektive Analyse aller Fälle mit pränataler Diagnose eines HLH zwischen 1994 – 2011 an 2 tertiären Zentren für pränatale Diagnostik und pädiatrischer Kardiologie und Analyse der pränatalen Echokardiogramme und Outcomes von Feten . IAS/RAS wurde als schmaler Shunt im 2-dimensionalen B-Bild definiert. Es fanden sich 3 verschiedene PV-Doppler-Spektren : Typ A: kontinuierlicher Vorwärtsfluss mit einem geringen Rückwärtsfluss während der a-Welle; Typ B: kontinuierlicher Vorwärtsfluss mit gesteigertem Rückwärtsfluss während der a-Welle; Typ C: Pendelfluss.

**Ergebnisse:** 105 Fälle wurden eingeschlossen. Die Gesamtüberlebensrate nach pränataler Diagnose ist 40.9% (43/105), das Überleben nach operativer Therapie 81,1%, und 64,1% in den Fällen mit intention-to-treat. Vor operativer Therapie verstarben 2 Neugeborene an einer Herzbeutelamponade mit Herzstillstand nach einer Ballon-Septostomie und ein Neugeborenes verstarb an einer Sepsis. Extrakardiale Anomalien gab es in 3 Fällen, chromosomale Anomalien in 7 Fällen (18.9%). Bei 4 von 5 Neugeborenen mit extrakardialen und chromosomalen Anomalien entschieden sich die Eltern für eine Compassionate Care: Bei einem Fall mit Trisomie 13, bei einem mit Trisomie 18, bei einem mit Spina bifida und bei einem Fall mit Hydronephrose und Pulmonalklappenatresie. 17 Schwangerschaftsabbrüche (16,1 %) wurden registriert. Bei 3 der Feten mit einem PV Spektrum vom Typ C und dem Verdacht auf IAS/RAS war eine EAS notwendig. In einem Fall kam es während der Schwangerschaft zu einem Wechsel von Typ B zu Typ C. Feten mit Typ-C Spektrum wiesen nach 30 d eine Überlebensrate von 71,4 % auf, bei Feten mit Typ-A Spektrum lag diese bei 92,3 %. Das 30d - Überleben nach EAS betrug 33 %.

**Schlussfolgerung:**

Die exakte pränatale Untersuchung bei HLH sollte eine Karyotypisierung und die Analyse extrakardialer und intrakardialer assoziierter Anomalien beinhalten, um das Risiko des operativen Eingriffs besser einzuschätzen. Mithilfe der pränatalen Bestimmung der PV-Flussmuster und der 2-DE der FO Größe können Feten mit einem Risiko für eine neonatale EAS und für eine fetale kardiale Intervention selektiert werden.

## 8. Summary

**Introduction:** Hypoplastic left heart (HLH) is one of the most common forms of cardiac abnormality detectable during gestation by fetal echocardiography. Antenatal diagnosis allows an appropriate counseling and gives time to consider treatment options. HLH with intact or restrictive interatrial communication (HLH-IAS/RAS) is associated with high mortality rates. The object was to report the actual outcome data after fetal diagnosis of HLH and to correlate pulmonary venous (PV) Doppler spectra and direct foramen ovale (FO) assessment with the neonatal need for early atrial septostomy (EAS) and neonatal outcome.

**Methods:** Retrospective analysis of the outcome in all cases with HLH from 1994 – 2011 presenting in fetal life at two tertiary referral centers for prenatal diagnosis and pediatric cardiology. Reviewing all prenatal echocardiograms and outcomes of fetuses with HLH and information about the interatrial communication. IAS/RAS was defined as a small/absent interatrial shunt on 2 - dimensional imaging. Three PV Doppler spectra were observed: Type A has a continuous forward flow with a small a wave reversal; type B has a continuous forward flow with increased a - wave reversal; type C has a brief to - and - fro flow. Three of 51 neonates with type C pulmonary venous flow pattern and suspicion of IAS/RAS on 2-dimensional (2-DE) evaluation required EAS. In one fetus pulmonary venous flow changed from type B to type C spectra throughout gestation. Fetuses with type C spectra showed a 71.4% survival after 30 days compared to 92.3% in fetuses with type A spectra. Short term survival after EAS was 33%.

**Results:** 105 cases were included and the overall survival is 40.9% (43/105) after prenatal diagnosis. There was an 81.1% survival rate in infants undergoing surgery and a 64.1% survival rate from an intention- to-treat position. Two neonates died due to tamponade and cardiac arrest following balloon septostomy and one neonate from sepsis before surgery. Extracardiac anomalies occurred in three fetuses, and karyotype anomalies in seven fetuses (18.9%). In 4 of 5 babies born with additional extracardiac or karyotype anomalies, parents opted for compassionate care. The first had trisomy 13, the second had trisomy 18, the third neonate presented with spina bifida, and the fourth presented with hydronephrosis and pulmonary atresia. Termination of pregnancy took place in 17 cases (16.1%).

**Conclusion:** Antenatal evaluation should include karyotyping, detailed extracardiac and intracardiac assessment to accurately predict the risks of surgery. These data provide up-to-date information for parental counseling. Prenatal PV flow pattern and 2-DE of the FO size help in identifying the fetus at risk for neonatal EAS and patient selection for fetal cardiac intervention. Most late second trimester values will not change over time.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

HLH:	hypoplastisches Linksherz
CHD:	angeborene Herz
FO:	Foramen ovale
IAS / RAS :	intaktes / restriktives atriales Septum
LV :	linker Ventrikel
RV:	rechter Ventrikel
LA :	linkes Atrium
RA:	rechtes Atrium
PV:	Pulmonalvenen
AA :	Aortenklappenatresie
AS:	Aortenklappenstenose
PA:	Pulmonalklappenatresie
PS:	Pulmonalklappenstenose
2 -DE:	Zweidimensionale
EAS:	frühzeitige Atrioseptostomie
CoA:	Coarctatio aortae
VE:	Vakuumentbindung
Vci:	V.cava inf.
Vds:	V.cava sup.
TP:	Truncus pulmonalis
PS:	Truncus pulmonalis Stumpf
HC:	Homocraft
Ao:	Aortenbogen
rPA:	rechte Pulmonalarterie
dBTS::	durchtrennter Blallock Taussig Shunt

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Schematische Darstellung eines gesunden Herzens und eines mit HLH. ....	2
Abb.2:	Elastinfärbung von Pulmonalvenen eines Patienten mit HLH und einem ASD von mehr als 3 - 4 mm Durchmesser.....	6
Abb 3:	Elastinfärbung von Pulmonalvenen, eines Kindes mit HLH und interatrialer Restriktion.....	6
Abb. 4:	Apikaler Vierkammerblick mit dilatierten Pulmonalvenen und restriktivem Foramen ovale bei einem HLH.....	7
Abb.5 :	Fetale Echokardiographie bei HLH.....	11
Abb. 6:	Pulmonalvenöses Flussprofil eines Fetus mit HLH und offenem FO. ....	12
Abb. 7:	Pulmonalvenöses Flussprofil eines Feten mit HLH und einem restriktiven Foramen ovale. ....	12
Abb. 8:	Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Säuglingsherztransplantation.....	15
Abb. 9:	Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Norwood I Operation. ....	17
Abb. 10:	Schematische Darstellung des Situs einer fertig gestellten Norwood II Operation. ....	
Abb. 11:	Schematische Darstellung einer fertiggestellten Norwood III OP .....	19
Abb. 12:	Schematische Darstellung der Gießen Hybrid – Prozedur.....	21
Abb. 13:	Intrauterine Ballondilatation der Aortenstenose. ....	22
Abb. 14	Interpretation der PV – Pulsatilität in der Dopplerdarstellung.....	28
Abb. 15:	Typ A – Pulsatilität, niedrig.....	28
Abb. 16:	Typ B – Pulsatilität, mittel .....	29
Abb. 17:	Typ C - Pulsatilität, hoch .....	29
Abb. 18:	Gesamtkollektiv.....	33
Abb. 19:	Darstellung des klinischen Outcomes der Neugeborenen bei restriktivem Foramen ovale.....	44
Abb. 20:	Darstellung des klinischen Outcomes der Neugeborenen bei nicht – restriktivem Foramen ovale.....	45
Abb. 21:	30 – Tage – Überleben bei Kindern mit pulmonalvenösem Typ A – Blutflussprofil.....	45
Abb. 22:	30 - Tage – Überleben der Kinder mit Typ B – Blutflussprofil.....	46
Abb. 23:	30 - Tage – Überleben der Kinder mit Typ C – Blutflussprofil.....	46

## 11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Valvuläre Manifestationen.....	32
Tabelle 2: Zusätzliche extrakardiale und chromosomale Anomalien.....	35
Tabelle 3: Pulmonalvenöse Blutflußprofile und interatriale Restriktion.....	38
Tabelle 4: Geburtshilfliche Outcomes.....	38
Tabelle 5: Klinische Daten der Feten mit Verdacht auf IAS / RAS.....	41

## 12. Quellenangaben

### 12.1 Literatur

1. Abu-Harb M., Hey E., Wren C. Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 1994; 71: 3 – 7.
2. Akintürk H., Michael-Behnke I., Valeske K., Mueller M., Thul J., Bauer J., et al. Hybrid Transcatheter–Surgical palliation. Basis for Univentricular or Biventricular Repair: The Giessen Experience. *Pediatr Cardiol*. 2007; 28: 79 – 87.
3. Akintürk H., Michael-Behnke I., Valeske K., Mueller M., Thul J., Bauer J., Hagel K.J., Kreuder J., Vogt P., Schranz D. Stenting of the Arterial Duct and Banding of the Pulmonary Arteries: Basis for Combined Norwood Stage I and II Repair in Hypoplastic Left Heart. *Circulation*. 2002; 105: 1099 – 1103.
4. Allan L.D., Cook A., Sullivan I.D., Sharland G.K. Hypoplastic left heart syndrome: effects of fetal echocardiography on birth prevalence. *The Lancet* 1991; 337: 959 – 961.
5. Allan L.D. Prenatal diagnosis of structural cardiac defects. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2007; 145C: 73 – 76.
6. Allan L.D., Sharland G.K., Milburn A., Lockhart S.M., Groves A.M., Anderson R.H., et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1452 – 1458.
7. Allan L.D., Apfel H.D., Printz B.F. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 1998; 79: 371 – 374.
8. Allan L.D., Sharland G., Cook A. Hypoplastic left and right ventricles. In: *Color atlas of Fetal Cardiology*. London: Mosby-Wolfe. 1994; 83 – 93.
9. Alsoufi B., Manlhiot C., Al - Ahmadi M. et al. Older children at the time of the Norwood operation have ongoing mortality vulnerability that continues after cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142: 142 – 147.
10. Andrews R., Tulloh R., Sharland G., Simpson J., Rollings S., Baker E., Qureshi S., Rosenthal E., Austin C., Anderson D. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch*

Dis Child. 2001; 85: 474 – 477.

11. Arzt W., Wertaschnigg D., Veit I., Klement F., Gitter R., Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis—experiences and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 689 – 695.
12. Atz AM, Feinstein JA, Jonas RA, Perry SB, Wessel DL. Preoperative Management of Pulmonary Venous Hypertension in Hypoplastic Left Heart Syndrome With Restrictive Atrial Septal Defect. *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1224 – 1228.
13. Axt-Fliedner R., Enzensberger C., Fass N., Vogel M., Kawecki A., Weichert J., Kohl T, Gembruch U, Germer U, Krapp M, Degenhardt J. Fetal Diagnosis of Hypoplastic Left Heart, Associations, and Outcome in the Current Era. *Ultraschall Med.* 2012; 33: E51– E56.
14. Axt-Fliedner R., Kreiselmaier P., Schwarze A., Krapp M., Gembruch U. Development of hypoplastic left heart syndrome after diagnosis of aortic stenosis in the first trimester by early echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 106 – 109
- 14b. Axt-Fliedner R., Weichert J., Enzensberger C. Pränatale Diagnose und Betreuung von Feten mit Linksherzhypoplasie. *Gyn.* 2012; 17:195.
15. Barron D., Kilby M.D., Davies B., Wright J.G.C., Jones T.J., Brawn W.J. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet.* 2009; 374: 551 – 564.
16. Better D.J., Apfel H., Zidere V., Allan L. Pattern of pulmonary venous blood flow in the hypoplastic left heart syndrome in the fetus. *Heart.* 1999; 81: 646 – 649.
17. Better D.J., Kaufman S., Allan L.D. The normal pattern of pulmonary venous flow on pulsed Doppler examination of the human fetus. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9: 281 – 285.
18. Bockeria L., Alekyan B., Berishvili D. et al. A modified hybrid stage I procedure for treatment of hypoplastic left heart syndrome: an original surgical approach. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2010; 11: 142 – 145.
19. Brackley K.J., Kilby M.D., Wright J.G., Brawn W.J., Sethia B., Stumper O., Holder R. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet.* 2000; 356: 1143 – 1147.
20. Brenner J., Berg KA, Schneider D.S., Clark E.B., Boughman J.A. Cardiac

- malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143: 1492 – 1494.
21. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet.* 1999; 354: 1242 – 1247.
  22. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 107 – 113.
  23. Carotti A. Postoperative neurodevelopmental outcome of patients with hypoplastic left heart complex: hybrid versus Norwood strategy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 1 – 2.
  24. Chatham J.P. Intervention in the critically ill neonate and infant with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *J Interv Cardiol.* 2001; 14: 357 – 366.
  25. Chen Q., Parry A.J. The current role of hybrid procedures in the stage 1 palliation of patients with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36: 77 – 83.
  26. Chintala K., Tian Z., Du W., Donaghue D., Rychik J. Fetal pulmonary venous Doppler patterns in hypoplastic left heart syndrome: relationship to atrial septal restriction. *Heart.* 2008; 94: 1446 – 1449.
  27. Corno A. Borderline left ventricle. *Eur J Cardiohorac Surg.* 2005; 27: 67 – 73.
  28. Danford D.A., Cronican P. Hypoplastic left heart syndrome: progression of left ventricular dilation and dysfunction to left ventricular hypoplasia in utero. *Am Heart J.* 1992; 123: 1712 – 1713.
  29. Del Bianco A., Russo S., Lacerenza N. et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med.* 2006; 34: 309 – 312.
  30. Divanovic A., Hor K., Cnota J. et al. Prediction and perinatal management of severely restrictive atrial septum in fetuses with critical left heart obstruction: clinical experience using pulmonary venous Doppler analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 988 – 994.
  31. Egmond H. Hypoplastic left heart syndrome and 45X karyotype. *Br Heart J*

1988;60: 69 – 71.

32. Enzensberger C., Vogel M., Degenhardt J., Fass N., Kawecki A., Kohl T., E. Widriani, Axt-Fliedner R. Fetal Pulmonary Venous Flow and Restrictive Foramen Ovale in Hypoplastic Left Heart. *Ultraschall Med* 2012; 33: E 38 – 45.
33. Ferencz C., Neill C.A., Boughman J.A., Rubun J.D., Brenner J.I. Congenital cardiovascular abnormalities associated with chromosome abnormalities: an epidemiological study. *J Pediatr.* 1989; 114: 79 – 86.
34. Freedom R.M. Atresia or hypoplasia of the left atrioventricular and/or ventriculo - arterial. In Anderson R.H., McCartney F.J., Shinebourne E.A., Tynan M. eds. *Paediatric Cardiology. Vol2.* Edinburgh, Melbourne, London, New York, Churchill Livingstone. 1987; 737 – 765.
35. Furck A.K., Uebing A., Hansen J.A. et al. Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: A 12-year single-center survey. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 359 – 365.
36. Fyler D.C., Buckley L.P., Hellenbrand W.E., Cohn H.E. Report of the New England Regional Infant Cardiac care Program. *Pediatrics.* 1980; 65: 375 - 471.
37. Gaynor J.W. Mahle W.T., Cohen M.I., Ittenbach R.F., deCampi W.M., Steven J.M., Nicolson SC, Spray TL. Risk factors for mortality after the Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22: 82 – 89.
38. Gehrman J., Krasemann T., Kehl H., Vogt J. Hypoplastic Left-Heart Syndrome: The First Description of the Pathophysiology in 1851; Translation of a Publication by Dr. Bardeleben from Giessen, Germany. *Chest.* 2001;120: 1368 – 1371.
39. Gibbs J.L., Wren C., Watterson K.G., Hunter S., Hamilton J.R.L. 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. *Br Heart J.* 1993; 69: 551 – 555.
40. Glatz J.A., Tabbutt S., Gaynor J.W., Rome J.J., Montenegro L., Spray T.L., Rychik J. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Atrial Level Restriction in the Era of Prenatal Diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 1633 – 1639.
41. Graziano J.N., Heidelberger K.P., Ensing G.J., Gomez C.A., Ludomirsky A. The influence of a restrictive atrial septal defect on pulmonary vascular morphology in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2002; 23: 146 –

151.

42. Greenwood R.D. Rosenthal A., Parisi L., Fyler D.C., Nadas A.S., Extracardiac anomalies in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 1975; 55: 485 – 492.
43. Grosse - Wortmann L., Yun T., Al-Radi O. et al. Borderline hypoplasia of the left ventricle in neonates: Insights for decision-making from functional assessment with magnetic resonance imaging. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008; 136: 1429 – 1436.
44. Grossfeld P.D. Hypoplastic Left Heart Syndrome. It is All in the Genes. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007; 50: 1596 – 1597.
45. Guenthard J., Buehler E., Jaeggi E., Wyler F. Possible genes for left heart formation on 11q23.3. *Ann Genet.* 1994; 37: 143 – 146.
46. Hansen J. H., Petko C., Bauer G., Voges I., Kramer H.H.; Scheewe J. Fifteen-year single - center experience with the Norwood operation for complex lesions with single-ventricle physiology compared with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 166 – 172.
47. Hartge D. R., Weichert J., Krapp M., Germer U., Gembruch U., Axt-Fliedner R. Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. *Cardiol Young*; 2011; 21 : 505 – 517.
48. Hinton R.B., Martin L.J., Tabangin M.E., Mazwi M.L., Cripe L.H., Benson D.W. Hypoplastic Left Heart Syndrome Is Heritable. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1590 – 1595.
49. Hoffman J.I.E. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995; 16: 155 – 165.
50. Hoffman J.I.E., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1890 – 1900.
51. Honjo O., Caldarone C.A. Hybrid palliation for neonates with hypoplastic left heart syndrome: current strategies and outcomes. *Korean Circ J.* 2010; 40: 103 – 111.
52. Hornberger L.K. Mitral valve anomalies. In: Allan L.D. *Fetal Cardiology* London: Greenwich Medical Press, 2000: 148 – 162.

53. <http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/html/ergebnisse.html>
54. Hyett J., Perdu M., Sharland G. et al. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ*. 1999; 318: 81 – 85.
55. Kiserud T., Rasmussen S. Ultrasound assessment of the fetal foramen ovale. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17: 119 – 124.
56. Kohl T. Chronic Intermittent Materno-Fetal Hyperoxygenation in Late Gestation May Improve on Hypoplastic Cardiovascular Structures Associated with Cardiac Malformations in Human Fetuses. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31: 250 – 263.
57. Kumar R.K., Newburger J.W., Gauvreau K., Kamenir S.A., Hornberger L.K. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol*. 1999;83: 1649 – 1653.
58. Lenz F., Chaoui R. Changes in pulmonary venous Doppler parameters in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 28: 63 – 70.
59. Lev M., Arcilla R., Rimoldi H.J., Licata R.H., Gasul B.M. Premature narrowing or closure of the foramen ovale. *Am Heart J*. 1963; 65: 638 – 647.
60. Malec E., Januszewska K., Kolcz J., Pająk J. Factors influencing early outcome of Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 18: 202 – 206.
61. Manning N., Archer N. Fetal pulmonary venous Doppler flow patterns in hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 2008; 94: 137 – 1375.
62. McElhinney D., Geiger E., Blinder J., Benson D., Goldmuntz E. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: S. 1650–1655.
63. Michelfelder E., Gomez C., Border W., Gottliebson W., Franklin C. Predictive value of fetal pulmonary venous flow patterns in identifying the need for atrial septoplasty in the newborn with hypoplastic left ventricle. *Circulation*. 2005; 112: 2974 – 2979.
64. Morris C., Outcalt J., Menashe V. Hypoplastic Left Heart Syndrome: Natural History in a Geographically Defined Population. *Pediatrics*. 1990; 85: 977 – 983.
65. Murdison K.A., Baffa J.M., Farrell P.E. et al. Hypoplastic left heart syndrome.

Outcome after initial reconstruction and before modified Fontan procedure.  
*Circulation*. 1990; 10: 136 – 141.

66. Nora J.J. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation*. 1968; 38: 604 – 617.
67. Norwood W.I., Lang P., Hansen D.D. Physiologic repair of aortic atresia – hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 308: 23 – 26.
68. Honjo O., Caldarone C.A. Hybrid Palliation for Neonates With Hypoplastic Left Heart Syndrome: Current Strategies and Outcomes. *Korean Circ J*. 2010; 40: 103 – 111.
69. Phillipos E.Z., Robertson M.A., Still K.D. The echocardiographic assessment of the human fetal foramen ovale. *J Am Soc Echo* 1994; 7: 257 – 263.
70. Photiadis J., Sinzobahamvya N, Hraška V, Asfour B. Does Bilateral Pulmonary Banding in Comparison to Norwood Procedure Improve Outcome in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome Beyond Second-Stage Palliation? A Review of the Current Literature. *Thorac cardiovasc Surg*. 2012; 60: 181 – 188.
71. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstetrics Gynecol*. 2011; 116 – 126.
72. Rasiah S.V., Ewer A.K., Miller P. et al. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93: F192 – F197.
73. Raymond F.L., Simpson J.M., Sharland G.K., Ogilvie C.M. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet*. 1997; 350: 930.
74. Reis P.M., Punch K., Bove E.L. Obstetric management of 219 infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 1150 – 1154.
75. Rychik J., Rome J.J., Collins M.H., DeCampi W.M., Spray T.L. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll. Cardiol*. 1999; 34: 554 – 560.
76. Rychik J., Szwast A., Natarajan S. et al. Perinatal and early surgical outcome for the fetus with hypoplastic left heart syndrome: a 5 - year single institutional experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 465 – 470.

77. Sharland G. Antenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. In: Anderson RH, Pozzi M, Huthchinson S (eds) Hypoplastic left heart syndrome London, Berlin, Heidelberg: Springer, 39 – 48.
78. Shokeir M.H. Hypoplastic left heart. Evidence for possible autosomal recessive inheritance. Birth Defects Orig Artic Ser. 1974; 10: 223 – 227.
79. Simpson J.M. Hypoplastic left heart syndrome. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2000; 15: 271 – 278.
80. Snijders R.J.M., Noble P., Sebire N. et al. UK multicentre project on assessment of risks of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 - 14 weeks of gestation. Lancet. 1998; 351: 343 - 6.
81. Szwast A., Tian Z., McCann M., Donaghue D., Rychik J. Vasoreactive Response to Maternal Hyperoxygenation in the Fetus With Hypoplastic Left Heart Syndrome. Circ Cardiovasc Imaging. 2010; 3: 172 – 178.
82. Taketazu M., Barrea C., Smallhorn J.F., Wilson G.J., Hornberger L.K. Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1902 –1907.
83. Tchervenkov C., Jacobs M., Tahta S.A. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Hypoplastic Left Heart Syndrome. Ann Thorac Surg. 2000; 69: 170 – 179.
84. Tworetzky W., McElhinney D.B., Reddy V.M., Brook M.M., Hanley F.L. Improved Surgical Outcome After Fetal Diagnosis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. Circulation. 2001; 103: 1269 – 1273.
85. Tworetzky W. Balloon Dilation of Severe Aortic Stenosis in the Fetus: Potential for Prevention of Hypoplastic Left Heart Syndrome: Candidate Selection, Technique, and Results of Successful Intervention. Circulation. 2004; 110: 2125 – 2131.
86. Vida V. Bacha E.A., Larrazabal A. et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Highly Restrictive Atrial Septum: Surgical Experience From a Single Center. Ann Thorac Surg. 2007; 84: 581 – 586.
87. Vlahos A.P. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Highly Restrictive Atrial Septum: Outcome After Neonatal Transcatheter Atrial Septostomy. Circulation. 2004; 109: 2326 – 2330.

88. Vogel M., Sharland G.K., McElhinney D.B. et al. Prevalence of increased nuchal translucency in fetuses with congenital heart disease and a normal karyotype. *Cardiol Young*. 2009; 19: 441 – 445.
89. Wallgren E.I., Landtman B., Rapola J. Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. *Eur J Cardiol*. 1978; 7: 15 – 24.
90. Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie. 2. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer, 2006; S. 236 – 243.
91. Weyand M., Kececioglu D., Schulze - Everding A. et al. Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms. *Deutsches Ärzteblatt*. 1998; 95, A 2256 – A2261.
92. Wilson A.D. Normal fetal foramen ovale flap and transatrial Doppler velocity pattern. *J Am Soc Echo*. 1989;3: 491 – 494.
93. [www.g-ba.de/downloads/62-492-550/Mu-RL\\_2011-05-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-550/Mu-RL_2011-05-19.pdf)

## 12.2 Abbildungen

Abb.1: <http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/html/fetalkreislauf.html>

<http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/html/hlhs.html>

Abb. 2 und 3: Übernommen aus: Rychik J., Rome J.J., Collins M.H., DeCampi W.M., Spray T.L. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. J. Am. Coll. Cardiol 1999; 34: 554 – 560. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. Lizenznummer (Lizenz wurde über das Copyright Clearance Center erteilt) : 2923670475358

Abb. 11: <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=2623>

Abb.12: Corsini C., Cosentino D., Pennati G., Dubini G., Hsia T.Y., Migliavacca F. Multiscale models of the hybrid palliation for hypoplastic left heart syndrome. J Biomech. 2011 Feb 24;44: 767 - 70. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. Lizenznummer ( Copyright Clearance Center) : 3092090504556

Abb. 13: Tworetzky W. Balloon Dilatation of Severe Aortic Stenosis in the Fetus: Potential for Prevention of Hypoplastic Left Heart Syndrome: Candidate Selection, Technique, and Results of Successful Intervention. Circulation 2004; 110: 2125 – 2131. Mit freundlicher Genehmigung von Lippincott Williams & Wilkins Inc. Lizenznummer ( Copyright Clearance Center):

Die echokardiographischen Bilder sowie die Dopplerdarstellungen wurden in den Universitätskliniken Gießen und Lübeck erstellt. Abb. 8 – 10 wurden selbst angefertigt.

## 13. Publikationsverzeichnis

1. Axt – Fliedner R., Enzensberger E., Fass N., Vogel M., Kawecki A., Weichert J., Kohl T., Gembruch U., Germer U., Krapp M., Degenhardt J. Fetal Diagnosis of Hypoplastic Left Heart, Associations, and Outcome in the Current Era. *Ultraschall in Med* 2012; 33: E51– E56.
2. Enzensberger C., Vogel M., Degenhardt J., Fass N., Kawecki A., Kohl T., Widriani E., Axt-Fliedner R. Fetal Pulmonary Venous Flow and Restrictive Foramen Ovale in Hypoplastic Left Heart. *Ultraschall in Med* 2012; 33: E 38 – 45

## 14. Erklärung zur Dissertation

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums und meiner Promotion unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Axt – Fliedner möchte ich danken für die Überlassung des Themas, die unermüdlichen, ausdauernden und stets konstruktiven Korrekturen sowie die Bereitschaft sein umfangreiches Fachwissen zu teilen.

Herrn Dr. Degenhardt und Herrn Dr. Enzensberger möchte ich danken für ihre vorbildliche Motivation und ihr Engagement - besonders in der manchmal zähen Phase der Datenerfassung - ihre ausgeprägte Konstruktivität sowie ihre freundschaftliche Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bedanken bei:

Frau Dr. Vogel und allen Mitarbeitern des Kinderherzzentrums Gießen, die mir Zusammenhänge erklärt oder Zugang zu postnatalen Daten verschafft haben.

Frau Marion Minack, die mir bei der Erfassung der Daten aus Lübeck geholfen hat.

Und zu guter Letzt : Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Freund Nico Wörz , der mir stets zur Seite steht und mich immer motiviert, und an meine Eltern Ana Lía Huwa de Fass und Enrique Fass, die mir das Studium der Medizin und damit die Möglichkeit der Promotion erst ermöglicht haben. Danke, dass ihr immer für mich da seid !