

Pränatale Diagnose und postnatales Outcome von Feten
mit funktionell univentrikulären Herzen

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

vorgelegt von Nosbüsch, Sina Leonie

aus Berlin- Zehlendorf

Gießen 2016

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Rudolf Tinneberg

Abteilung für Pränatalmedizin und gynäkologische Sonographie

Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner

der Justus- Liebig- Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hans- Rudolf Tinneberg

Gutachter: Prof. Dr. Hakan Akintürk

Tag der Disputation: 08.05.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
Einführung in die Thematik: Pränatale Diagnose von Herzfehlern und Überblick funktionell univentrikuläres Herz	5
1.1 Physiologie des Herzens - gesund vs. univentrikulär	8
1.2 Funktionell univentrikuläres Herz- Klassifikation	9
1.3 Therapie	11
1.3.1 Fontan- Operation	12
1.3.2 Hybrid- Operation	17
1.3.3 Transplantation.....	18
1.4 Zielsetzung der Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Datenakquisition	21
2.3 Statistische Analyse	21
2.4 Klassifizierung.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Diagnose	23
3.2 Pränatale Ergebnisse.....	24
3.2.1 Maternales Alter	24
3.2.2 Diagnosezeitpunkt.....	24
3.2.3 Nackentransparenz	25
3.2.4 Chromosomale Anomalien	25
3.2.5 Extrakardiale Fehlbildungen	26
3.2.6 Intrakardiale Fehlbildung: Endokardfibroelastose	28
3.2.7 Schwangerschaftsabbruch	28
3.3 Geburtsparameter.....	30

3.4 Postnatale Ergebnisse	32
3.4.1 Überblick Outcome	32
3.4.2 Überleben.....	33
3.4.3 Compassionate Care.....	34
3.4.4 Intention to Treat	34
3.4.5 Operations- und Interventionsverfahren.....	38
4. Diskussion	41
5. Schlussfolgerung	45
Zusammenfassung.....	46
Summary.....	47
Abkürzungsverzeichnis	48
Literaturverzeichnis	49
Publikation.....	60
Erklärung zur Dissertation.....	61
Danksagung.....	62

1. Einleitung

Einführung in die Thematik: Pränatale Diagnose von Herzfehlern und Überblick funktionell univentrikuläres Herz

Ein angeborener Herzfehler kann pränatal mittels differenzierter Sonographie diagnostiziert werden. In Deutschland werden so bereits 68% der univentrikulären Herzfehler vor der Geburt des Kindes erkannt. (Lindinger et al. 2010)

Eine differenzierte Fehlbildungsdiagnostik wird in Deutschland jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Patientinnen mit Risikoschwangerschaften werden aber für derartige Untersuchungen häufig an ein Pränatalzentrum überwiesen.

Zum Screening für alle Schwangeren gehört in Deutschland nach den Mutterschaftsrichtlinien die Darstellung des 4-Kammerblicks im B-Mode-Verfahren. Sie ist seit 2013 Bestandteil der erweiterten Basis-Sonographie. (Carvalho et al. 2013) Während die Basis-Sonographie die Biometrie und Lebensfähigkeit des Fetus erfasst, bietet die erweiterte Basis-Sonographie zusätzlich eine systematische Untersuchung der fetalen Morphologie. Dabei findet eine Beurteilung des fetalen Herzens durch den Vierkammerblick statt. Die schwangere Patientin kann zwischen Basis- oder erweiterter Basissonographie wählen. Das Screening erfolgt im zweiten Trimenon zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswoche durch einen besonders qualifizierten Untersucher. Allerdings kann auch durch eine korrekte Darstellung des Vierkammerblicks nur ein Teil der Vitien erkannt werden. (Carvalho et al. 2013) Hinweise auf einen Herzfehler kann auch die Nackentransparenz im ersten Trimester geben. Die Schwere des Herzfehlers kann damit jedoch nicht abgeschätzt werden. (Simpson und Sharland 2000)

Als univentrikuläres Herz wird eine Gruppe seltener, angeborener Herzfehler bezeichnet. Laut einer Studie wird in Deutschland jedes 100. Kind mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt gebracht. Von diesen Neugeborenen weisen 2,8% ein univentrikuläres Herz auf. (Lindinger et al. 2010)

Erstmals beschrieben wurde das echte univentrikuläre Herz 1699 durch den französischen Mediziner Chemineau. Er betrachtete das Herz eines Fötus und konnte dort lediglich eine Herzkammer, aber zwei Vorhöfe feststellen. (Académie des sciences 1732)

Bei einem echten univentrikulären Herzen fehlt definitionsgemäß eine zweite Herzkammer. Dies kann sowohl die rechte als auch die linke Herzkammer betreffen.

Bei funktionell univentrikulären Herzen (im folgenden auch als UVH abgekürzt) ist zwar eine zweite Kammer anatomisch angelegt, diese ist allerdings unterentwickelt und postpartal nicht in der Lage Pulmonalkreislauf oder systemischen Kreislauf aufrecht zu erhalten. Der hämodynamischen Belastung ist weder der rechte noch der linke Ventrikel über längere Zeit gewachsen. Erschwerend hinzu kommen bei den betroffenen Patienten häufig weitere kardiale und extrakardiale Anomalien.

Dass es sich bei einem funktionell univentrikulären Herzen um ein schweres Krankheitsbild handelt, belegen Zahlen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung: Ohne Operation erreichen nur 31% der Patienten das elfte Lebensjahr, (Samanek 1992) bei einer mittleren Überlebensrate von 4- 14 Jahren. (Moodie et al. 1984a) Die Zahlen sind abhängig von der Art des Vitiums.

Bis in die 1970er Jahre gab es außer einer Herztransplantation kein Therapieverfahren, das dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entscheidend entgegenwirken konnte. Nur wenige Einzelfälle sind beschrieben, in denen auch ohne Operation ein hohes Alter erreicht werden konnte. (Gesuete et al. 2015; Yedlapati und Krim 2015)

Bahnbrechend erwies sich die von Francois Fontan entwickelte und nach ihm benannte Operation: Sie wird auch heute noch als Standardmethode beim univentrikulären Herzen eingesetzt und konnte das Outcome der Patienten deutlich verbessern.

Wie wichtig eine frühzeitige Diagnose für das Outcome der Feten ist, konnten Abu-Harb et al. aufzeigen. (Abu-Harb et al. 1994) Sie betrachteten Patienten, die in der Kindheit wegen eines UVH oder einem anderen angeborenen Herzfehler verstarben. Bei 30% der Kinder ist die kardiale Diagnose nicht bekannt gewesen. Durch eine Operation hätte ein Teil von ihnen geheilt werden können. (Abu-Harb et al. 1994)

Dennoch bleibt das univentrikuläre Herz eine schwere Erkrankung, für die es bis heute keine Heilung gibt.

Univentrikuläre Herzfehler können bereits in der 17. bis 22. Schwangerschaftswoche zuverlässig entdeckt werden. (Bull 1999) Durch Darstellung des Vierkammerblick kann die Diagnose univentrikuläres Herz bzw. funktionell univentrikuläres Herz gestellt werden. (Allan et al. 1986; Vergani et al. 1992; Friedberg et al. 2009)

Wichtige zusätzliche Informationen über die Hämodynamik des Patienten werden durch die Dopplersonographie gewonnen. Dabei können drohende Komplikationen wie eine Restriktion des Foramen ovale erkannt werden. Außerdem gibt die Untersuchung Auskunft über mögliche Klappenstenosen oder –insuffizienzen, sowie dem Blutfluss in der Pulmonalstrombahn. Die pränatale Erkennung des Herzfehlers bietet den Vorteil, dass die Geburt in einem Zentrum mit angeschlossener Neonatologie und Kinderkardiologie erfolgen und die entsprechende postpartale Operation im Voraus geplant werden kann. Ob das Outcome der Patienten generell durch eine pränatale Diagnose verbessert wird, ist nicht geklärt.

Wird bei einem Feten der Verdacht auf einen schweren angeborenen Herzfehler geäußert, so sollte die weitere Betreuung in einem auf Perinatalzentrum spezialisierten Zentrum geschehen. In diesen Zentren werden 85 bis nahezu 100% der angeborenen Herzfehler erkannt. (Nelle et al. 2009; Stumpfen et al. 1996)

Nach Diagnosestellung sollte eine interdisziplinäre Beratung der Eltern durch Gynäkologen, Pädiatern, Psychologen und Genetikern erfolgen. Ergänzende diagnostische Maßnahmen wie die Möglichkeit einer Karyotypisierung sollten angesprochen werden. Die werdenden Eltern werden über die verschiedenen Optionen beraten. Dazu gehören die postpartale Maximaltherapie mit operativer Behandlung bis zur Herztransplantation sowie die Möglichkeit der Compassionate Care Behandlung. Auch ein Abbruch der Schwangerschaft ist aus medizinischer Indikation bei psychischer Belastung nach Paragraph 218a StGB möglich.(Strafgesetzbuch) Alle Optionen werden im Hinblick auf den Schweregrad der kindlichen Erkrankung und dem Wunsch der Eltern besprochen.

Entscheiden sich die Eltern für eine postpartale Therapie, so handelt es sich bei der Operation um eine univentrikuläre Palliation. Hierfür wird letztendlich sowohl bei funktionell rechten als auch funktionell linken Herzen ein sogenannter Fontan-Kreislauf hergestellt.

Das Operationsverfahren wird im Verlauf ausführlich erläutert (s. Abschnitt 1.4.1).

Bei der Compassionate Care Behandlung handelt es sich um ein palliatives Konzept. Ohne eine frühe postpartale Intervention, Operation oder der Gabe von Prostaglandinen versterben die meisten Säuglinge wenige Wochen nach der Geburt. Laut aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie ist ein solches Vorgehen bei univentrikulären Herzen erlaubt. (N. A. Haas, Bad Oeynhausen,

Ch. Jux, Giessen, J. Photiadis, Berlin, H.-H. Kramer, Kiel 10.04.2013) Es wird in Deutschland aber nur noch selten angewandt.

Zahlen aus den USA zeigen, dass mehr als ein Drittel der Schwangerschaften mit funktionell univentrikulären Herzen trotz verbesserter postpartaler Therapie abgebrochen werden. (Beroukhim et al. 2015)

Für die Zukunft wird mit einem Rückgang der Anzahl von Schwangerschaftsabbrüchen gerechnet: Verbesserungen im Therapieverfahren konnten die Prognose und Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern. Es besteht die Hoffnung, dass die hohe Rate an Schwangerschaftsabbrüchen bei UVH durch die immer besser werdenden Therapien zurückgehen wird.

In dieser Arbeit soll das pränatale und insbesondere postnatale Outcome von Kindern mit pränatal diagnostiziertem funktionell univentrikulärem Herzen ausgewertet und Unterschiede hinsichtlich Ventrikeldominanz herausgearbeitet werden.

1.1 Physiologie des Herzens - gesund vs. univentrikulär

Betrachtet man ein gesundes Herz, so besteht dieses aus einem linken und einem rechten Atrium. Beide münden jeweils in einen zugehörigen linken und rechten Ventrikel. Die Pumpfunktion des linken Ventrikels versorgt den Systemkreislauf mit Blut, die Pulmonalstrombahn wird vom rechten Ventrikel bedient. Eine Trennung zwischen Atrium und Ventrikel erfolgt durch die beiden Segelklappen. Der Ausgang der Ventrikel ist durch die Aorten- und Pulmonalklappe begrenzt.

Bei einem UVH kann einer der beiden Ventrikel die zugehörige Strombahn nicht ausreichend mit Blut versorgen. Die Ursache dafür liegt in einer Unterentwicklung des betroffenen Ventrikels. Ein Grund für eine Unterentwicklung ist zum Beispiel ein angeborener Defekt der Herzklappen. Ist eine Herzklappe nicht vorhanden oder verschlossen, ist der Ein- oder Ausfluss von Blut in der betroffenen Herzkammer nicht möglich. Eine andere mögliche Ursache ist eine falsche Position der Herzklappe. Münden beide Segelklappen in denselben Ventrikel, ist der zweite Ventrikel nicht an der Zirkulation beteiligt. Durch die fehlende Funktion des Ventrikels bleibt dieser in seiner Entwicklung zurück und wird hypoplastisch. Die Hypoplasie kann so ausgeprägt sein, dass der Ventrikel nur als kleine schlitzförmige Höhle erscheint oder mit dem bloßen Auge gar nicht mehr wahrgenommen werden kann. (Keeton et al. 1979)

Damit die funktionstüchtige Herzkammer trotzdem für eine Zirkulation in beiden Kreisläufen sorgen kann, sind Querverbindungen zwischen dem Pulmonal- und Systemkreislauf nötig:

Normalerweise findet ein Übergang des Bluts vom Pulmonal- zum Systemkreislauf nur im Bereich des linken Herzens statt. Bei einem Neugeborenen sind, anders als beim Erwachsenen, Shunts zwischen Pulmonal- und Systemkreislauf vorhanden. Ductus arteriosus und Foramen ovale sorgen für eine Durchmischung des oxygenierten mit dem nicht- oxygenierten Blut. Die Shunts sind ein Relikt des pränatalen Kreislaufs. Ein Verschluss findet in der Regel wenige Tage bis Wochen nach der Geburt statt. Bei Neugeborenen mit univentrikulären Herzen können diese Verbindungen lebensrettend sein. Ist der Shunt verschlossen, findet kein Austausch mehr zwischen Pulmonal- und Systemkreislauf statt, es entsteht meist eine Zyanose. Ohne Notfallintervention ist dieser Zustand lebensbedrohlich.

Andere Komplikationen, die durch die schwierigen Kreislaufverhältnisse beim univentrikulären Herzen entstehen, zeigen sich oft erst im Langzeitverlauf. Eine Erschöpfung der funktionsfähigen Herzkammer kann zu einem kardiorespiratorischen Versagen führen. (Khairy et al. 2008) Obstruktionen im Ausflusstrakt und AV-Klappenregurgitationen tragen zu einer frühen Ermüdung des Ventrikels bei. (Nelson et al. 2004) Eine weitere häufige Komplikation ist das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. (Driscoll 2007)

Eine schnelle Stabilisierung der Hämodynamik nach der Geburt trägt dazu bei, optimale Vorbedingungen für die anstehende operative Therapie zu schaffen.

1.2 Funktionell univentrikuläres Herz- Klassifikation

Das Krankheitsbild univentrikuläres Herz ist bereits über 300 Jahre bekannt, seit der eingangs erwähnten Erstbeschreibung Chemineaus 1699. (Académie des sciences 1732)

Eine einheitliche Klassifikation gestaltet sich bis heute schwierig. Gegenstand zahlreicher Diskussionen ist zum Beispiel die Frage, welche Herzfehler zu den univentrikulären Herzen gezählt werden sollten.

Echte univentrikuläre Herzen, bei denen nur eine Herzkammer angelegt ist, sind äußerst selten. (Anderson und Cook 2004b; Jacobs und Mayer 2000)

Etwas häufiger hingegen kommen, wie auch in unserer Analyse ausgewertet, solche Herzen vor, die anatomisch zwei Ventrikel aufweisen, ein Ventrikel aber nicht ausreichend oder gar nicht an der Zirkulation beteiligt ist. Beispiele dafür sind die Hypoplasie eines Ventrikels oder die Atresie einer Herzklappe. Ob man sie auch als univentrikulär bezeichnen sollte, war lange Zeit umstritten.

Anderson und Cook veröffentlichten 2004 ein neues Klassifikationssystem. (Anderson und Cook 2004b) Ziel war es, eine einheitliche Nomenklatur für das Krankheitsbild univentrikuläres Herz zu etablieren. Als echte univentrikuläre Herzen werden weiterhin Herzen mit nur einem angelegten Ventrikel bezeichnet. Neu eingeführt wurde der Begriff des funktionell univentrikulären Herzens. Funktionell univentrikulär werden Herzen genannt, wenn die Kreislauffunktion von nur einem Ventrikel erbracht wird, obwohl anatomisch zwei Ventrikel vorhanden sind. Entscheidend ist, dass eine biventrikuläre Korrektur des Herzfehlers nicht möglich ist. (Anderson und Cook 2004b) (Siehe Abb.1)

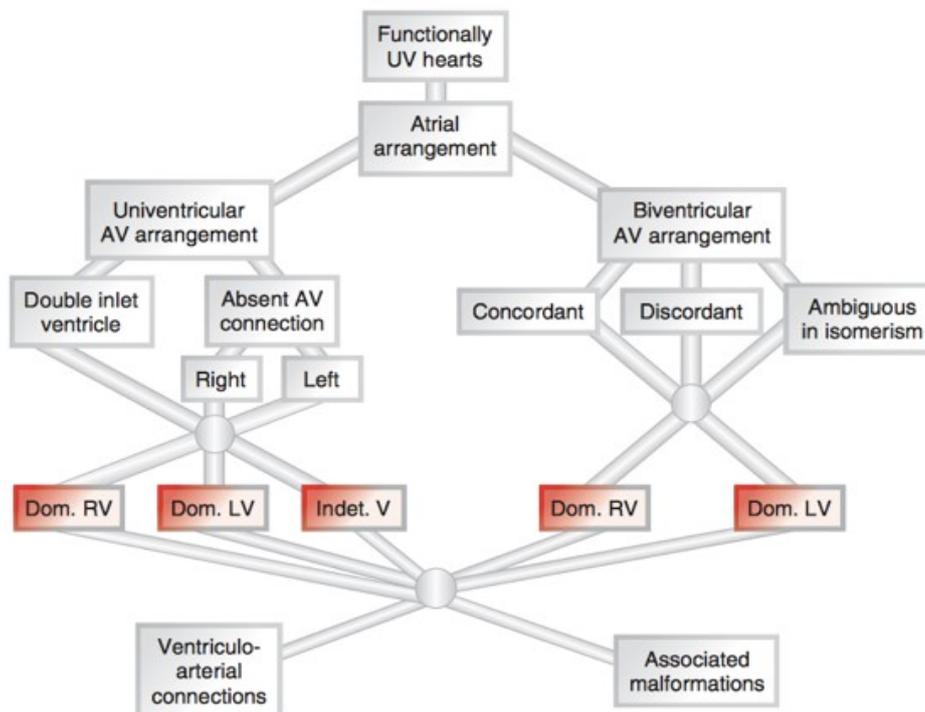


Abb. 1 Schematische Einteilung funktionell UVH nach Cook und Anderson 2005. (Cook und Anderson 2005, S. 8)

Die Klassifikation für funktionell univentrikuläre Herzen nach Anderson und Cook bildet auch die Grundlage unserer Publikation. Aufgrund der Seltenheit von echten univentrikulären Herzen betrachten wir ausschließlich funktionell univentrikuläre Herzen.

Anbei eine kurze Übersicht der in unserer Auswertung eingeschlossenen Vitien.

Zu den UVH mit dominantem linkem Ventrikel werden gezählt:

- Trikuspidalatresie (TA)
- Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PAIVS)
- Unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) mit dominantem linken Ventrikel
- Hypoplastischer rechter Ventrikel mit Heterotaxie
- Double inlet left ventricle (DILV)

Zu den UVH mit dominantem rechtem Ventrikel gehören:

- Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)
- Hypoplastischer Linksherzkomplex (HLHC)
- Unbalancierter AVSD mit dominantem rechten Ventrikel
- Hypoplastischer linker Ventrikel mit Heterotaxie
- Double inlet right ventricle (DIRV)

1.3 Therapie

Vor Einführung der Fontan- Operation in den 1970-er Jahren besaßen Neugeborene mit univentrikulären Herzen eine überwiegend schlechte Prognose. Konservative Behandlungsversuche ermöglichten selten das Erreichen des Erwachsenenalters. (Moodie et al. 1984b; Samanek 1992) Die mittlere Überlebenszeit betrug für eine univentrikulären Herzfehler zwischen 4 und 14 Jahre. (Moodie et al. 1984a) Ursächlich für die schlechte Prognose waren oft frühe Komplikationen wie ventrikuläre Dysfunktionen, AV- Klappenregurgitation oder zusätzliche Begleiterkrankungen wie eine Sepsis. (Davies 2015)

Francois Fontan etablierte 1971 erstmals ein operatives Konzept, welches die Lebenserwartung bei funktionell univentrikulären Herzen deutlich steigern

konnte.(Fontan und Baudet 1971a) (Pundi et al. 2015) Bei der Fontan-Zirkulation handelt es sich um eine univentrikuläre Palliation, als kurative Option steht nur die Herztransplantation zur Verfügung.

Bis zum Erreichen der Fontanzirkulation müssen vorherige Operationsschritte erfolgen. Hierbei gibt es zum einen das klassische Norwood- Verfahren, zum anderen das Giessen Hybrid-Verfahren. Beide Verfahren werden im Folgenden genauer beschrieben.

Bei ausgewählten Patienten ist es möglich, eine Septierung des dominanten Ventrikels und somit eine biventrikuläre Korrektur des Herzfehlers zu erreichen. (McGoon et al. 1977) Gute Langzeitergebnisse konnten zum Beispiel bei Patienten mit DILV erzielt werden. (Kurosawa et al. 2012) Patienten mit biventrikulärer Korrektur- Operation sind jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit. Laut Definition von Anderson et al. wird ein Herzfehler nur dann zu den funktionell univentrikulären gezählt, wenn er nicht biventrikulär korrigiert werden kann.(Anderson und Cook 2004a) Da unsere Arbeit Andersons Definition eines funktionell univentrikulären Herzens als Grundlage verwendet, sind Patienten mit biventrikulärer Korrektur- Operation von der Studie ausgeschlossen.

Im folgenden Abschnitt wird deshalb auf die verschiedenen Operationsschritte bei der univentrikulären Palliation näher eingegangen.

1.3.1 Fontan- Operation

Das klassische Therapieverfahren bei einem univentrikulären Herzfehler ist die Fontan- Operation. Sie wurde 1968 erstmals erfolgreich bei einer Trikuspidalatresie durchgeführt. (Fontan und Baudet 1971b) Mittlerweile hat sich die Fontan- Operation auch als Standardtherapie bei anderen Arten von funktionell univentrikulären Herzfehlern etabliert. Durch leichte Modifizierung des Operationsverfahrens können auf diese Weise neben der Trikuspidalatresie auch alle anderen funktionell univentrikulären Herzen behandelt werden. (Rao 2015; Eijgelaar et al. 1982; Mayer, J E Jr et al. 1992)

Zu beachten ist, dass die Fontan- Operation ein rein palliatives Verfahren darstellt. Eine „anatomische Korrektur“ des Herzfehlers ist durch diese Operation nicht möglich, diese würde die „Erschaffung eines rechten Ventrikels verlangen“ (Fontan und Baudet 1971a, S. 240)

Ziel der Operation ist die Umgehung des nicht funktionierenden Ventrikels. Dadurch soll eine freie Zirkulation im Lungen- und Systemkreislauf ohne Obstruktion erreicht werden. Bei den ersten Fontan- Operationen wurde hierfür eine Verbindung geschaffen zwischen rechtem Atrium und der Pulmonalarterie. (Fontan und Baudet 1971a) Der pulmonale Blutfluss wurde folglich passiv - ohne die Pumpfunktion eines vorausgeschalteten Ventrikels - aufrechterhalten. Dieses Grundprinzip wird auch heute noch bei Operationen an univentrikulären Herzen angewendet.

Allerdings sind im Laufe der Zeit mehrere Änderungen an der ursprünglichen Fontan- Operation vorgenommen worden. So wird heute zur Umgehung des hypoplastischen Ventrikels meist die Vena Cava superior neu anastomosiert. Statt in den rechten Vorhof zu münden, wird die Vene direkt an die Pulmonalarterie angeschlossen. (de Leval, M R et al. 1988) Der Anschluss der Vena Cava Inferior wird überwiegend über einen extrakardialen Tunnel an die Pulmonalarterie geschaffen. (Petrossian et al. 1999)

Durch die Komplexität des Eingriffs sind bis zur vollständigen Bypassbildung mehrere Teilschritte nötig. Sie werden Norwood Stufe I- III genannt und münden in der Schaffung einer Fontan- Zirkulation. Unter der Fontan- Operation werden im engeren Sinne nur die letzten beiden Stufen der Norwood- Operation bezeichnet.

Norwood Stufe I

Stufe I dient zur Vorbereitung des Neugeborenen auf die in Stufe II geplante Fontan- Operation. Es wird eine Verbesserung der Hämodynamik vor dem bevorstehenden Eingriff angestrebt. Insbesondere soll eine Balance des pulmonalarteriellen Drucks erzielt werden.

Bei zu niedrigem pulmonalen Blutfluss erfolgt die Anlage einer Shuntverbindung. Beim sogenannten modifizierten Blalock- Taussig- Shunt (BT- Shunt) wird prosthetisches Material zwischen Arteria subclavia und Arteria pulmonalis eingesetzt. (de Leval, M R et al. 1981) Kann der BT- Shunt den pulmonalen Blutfluss nicht ausreichend anheben, erfolgt zusätzlich die Schaffung einer Damus- Kaye- Stansel- Anastomose. Sie stellt eine Verbindung her zwischen Pulmonalarterie und Aorta. Dadurch sollen sowohl die System- als auch die Lungenperfusion sichergestellt werden. Für die bessere Kommunikation der beiden Vorhöfe erfolgt eine atriale Septektomie.

Zahlreiche Varianten dieser Operation sind beschrieben. (Masuda et al. 2006; Waldman et al. 1988; Laks et al. 1992) Die Art der Anastomose scheint keinen Einfluss auf das Outcome zu haben. (Yang et al. 2014) Eine weitere notwendige Maßnahme ist die Gabe von Prostaglandinen bei restriktivem Foramen ovale. (Olley et al. 1976) Außerdem sollte bei einem drohenden Verschluss des Ductus arteriosus eine Stenteinlage vorgenommen werden. (Ruiz et al. 1993)

Laut einer Studie des Kieler Herzzentrums müssen bei mehr als der Hälfte der Patienten Komplikationen im Anschluss an die Operation beobachtet werden. Dazu gehören hypoxämische oder hämodynamische, sowie cerebrale Komplikationen. Die Interstage Mortalität zwischen Norwood I und II wird zwischen 0- 15% angegeben. (Furck et al. 2010) Die Zahlen beziehen sich auf Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom.

Norwood Stufe II:

Im Alter von 6 Monaten erfolgt in der Regel die zweite Stufe der Fontan- Palliation. Zwischen Vena Cava superior und der Pulmonalarterie wird unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine eine Anastomose geschaffen. Bewährt hat sich hierfür die bidirektionale Methode nach Glenn. (Hopkins et al. 1985) Die Anastomose wird dabei End- zu- Seit angelegt, wobei das Ende der Vena Cava superior seitlich an die Pulmonalarterie angeschlossen wird. (Siehe Abb. 2) Ein zuvor angelegter BT- Shunt kann wieder gelöst werden. Die 30- Tage- Mortalität der Operation wird mit 2,5% angegeben. (Furck et al. 2010)

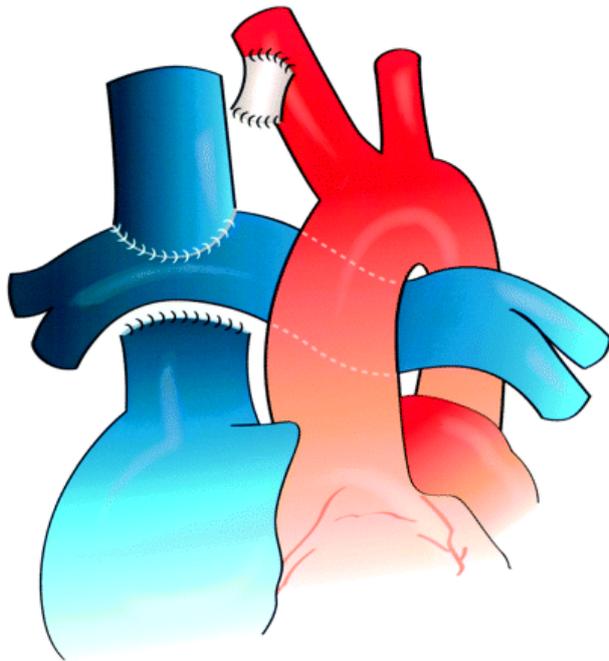


Abb. 2: Bidirektionale Anastomose nach Glenn, in weiß der abgetrennte modifizierte BT Shunt (Khairy et al. 2007, S. 803)

Norwood Stufe III:

In Stufe III wird abschließend eine totale cavopulmonale Konnektion geschaffen. Dafür erfolgt der Anschluss der Vena Cava inferior an die Pulmonalarterie. Die Operation wird in der Regel ein Jahr nach Stufe II durchgeführt.

Am weitesten verbreitet ist die Methode, einen extrakardialen Tunnel für den Anschluss zu bilden. (Petrossian et al. 1999; Marcelletti et al. 1990) (Abb. 3C) Die Verbindung wird mithilfe von prothetischem Material hergestellt. An dem Tunnel wird meist eine Fenestrierung durchgeführt. Sie ermöglicht einen rechts- links Shunt, um die hohe Volumenbelastung im Atrium zu reduzieren. Die Fenestrierung kann nach ca. einem Jahr interventionell verschlossen werden. (Bridges et al. 1990; Goff et al. 2000) Damit ist der letzte Schritt der Norwood- Operation abgeschlossen. Die neu entstandenen Kreislaufverhältnisse werden als Fontan- Zirkulation bezeichnet.

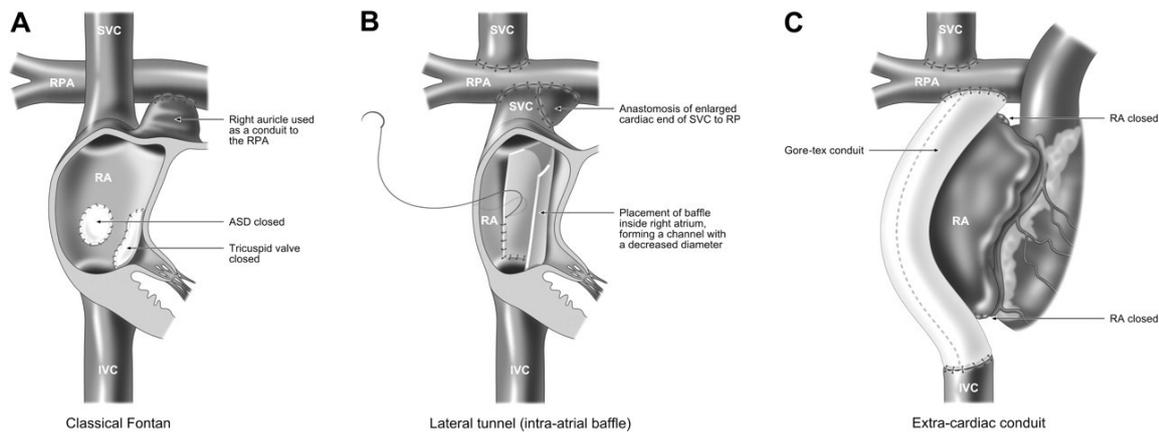


Abb. 3 **A** klassische Fontan- Prozedur: Verbindung zwischen rechtem Atrium und Pulmonalarterie, **B** Intrakardialer Tunnel: direkte Verbindung zwischen Pulmonalarterie und Vena Cava. **C** extrakardiales Konduit mit Gore- Tex Prothese (d'Udekem et al. 2007, 2007, S. 158)

Die Mortalität der Operation konnte in den vergangenen Jahren stark reduziert werden: Laut Giannico et al. sank die frühe postoperative Mortalität von 14,8% auf 4,7%. Mittlerweile werden Überlebensraten von 85% 15 Jahre nach der Fontan- Operation erzielt. (Giannico et al. 2006)

Eine völlige Symptombefreiheit kann fünf Jahre nach der Fontan- Operation bei einem Viertel der Patienten erreicht werden. Nicht- symptomfreie Patienten klagen am häufigsten über schnelle Erschöpfung, Atemnot und Palpitationen. (Driscoll et al. 1992) Ca. 3% der Patienten werden dabei NYHA Klasse III zugeordnet. (Giannico et al. 2006)

Plötzlicher Herztod, Arrhythmien, und Thromboembolien gehören zu den häufigen Spätkomplikationen nach einer Fontan- Operation. (Khairy et al. 2008; Rosenthal et al. 1995; Driscoll 2007; Moodie et al. 1984a) Auch wird das Auftreten von Protein- Losing Enteropathien mit der Diagnose UVH in Zusammenhang gebracht. (Mertens et al. 1998)

Eine Herztransplantation wird bei 1,8% der Patienten nach erfolgter Fontan- Operation durchgeführt. (Giannico et al. 2006) (s.1.3.3) Die Zeitspanne von Fontan- Operation bis zur Listung für eine Herztransplantation beträgt durchschnittlich 4,9 Jahre. (Bernstein et al. 2006)

1.3.2 Hybrid- Operation

In einigen kinder-kardiologischen Zentren hat sich das Hybrid-Verfahren als Alternative zu Norwood etabliert. Auch bei den Hybrid- Methoden wird als Endziel die Schaffung einer Fontan- Zirkulation und damit eine Umgehung des nicht funktionsfähigen Ventrikels angestrebt. Allerdings wird bei der Hybrid- Technik eine andere Vorgehensweise gewählt. Im folgenden Abschnitt wird auf die in unserem Universitätsklinikum entwickelte Gießen Hybrid- Strategie eingegangen.

Die Gießen Hybrid- Operation beginnt im ersten Schritt mit der interventionellen Stenteinlage in den Ductus arteriosus. Anschließend wird nach 1-3 Tagen ein bilaterales pulmonalarterielles Banding vorgenommen (bPAB). Hierbei soll durch Drosselung des Blutvolumens in der Arteria pulmonalis einer Überflutung der Pulmonalstrombahn entgegenwirkt werden. Das Banding wird im zweiten Schritt der Operation wieder entfernt.

Die aortale Rekonstruktion, die bei Norwood bereits im ersten Schritt erfolgt, wird gemeinsam mit der bidirektionalen cavopulmonalen Konnektion erst 3-6 Monate nach dem ersten Eingriff durchgeführt. (Akintuerk 2002) Ein Einsatz der Herz- Lungen- Maschine ist so im Regelfall nur noch einmalig nötig. Von Vorteil wird außerdem angesehen, dass die Patienten bei der Aortenrekonstruktion bereits ein höheres Alter und Gewicht erreicht haben. (Akintuerk et al. 2002) Nachteile ergeben sich durch die oftmals verminderte Perfusion von Koronarien und Gehirn. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich auf Stenosierungen der Aorta ascendens zurückzuführen. Bei der klassischen Operation werden diese Stenosen durch eine frühe Rekonstruktion der Aorta bereits in den ersten Lebenstagen behoben. (Akinturk et al. 2007)

In Gießen hat die Hybrid- Methode die Norwood- Operation als Standard bei hypoplastischem Linksherz bereits abgelöst. Besonders bei High- risk Patienten wird, durch bislang vielversprechende Überlebensraten, eine Verbesserung des Outcomes erwartet. (Akinturk et al. 2007) Bis 2015 wurden in Gießen circa 150 Patienten nach der Hybridmethode operiert. Das 15 Jahre- Überleben nach Stage I wird mit 77% angegeben. (Schrantz et al. 2015) Ein Geburtsgewicht von unter 2,5 kg scheint dabei keinen Einfluss auf das Überleben zu haben.

1.3.3 Transplantation

Bis zur Einführung der Fontan- Prozedur galt eine Herztransplantation als einziges erfolgversprechendes operatives Verfahren bei univentrikulärem Herzen. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit an Spenderorganen konnten bei Weitem nicht alle Betroffenen zeitgerecht behandelt werden. Die Fontan- Operation ermöglicht heute dagegen dem Großteil der Patienten eine suffiziente Kreislaufsituation, sodass eine primäre Transplantation -ohne vorangehende Fontan- Operation- seltener geworden ist. Trotzdem gibt es Patienten, für die eine Herztransplantation nach wie vor ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie bleibt. Dabei kann eine Transplantation sowohl vor, während als auch nach der Fontan- Prozedur durchgeführt werden.

Ob eine Transplantation zu besseren Ergebnissen führt, wenn sie vor oder nach Fontan- Komplettierung durchgeführt wird, konnte noch nicht geklärt werden. (Kovach et al. 2012)

In Zukunft wird mit einem Anstieg der für eine Transplantation gelisteten Patienten gerechnet. Eine stetige Zunahme an Fontan- operierten wird wahrscheinlich auch mehr Patienten mit Failing Fontan- Situation mit sich bringen. Dadurch wiederum wird die Notwendigkeit für eine Herztransplantation ebenfalls ansteigen. (Bernstein et al. 2006)

Zusammenfassend hat sich die Lebenserwartung in den letzten vierzig Jahren für alle Arten von univentrikulären Herzfehlern deutlich verbessern können. War die Prognose damals für manche Subtypen der Erkrankung noch infaust (Norwood et al. 1981), kann heute die Mehrzahl der Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Nicht zu unterschätzen sind jedoch nach wie vor die Komplikationen im Verlauf der Erkrankung.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Unsere retrospektive Studie untersucht das Outcome von Feten mit pränatal diagnostiziertem, funktionell univentrikulärem Herzfehler.

Zahlreiche wissenschaftliche Studien wurden bereits veröffentlicht, die die Prognose und die Lebensqualität von Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen beleuchten. (Driscoll et al. 1992; Kaulitz und Hofbeck 2005; Latal 2016; Muller et al. 2009; Peake et al. 2015; Samanek und Voriskova 1999; Sarrechia et al. 2016; Stasik et al. 2006; Kim et al. 2008; Sittiwangkul et al. 2004; Tham, Edythe B C et al. 2008) Eine

Verbesserung der Lebenserwartung ist zu verzeichnen. (Tworetzky et al. 2001; Tweddell et al. 2002; Tham, Edythe B C et al. 2008)

Die meisten Studien betrachten das Outcome für nur einzelne Unterklassen von funktionell univentrikulären Herzen wie insbesondere für das hypoplastische Linksherz.(Norwood et al. 1981)

Da funktionell univentrikuläre Herzen eine sehr heterogene Krankheitsgruppe darstellen, hat jede Art von UVH ihre eigene Anatomie und Physiologie. Deshalb werden für jede Untergruppe auch unterschiedliche Überlebensraten verzeichnet. (Samanek und Voriskova 1999; Ashburn et al. 2004; Loomba et al. 2016; Bartz et al. 2006)

Um das Outcome der verschiedenen Arten von UVH miteinander zu vergleichen, erfolgt in unserer Studie eine Gegenüberstellung von zwei Patientengruppen. Es sollen Patienten mit funktionell univentrikulär rechtem und linkem Herz verglichen werden.

Ziel ist es, Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken, die in Zukunft zu einer verbesserten Beratung der Eltern beitragen können. Neben der Auswertung des pränatalen und postnatalen Outcomes liegt der Fokus auf der Erkennung von Risikofaktoren für peripartale Mortalität.

2. Material und Methoden

Mittels Datenbankanalyse betrachteten wir Patienten mit pränatal diagnostiziertem, funktionell univentrikulärem Herzen. Die Studie wurde als retrospektive Analyse durchgeführt. Alle Daten entstammen dem Zeitraum von Januar 2008 – Juni 2015.

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die Stellung eines Ethikantrags bei der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Gießen. Eine Genehmigung liegt vor. (Aktenzeichen 142/14)

2.1 Patientenkollektiv

Unsere Studie umfasst 155 Feten, die an zwei pränatalen Standorten betreut wurden. Folgende pränatale Zentren waren an der Studie beteiligt:

- Abteilung für Pränatalmedizin der Justus- Liebig Universität Gießen
Leitung Prof. Dr. med. Roland Axt- Fliedner
in Zusammenarbeit mit dem Kinderherzzentrum Gießen
Leitung Prof. Dr. Dietmar Schranz
- Praxis Pränatal.de (Standort Köln)
Priv.-Doz. Dr.med. Rüdiger Stressig, Dr. med. Jochen Ritgen

Zur Ermittlung des Patientenkollektivs führten wir eine Datenbankabfrage an beiden Standorten durch. Die Datenbank wurde jeweils nach dem Stichwort univentrikuläres Herz durchsucht.

Wir nahmen alle Mütter mit Feten in die Studie auf, die pränatal sonographisch die Diagnose funktionell univentrikuläres Herz erhielten. Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte, wenn sich der Verdacht im Rahmen weiterer Untersuchungen nicht bestätigen ließ. Feten mit echten univentrikulären Herzen wurden ebenfalls ausgeschlossen, außerdem Patienten, die eine biventrikuläre Korrektur des Herzfehlers erhielten.

Wir verwendeten Patientendaten nur nach Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses.

2.2 Datenakquisition

Die Datensammlung zu pränatalen Parametern erfolgte aus Arztbriefen und aus ärztlichen Befunden. In Hinblick auf das Outcome der Patienten wurden Daten zur Schwangerschaftswoche bei Erstdiagnose, maternalem Alter, kardialer Diagnose, Karyotyp und eventuellem Schwangerschaftsabbruch analysiert. Außerdem wurden geburtshilfliche Daten wie Schwangerschaftswoche bei Geburt, Größe, Gewicht und APGAR- Wert betrachtet.

Die Möglichkeit zur Karyotypisierung wurde allen werdenden Müttern in beiden pränatalen Zentren angeboten.

Echokardiographische Aufzeichnungen reevaluierten wir unter anderem mit Blick auf die kardiale Diagnose und dem Vorliegen einer Endokardfibroelastose (EFE). Weiterhin verwendeten wir sonographische Aufzeichnungen wie Videoloops oder abgespeicherte Bilder zur Feststellung extrakardialer Fehlbildungen oder eines Hydrops fetalis.

Die sonographischen Untersuchungen wurden mit Siemens Antares (Erlangen), Philips IU 22 (Solingen), Toshiba Aplio XG und Toshiba Aplio 500 (Neuss) durchgeführt.

Die postnatalen Parameter entstammen Arztbriefen, bei MRT- oder Herzkatheteruntersuchungen auch dem ärztlichen Befund. Daten zu Operationen wurden den Op- Berichten entnommen. Sofern histologische Befunde aus Autopsieberichten vorhanden waren, setzten wir diese zur abschließenden Diagnosestellung und zur Feststellung der Todesursache ein.

Postnatale Parameter wie Op- Verfahren, Zeitpunkt der Operation, Transplantationsbedürftigkeit oder Compassionate Care sowie die notfallmäßige Behandlungsbedürftigkeit in den ersten 48 Stunden wurden analysiert.

Für das Outcome ermittelten wir das 30- Tage Überleben nach der Geburt.

Die Daten entstammen dem Zeitraum von Januar 2008 – Juni 2015.

2.3 Statistische Analyse

Eine Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS- 21 von IBM (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die deskriptiven Daten stellten wir als Mittelwert, Median,

Standardabweichung, Minimal- oder Maximalwerte dar. Weiterhin wurde die absolute und relative Häufigkeit (in Prozent) berechnet. Vergleiche zwischen Gruppen zogen wir Mithilfe des exakten Chi- Quadrat- Tests oder T- Tests. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Nicht signifikante Ergebnisse wurden mit n.s (nicht signifikant) gekennzeichnet.

2.4 Klassifizierung

Eine Zuteilung der Patienten in verschiedene Gruppen erfolgte analog zu Anderson et al. (Anderson und Cook 2004b)

Wir unterteilten das Patientenkollektiv hierfür in zwei Gruppen. Dabei klassifizierten wir die Patienten je nach Art des Herzfehlers unter:

- Dominant linker Ventrikel (LV) bei Patienten mit einem linksdominanten univentrikulären Herzfehler aufgrund rechtsventrikulärer Hypoplasie
- Dominant rechter Ventrikel (RV) bei Patienten mit einem rechtsdominanten univentrikulären Herzfehler aufgrund linksventrikulärer Hypoplasie

Zu beiden Gruppen wurden jeweils weitere Untergruppen erstellt: Bei dominant LV unterschieden wir zwischen Trikuspidalatresie, Double inlet left ventricle, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, unbalanciertem atrioventrikulären Septumdefekt und Heterotaxie.

Dominante RV wurden unterteilt in: Klassisches hypoplastisches Linksherzsyndrom, High risk hypoplastisches Linksherzsyndrom, hypoplastischer Linksherzkomplex, Double inlet right ventricle, unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, Heterotaxie sowie Andere.

Unter dem Begriff *Andere* wurden Patienten mit komplexen Herzfehlern zusammengefasst, die sich keiner der anderen oben genannten Gruppe zuordnen ließen.

Zur Gruppe der High risk HLHS Patienten wurden Feten mit HLHS und intaktem Septum interatriale, oder restriktivem Foramen ovale gezählt.

3. Ergebnisse

In die Studie aufgenommen wurden 155 Patienten mit pränatal diagnostiziertem, funktionell univentrikulärem Herzen. Alle Patienten wurden zwischen Januar 2008 – Juni 2015 an einem der beiden Zentren vorgestellt.

3.1 Diagnose

Die Einteilung der Diagnosen erfolgte je nach Dominanz des linken oder rechten Ventrikels. Es wurde jeweils nur die abschließende Diagnose verwendet.

52 Patienten (33,5%) wiesen einen dominanten linken Ventrikel auf, 103 Patienten (66,5%) einen dominanten rechten Ventrikel. (Tab. 1)

Unter allen Patienten mit dominantem LV wurde am häufigsten die Diagnose DILV gestellt. Wir verzeichneten 24 Fälle (46,2%). Beim dominanten RV wiesen mit 63 Patienten (61,1%) die meisten Studienteilnehmer ein HLHS auf.

Tabelle 1: Kardiale Diagnose und Ventrikeldominanz bei 155 Feten mit funktionell univentrikulären Herzen

Dominanter linker Ventrikel		Dominanter rechter Ventrikel	
DILV	24 (46.1%)	DIRV	2 (1,9%)
Heterotaxie	2 (3,8%)	Heterotaxie	11 (10,7%)
Unb AVSD	3 (5,8%)	Unb AVSD	13 (12,6%)
PAIVS	6 (11,5%)	HLHS	63 (61,2%)
		Davon High Risk	17 (26,9%)
TA	17 (32,7%)	HLHC	9 (8,7%)
		Andere	5 (4,9%)
Gesamt	52 (33,5%)	Gesamt	103 (66,5%)

Zur Klassifikation der Patienten mit dominantem RV sind folgende Anmerkungen zu machen:

5 Patienten mit dominantem RV (4,9%) konnten keiner eindeutigen Unterklasse zugeordnet werden. Sie wiesen einen kombinierten Herzfehler auf und wurden unter Andere klassifiziert. Bei vier dieser Patienten wurde ein Double outlet right ventricle mit hypoplastischem linken Ventrikel diagnostiziert. Bei einem Patienten wurde die Kombination Mitralatresie mit Pulmonalstenose festgestellt.

Bei den 63 Patienten mit HLHS stellten wir in 17 Fällen (26,9%) ein intaktes Septum interatriale oder restriktives Foramen ovale fest. Die Patienten wurden als High- risk HLHS eingestuft und gesondert betrachtet. Sie entsprechen einem Anteil von 17% aller Patienten mit dominantem linkem Ventrikel.

3.2 Pränatale Ergebnisse

Bei 9 Patienten mussten wir pränatal ein Loss to follow up feststellen. Zwei der 9 Patienten mit loss to follow up besitzen einen dominanten LV, sieben Patienten einen dominanten RV.

3.2.1 Maternales Alter

Das mittlere maternale Alter bei Diagnosestellung betrug 31,5 Jahre. Die Altersspanne lag bei 17- 46 Jahren. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem maternalen Alter bei dominantem linkem oder rechtem Ventrikel konnte nicht aufgezeigt werden.

3.2.2 Diagnosezeitpunkt

Die Diagnose eines univentrikulären Herzens wurde im Mittel in der 23,8. Schwangerschaftswoche gestellt. Bei Patienten mit dominanten rechten Ventrikeln in der 24,0. Woche, bei dominanten linken Ventrikeln bereits in der 23,7. Woche. Die Spannweite betrug 11,7- 39,3 Wochen. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

3.2.3 Nackentransparenz

In 18 Fällen lagen Ergebnisse der Nackentransparenzuntersuchung (NT) vor. Bei 8 Feten (44,4%) wurde eine NT über der 95. Perzentile gemessen. 6 Feten wiesen einen dominanten RV auf, 2 Feten einen dominanten LV.

3.2.4 Chromosomale Anomalien

Eine Bestimmung des Karyotyps erfolgte bei 70 der 155 Patienten (45,2%). In 13 Fällen (18,5%) wurde eine chromosomale Anomalie festgestellt. 10 der 13 Patienten (76,9%) wiesen einen dominanten rechten Ventrikel auf, drei Patienten (23,1%) einen dominanten LV. (Tab. 2)

Die Karyotypisierung erfolgte in 12 der 13 Fälle mit chromosomaler Anomalie pränatal. Viermal wurde dabei die Diagnose eines Turner- Syndroms gestellt. Alle Patienten mit Turner- Syndrom besitzen einen dominanten RV. Eine Trisomie 18 wurde dreimal diagnostiziert, zweimal bei Patienten mit dominantem RV, einmal bei dominantem LV. Zwei Feten wiesen eine Trisomie 21 auf. Darunter jeweils ein Patient mit dominantem linkem- und dominantem rechtem Ventrikel. Weiterhin wurde einmal die Diagnose partielle Monosomie q und partielle Trisomie 1 q41 (der (10) t(1;10) (q41;q26,3)dn bei dominantem LV gestellt. Ein Patient mit dominant RV wies eine Elongation des langen Arms von Chromosom 21 auf, ein anderer Patient eine perizentrische Inversion des Chromosoms 9, welche jedoch ohne klinische Signifikanz ist (ebenfalls bei dominant RV).

Bei einem Säugling wurde durch postnatale Karyotypisierung die Diagnose Trisomie 21 gestellt. Er besitzt einen dominanten RV.

Von den 13 Patienten mit auffälligem Karyotyp überlebten 7 Säuglinge die ersten 30 Tage postnatal. Bei einem Neugeborenen mit Trisomie 18 entschieden sich die Eltern für eine Compassionate Care Behandlung. Das Kind verstarb einen Tag postpartum. Ein Abbruch der Schwangerschaft wurde in 5 Fällen (38,5%) mit chromosomaler Anomalie durchgeführt.

3.2.5 Extrakardiale Fehlbildungen

Fehlbildungen extrakardialer Organe beobachteten wir bei 9,7% (15/155) aller Patienten. Neben singulären Umbilicalarterien traten unter anderem Fehlbildungen des zentralen Nervensystems wie Mikrocephalie oder Pachygyrie auf, außerdem Malformationen des Skeletts und syndromale Erkrankungen. (Tab. 2) Ein Hydrops fetalis wurde bei zwei Feten mit dominantem linken Ventrikel beobachtet.

5 Patienten mit extrakardialen Fehlbildungen sind der Gruppe mit dominantem LV zuzuordnen, 10 Patienten der Gruppe mit dominantem RV.

Tabelle 2: Extrakardiale Malformation, Karyotyp und Outcome bei 155 Feten mit pränatal diagnostizierten funktionell univentrikulären Herzen

Extrakardiale Malformation	Karyotyp	Ventrikel Dominanz	Diagnose	Outcome
Partielle Agenesie des Corpus Callosum, Mikrocephalie, Dysplastische Ohren	normal (46, XX)	RV	HLHS	überlebt
Prune- belly -Syndrom (Kryptorchismus, Doppelnieren rechts, Zwerchfellhochstand)	normal (46, XY)	RV	Unb. AVSD	überlebt
Hydrocephalus nonresorptivus	normal (46, XX)	RV	HLHC	überlebt
Hiatushernie, Mikrocephalie	-	RV	DORV mit hypopl. LV	überlebt
Hypospadie	-	RV	Heterotaxie	überlebt
CHARGE-Syndrom (Choanalstenose rechts, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Mikrocephalie)	normal (46, XX)	RV	Unb. AVSD	überlebt
Singuläre Umbilicalarterie	-	RV	HLHS	Abbruch

Microphthalmie rechts	normal (46, XY)	RV	HLHS	Abbruch
Mikrozephalie	normal (46 XX)	RV	HLHS	Abbruch
Substernale Mikrozephalie	Zyste, 46, XX	LV	TA	überlebt
Hypospadie	46, XY	LV	TA	überlebt
Synechie DII + III	-	LV	TA	überlebt
-	Turner	RV	HLHS	Abbruch
Doppelnieren Singuläre Umbilicalarterie	links, Turner	RV	HLHS	Abbruch
-	Turner	RV	HLHS	Abbruch
-	Turner	RV	HLHS	überlebt
-	Trisomie 21	RV	Unb.AVSD	überlebt
-	Trisomie 21 Postpartum diagnostiziert	RV	Unb.AVSD	überlebt
-	Trisomie 18	RV	DORV mit hypopl.LV	Abbruch
-	Trisomie 18	RV	HLHS	Abbruch
-	Perizentrische Inversion Chromosom 9	RV	HLHS	überlebt
-	Elongation langer Arm Chromo- som 21	RV	HLHS	überlebt
-	Trisomie 21	LV	Unb. AVSD	überlebt

Hydronephrose, Makrocephalie, Pachygyrie, Cerebellumhypoplasie, V.a.Schwerhörigkeit, Muskuläre Hypotonie	Partiale Trisomie 1 q41	LV	PAIVS	überlebt
Brachycephalus, Pes equinovarus	Trisomie 18	LV	DILV	Verstorben 1 d pp Comp. Care

3.2.6 Intrakardiale Fehlbildung: Endokardfibroelastose

Die Diagnose EFE wurde bei 14 Patienten mit dominantem RV gestellt (13,6%), bei Patienten mit dominantem LV hingegen nur einmal (1,9%). Die Unterschiede sind statistisch signifikant ($p=0,02$). Die Mehrzahl der Patienten entstammt der Gruppe mit HLHS.

3.2.7 Schwangerschaftsabbruch

In 18 Fällen (12,3%) wurde die Schwangerschaft vorzeitig abgebrochen (Tab. 3).

5 Abbrüche erfolgten bei Feten mit dominanten linken Ventrikeln. Von diesen Feten wiesen drei ein DILV auf, zwei der drei Patienten zusätzlich einen Hydrops fetalis. Bei einem Fetus mit Schwangerschaftsabbruch bei dominantem linken Ventrikel wurde eine PAIVS mit massiver Kardiomegalie diagnostiziert, bei einem weiteren Patient ein unbalancierter AVSD mit Double outlet left ventricle.

13 Abbrüche wurden bei Feten mit dominantem rechtem Ventrikel verzeichnet. Darunter sind 12 Feten mit HLHS. Vier davon wiesen eine Chromosomenanomalie auf. Es wurden zwei Trisomie 18, sowie dreimal ein Turner- Syndrom diagnostiziert. Außerdem wurde zweimal eine Fehlbildung bei normalem Karyotyp ermittelt. Es handelte sich um Microcephalie und Microphthalmie. Ein Schwangerschaftsabbruch wurde bei einer dichorialen diamnialen Geminigravidität durchgeführt. Es erfolgte ein selektiver Fetozid bei dem Feten mit HLHS.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche bei dominantem LV und dominantem RV konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 3: Kardiale Diagnose und extrakardiale Fehlbildungen bei 18 Feten mit Schwangerschaftsabbruch

Patient	Dominanter Ventrikel	Diagnose	Extrakardiale Malformation	Karyotyp	Hydrops
1	LV	DILV	-	unbekannt	ja
2	LV	DILV	-	unbekannt	ja
3	LV	DILV	-	46, XY	-
4	LV	Unb. AVSD	-	46, XY	-
5	LV	PAIVS	-	unbekannt	-
6	RV	HLHS	-	46, XX	-
7	RV	HLHS	-	46, XX	-
8	RV	HLHS	Mikrocephalie	46, XX	-
9	RV	HLHS	Profil	47 + 18	-
10	RV	HLHS	-	45, X0	-
11	RV	HLHS	Singuläre Umbilicalarterie	unbekannt	-
12	RV	HLHS	Mikrophthalmie	46, XY	-
13	RV	HLHS	-	unbekannt	-
14	RV	HLHS	-	45, X0	-
15	RV	HLHS	-	46, XY	-
16	RV	HLHS	Singuläre Umbilicalarterie, Doppelniere links	45, X0	-
17	RV	HLHS Geminus	2. -	unbekannt	-
18	RV	Andere (DORV hypopl.LV)	- mit	47 XY + 18	-

3.3 Geburtsparameter

128 Feten wurden lebend geboren. Dies entspricht 82,6% der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Die mittlere Schwangerschaftswoche bei Geburt betrug 38,1 Wochen (Range 23- 42,9 Wochen).

Wir betrachteten den Geburtsmodus bei 45 Entbindungen von Patienten mit dominanten linken Ventrikeln. In 21 Fällen wurde eine spontane Entbindung durchgeführt, in 15 Fällen erfolgte eine Sectio Caesarea. Bei 9 Feten ist keine Information über den Geburtsmodus vorhanden.

Von allen lebendgeborenen Patienten mit dominanten rechten Ventrikeln wurden 35 Patienten mittels Sectio caesarea entbunden, 33 Patienten spontan. In 19 Fällen konnte der Geburtsmodus nicht ermittelt werden. Insgesamt wurden 87 Entbindungen bei dominantem rechtem Ventrikel durchgeführt.

Bei 17 Schwangerschaften erfolgte die Entbindung vor der 37+0. Schwangerschaftswoche. Der Anteil beträgt 13,2% aller Entbindungen. In 5 Fällen (3,9%) wurde der Säugling bereits vor der 34+0. Schwangerschaftswoche geboren. Die in unserer Studie früheste Entbindung fand in der 23+0. Schwangerschaftswoche bei einem Säugling mit unbalanciertem AVSD bei dominantem rechtem Ventrikel statt. Zusätzlich bestand eine Trisomie 21. Das Geburtsgewicht betrug 552 Gramm.

Das mittlere Geburtsgewicht aller Patienten lag bei 2947 Gramm. Die Spannweite betrug 552- 4420 Gramm. Signifikante Unterschiede lagen nicht vor, genauso wenig beim PH- Wert oder APGAR Score.

Bei 18 der 128 Lebendgeborenen (14%) wurde nach der Geburt die Diagnose Small for Gestational Age festgestellt.

Tabelle 4: Perinatale Daten bei Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen

	Dom LV n=52	Dom RV n=103	Gesamt n=155	p
Mittleres maternales Alter (Jahre)	32.0 (20-43)	31.2 (17-46)	31.5 (17-46)	n.s.
Zeitpunkt Diagnose (Wochen)	23.7 (12.3-39.3)	24.0 (11.7-36.7)	23.8 (11.7-39.3)	n.s.
abnormaler Karyotyp (71 bekannte Karyotypen, 70/71 pränatal bekannt)	3/70=4.3%	9/70=12.9% +1 postpartum	12/70=17.1% 13/71=18.3%	n.s. n.s.
Extrakardiale Malformation	5=9.6%	10=9.7%	15=9.7%	n.s.
EFE	1=1.9%	14=13.6%	15=9.7%	0.02
SS- Abbruch	5=9.6%	13=12.6%	18=11.6%	n.s.
Geburtsgewicht (g)	2947 (552-4430)	3056 (565-4230)	3017 (552-4420)	n.s.
SS- Woche bei Entbindung (Wo)	37.7 (23.0-42.9)	38.3 (28.7-41.3)	38.1 (23.0-42.9)	n.s.
Geburt < 37 Wochen	4/45 Neugeborenen (8.9%)	13/83 Neugeborenen (15.7%)	17/128 Neugeborenen (13.2%)	n.s.
Geburt < 34 Wochen	3/45 Neugeborenen (6.7%)	2/83 Neugeborenen (2.4%)	5/128 Neugeborenen (3.9%)	n.s.
SGA	5/45 Neugeborenen (11.1%)	13/83 Neugeborenen (15.7%)	18/128 Neugeborenen (14.0%)	n.s.

pH art.	7.32 (6.90-7.46)	7.30 (6.89-7.47)	7.30 (6.89-7.47)	n.s.
APGAR 1 min	8	8	8	n.s.
APGAR 5 min	8	9	9	n.s.
APGAR 10 min	9	9	9	n.s.
Sectio Caesarea (%)	41.7%	51.5%	48.1%	n.s.

3.4 Postnatale Ergebnisse

3.4.1 Überblick Outcome

Von 155 Feten wurden 128 lebend geboren. Dies entspricht 82,6% aller Studienteilnehmer. 18 Mütter entschieden sich zu einem Abbruch der Schwangerschaft. Bei den übrigen 19 Patienten konnte keine Information über das Outcome ermittelt werden. Bei 9 der 19 Fälle kam es bereits pränatal zu einem Loss to follow up, bei 10 Patienten postnatal (davon 8 Patienten mit dominant RV und 2 Patienten mit dominant LV). In Bezug auf das postnatale Outcome werden deshalb im folgenden Abschnitt die 128 lebendgeborenen Patienten betrachtet. (Abb.3)

Abbildung 3: Outcome von 155 Feten mit UVH

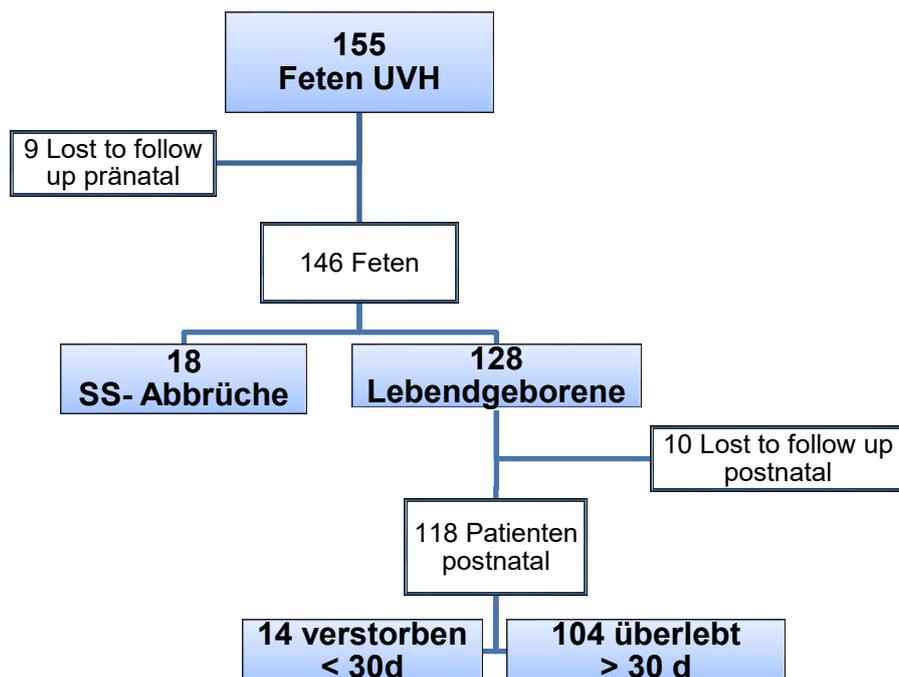
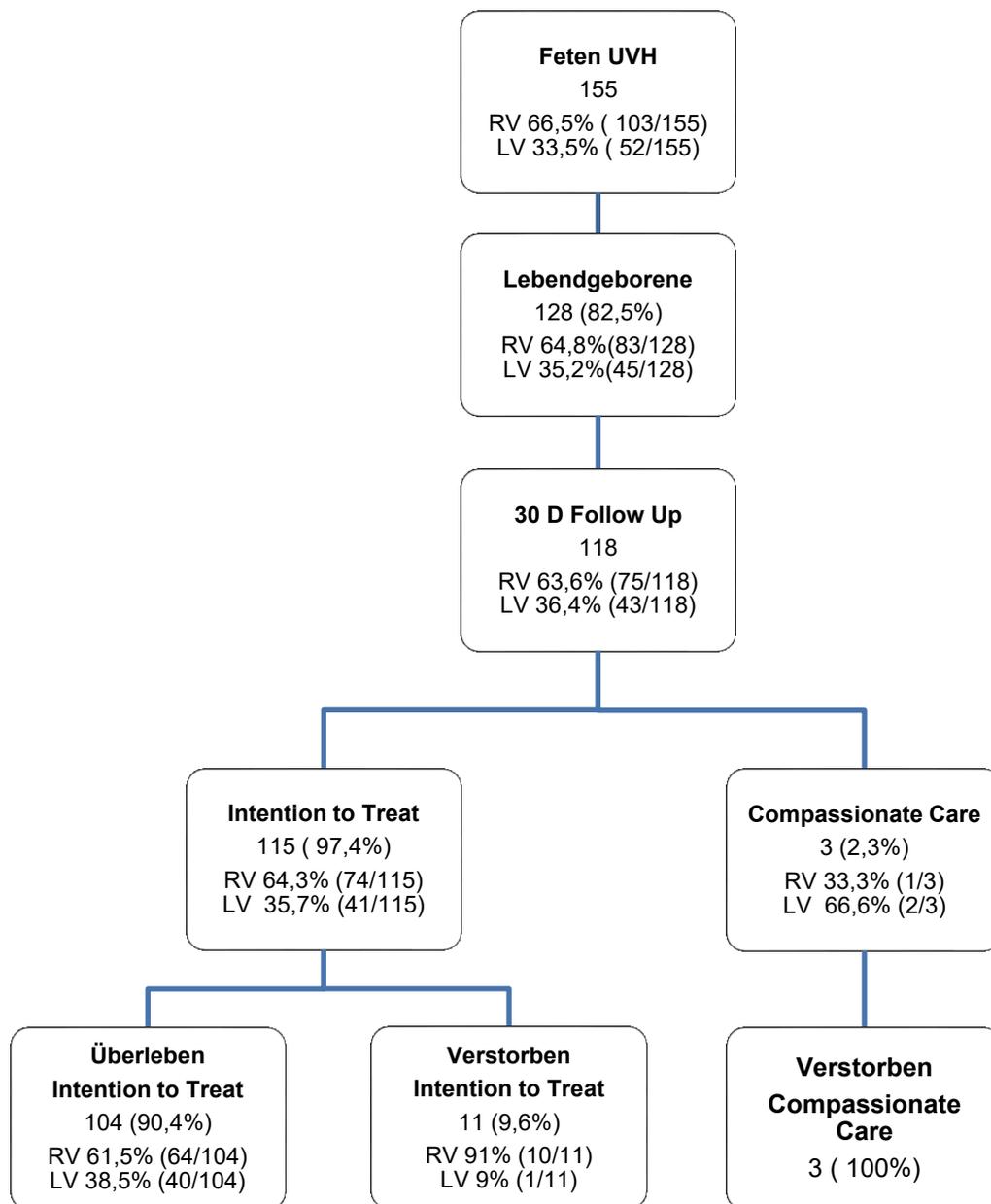


Abbildung 4: Outcome von 155 Feten in Abhängigkeit von der Ventrikeldominanz



3.4.2 Überleben

Wir ermittelten als Parameter für das Outcome die 30- Tage Überlebensrate der Patienten. Die Gesamtüberlebensrate aller Studienteilnehmer betrug 67,1%. Von allen Patienten mit dominantem RV überlebten 86,5% die ersten 30 Tage postpartum, dagegen 97,6% der Patienten mit dominantem LV.

Von den 128 lebend geborenen Patienten überlebten 104 die ersten 30 Tage, 14 Patienten verstarben, 10 Patienten konnten nicht weiter verfolgt werden. Eine statistische Signifikanz konnte nicht abgeleitet werden.

3.4.3 Compassionate Care

Bei drei Neugeborenen entschieden sich die Eltern für eine Compassionate Care-Behandlung nach der Geburt (2,5%). Zwei der drei Säuglinge besitzen einen dominanten LV. Bei Säugling I wurde ein DILV und Trisomie 18 diagnostiziert, bei Säugling II eine Heterotaxie. Säugling III unter Compassionate Care Behandlung besaß einen dominanten RV bei HLHS. Alle drei Säuglinge verstarben innerhalb von 7 Tagen nach der Geburt.

3.4.4 Intention to Treat

Bei 115 Patienten erfolgte die Behandlung auf der Basis von Intention to treat. Dies entspricht 74,2% aller Studienteilnehmer und 89,8% der lebendgeborenen Patienten.

In der Intention to Treat Gruppe überlebten 104 der 115 Patienten (90,4%) die ersten 30 Tage postpartum. Patienten mit dominantem LV erreichten mit 97,6% (40/41) eine höhere Überlebensrate als Patienten mit dominantem RV. Bei dominantem RV wurde ein Überleben von 86,5% (64/74) ermittelt.

Die signifikant schlechteste 30- Tage Überlebensrate mit 76,5% besaßen Neugeborene mit High- risk HLHS.

Tabelle 5: Postnatales Outcome bei 115 Feten mit Intention to Treat

Postnatales Outcome	Dom LV n=41	Dom RV n=74	Gesamt n=115	P
Intervention <48 h postpartum	3 (7.3%)	19 (25.6%) (10/17 High-risk HLHS)	22 (19.1%)	0.02
notfallmäßige Intervention <48 h postpartum	3 (7.3%)	16 (21.6%) (10/17 High-risk HLHS)	19 (16.5%)	n.s.
Reanimation	0	3 (4%) (2/17 High-risk HLHS)	3 (2.6%)	n.s.
HTX gelistet	1 (2.4%)	7 (9.5%) (3/17 High-risk HLHS)	8 (7.0%)	n.s.
Verstorben < 30d	1 (2.4%)	10 (13.5%) (4/17 High-risk HLHS)	11 (9.6%)	n.s. (0,02)
30d Überleben	40 (97.6%)	64 (86.5%) (13/17 High-risk HLHS)	104 (90.5%)	n.s. (0.02)

11 Patienten verstarben binnen 30 Tage nach der Geburt. Darunter sind 10 Patienten mit dominantem RV (13,5%, 10/74) und ein Patient mit dominantem LV (2,4%, 1/41).

Von den 115 Neugeborenen mit Intention to Treat- Vorgehen verstarben vier Säuglinge (3,5%) bereits vor der geplanten Operation an kardiopulmonalem Versagen. (Tab. 6) Drei der Säuglinge mit der Diagnose dominant RV und ein Patient mit dominantem LV. Patient I verstarb aufgrund einer schweren pulmonalen Hypoplasie bei PAIVS. Patient II besaß ein high- risk HLHS. Trotz notfallmäßig durchgeführtem Rashkind- Manöver verstarb er an schwerer Hypoxie und Azidose. Patient III besaß ebenfalls ein High risk HLHS. Er wurde aufgrund schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion für eine Herztransplantation gelistet und verstarb an kardiopulmonalem Versagen. Patient IV wies einen unbalancierten AVSD auf. Als Todesursache wurde respiratorisches Versagen bei Aspirationspneumonie festgestellt.

Sieben Säuglinge (6,3%) verstarben nach einer Operation oder einem interventionellen Eingriff. (Tab. 6)

Die Mortalität nach der Gießen- Hybrid Stage I Operation beträgt dabei 0,9% (1/111). Der nach Gießen- Hybrid Stage I verstorbene Säugling erlitt postoperativ ein kardiorespiratorischem Versagen bei Arrhythmien.

Für die Stufe I der Norwood- Palliation beträgt die Mortalität 2,7% (3/111). Nach Stufe I der Norwood – Palliation verstarb Säugling I an kardiopulmonalem Versagen bei HLHS. Säugling II besaß ein high risk HLHS mit Pulmonalvenenstenose. und Cor Triatriatum. Säugling III wies eine Heterotaxie mit totaler Lungenvenenfehlmündung auf. Er verstarb nach Anlage eines modifizierten Blalock- Taussig- Shunts und Korrektur der Lungenvenenfehlmündung.

Tabelle 6: 11 Todesfälle innerhalb 30 Tage postpartum bei 115 Neugeborenen mit Intention to Treat

Kardiale Diagnose	Dominanz	Intervention < 48 h	Tod (Tage pp)	Op- Verfahren	Todesursache
High-risk HLHS, Cor triatriatum, Pulmvenen stenose	RV	Rashkind BPAB	1	BPAB intraop. verstorben	AV-Block III° Kardiopulmonales Versagen bei schmaler Aorta ascendens
High-risk HLHS	RV	Rashkind	1	Vor Op verstorben	Azidose, Reanimation nach Rashkind, Kardiopulmonales Versagen, Pulm.Hypertonie
High-risk HLHS	RV	Stent V. verticalis, notfallmäßige Atrioseptomie	14	Norwood, BT-Shunt	Low cardiac output- Syndrom, SIRS Nierenversagen, Reanimation

High-risk HLHS	RV	-	11	Vor Op verstorben	Norwood und GH nicht möglich, schmale Aorta ascendens, HTX gelistet, AV- Block II°, Kardiopulmonales Versagen, Azidose, Nierenversagen
HLHS	RV	-	10	GH	Postop. Kardiopulmonales Versagen, Arrythmie, Frühgeburtlichkeit, 1200 g GG
HLHS	RV	-	5	Norwood	Reanimation, Kardiopulmonales Versagen nach Norwood Stage I, kein GH möglich wegen zu schmaler Aorta ascendens
HLHS mit PS	RV	-	4	HTX gelistet als primäre Op, BPAB als Bridging bis HTX	Kardiopulmonales Versagen
Heterotaxie	RV	Stent verticalis	V. 25	Norwood, Korrektur TAPVR	Postop Herzversagen, Systemisches Capillary leak Syndrom, Nierenversagen

Heterotaxie	RV	-	28	Korrektur TAPVR, modifizierter BT- Shunt	Kardiopulmonales Versagen
Unb. AVSD	RV	-	3	Vor Op verstorben	Respiratorisches Versagen nach Aspiration, Pneumonie
PAIVS	LV	-	1	Vor Op verstorben	Kardiopulmonales Versagen, Azidose, Intervention nicht möglich wegen sehr kleiner PA

3.4.5 Operations- und Interventionsverfahren

Bei insgesamt acht Patienten erfolgte die Listung für eine Herztransplantation (7,0%, 8/115). Bei zwei Neugeborenen mit HLHS wurde die Transplantation als primäre Operation angestrebt. Bei einem der beiden Säuglinge wurde eine BPAP als Überbrückung bis zur Transplantation durchgeführt.

Bei den Patienten mit Intention to treat Vorgehen und dominant rechten Ventrikeln wurde in 50 Fällen eine Gießen Hybrid Stage I Therapie durchgeführt. Bei 11 Patienten erfolgte die Stufe I der Norwood- Palliation. Es wurde jeweils entweder ein Sano- Shunt oder ein BT- Shunt als erster Eingriff vorgenommen. Bei 3 Patienten konnte die Art des ersten Eingriffs nicht mehr festgestellt werden.

Patienten mit dominant LV unterliefen folgenden initialen Eingriffen: In 14 Fällen wurde ein modifizierter BT- Shunt angelegt, in 6 Fällen ein zentraler AP- Shunt. Eine Gießen Hybrid Stage I Prozedur wurde in 9 Fällen durchgeführt, einmal erfolgte ein Stenting des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Bei einem Patient lagen keine Informationen über den ersten erfolgten Eingriff vor.

Die Analyse der notfallmäßigen Behandlungsbedürftigkeit in den ersten 48 Stunden nach Geburt zeigte folgende Unterschiede: Insgesamt 19 Patienten (16,5%) mussten sich einer frühen Intervention unterziehen. Bei Neugeborenen mit dominantem RV lag die Rate an Interventionen höher als bei Patienten mit dominantem LV (21,6% vs. 7,3%). Die Unterschiede erreichten aber keine Signifikanz ($p=0,07$). Drei der Interventionen in den ersten 48 Stunden waren geplante Eingriffe, 16 wurden notfallmäßig durchgeführt. 10 der 19 Patienten besaßen ein High risk HLHS.

Tabelle 7: Interventionen und Outcome bei Neugeborenen mit High-risk HLHS

High-risk HLHS	Karyotyp	Outcome	Intervention < 48 h pp	Op- Verfahren
MA/AA	Elongation langer Arm Chromosom 21	überlebt	-	GH
MA/AA	-	überlebt	Rashkind, BPAB	GH
MA/AA	-	überlebt	Rashkind	GH
MA/AA	46, XY	überlebt	-	GH
MA/AS/ VSD	-	überlebt	BPAB	GH
MS/AA	46, XX	überlebt	-	GH
MS/AA	46, XY	überlebt	Rashkind	GH, HTX gelistet
MS/AA	-	überlebt	Rashkind, PDA-Stents, BPAB	GH
MS/AA	-	überlebt	Rashkind, PDA- Stent, BPAB	GH
MS/AA	45, X0	überlebt	BPAB	GH
MS/AS	-	überlebt	-	GH
HLHS	46, XY	überlebt	-	Norwood

HLHS	-	überlebt	-	GH, HTX gelistet
MA/AA, Cor triatrium, Pulmonal- venen- stenose	-	verstorben 1 d pp	Rashkind, BPAB	BPAB
MA/AA	-	verstorben 14 d pp	Stent V. Verticalis intraop. Reanimation Atrioseptektomie	Norwood, BT-Shunt
MS/AA	46, XY	verstorben 11 d pp	-	Norwood nicht möglich, HTX gelistet
HLHS	-	verstorben 1 d pp	Rashkind, Reanimation	-

4. Diskussion

Unsere Studie stellt einen Vergleich von Patienten mit pränatal diagnostiziertem UVH dar. Die Einteilung in Patientengruppen erfolgte abhängig von der Ventrikeldominanz.

Zwischen beiden Patientengruppen konnten beim postnatalen Outcome Unterschiede festgestellt werden, das Überleben in der Hospitalisierungszeit wurde durch die Ventrikeldominanz jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Betrachtet man das Outcome der Feten, so lag die Rate der Lebendgeborenen aus unserer Studiengruppe bei 82,6%. Die Überlebensrate für die ersten 30 postnatalen Tage betrug insgesamt 67,1%, in der Intention to Treat Gruppe 90,4%.

Für die Neonatalperiode wiesen Patienten mit dominantem LV eine höhere Überlebensrate auf als Patienten mit dominantem RV (97,6% vs. 86,5%). Nur ein Patient mit dominantem LV verstarb während den ersten 30 Tagen postpartum, aber 10 Patienten aus der Gruppe der dominanten RV.

Bei Patienten mit dominantem RV mussten außerdem vergleichsweise häufiger notfallmäßige Interventionen durchgeführt werden. Bei 13 Patienten mit dominantem RV erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Geburt eine Notfallintervention, jedoch nur bei 3 Patienten mit dominantem LV.

Die häufigen Notfallinterventionen könnten eine Ursache für das vergleichsweise schlechte Outcome der Patientengruppe mit dominanten RV sein. Ein weiterer Grund scheint in der Prognose von high risk HLHS Patienten liegen.

Patienten mit high risk HLHS verzeichneten in unserer Studie die höchste 30 Tage-Mortalität (23,5%). 4 von 11 verstorbenen Patienten aus der Intention to Treat Gruppe besaßen ein high risk HLHS. Sie werden zu den dominant RV gezählt, und beeinflussen die Gesamtprognose der Gruppe negativ.

Ein high- risk HLHS war zudem auch die häufigste Ursache für notfallmäßige Interventionen in den ersten 48 Stunden nach Geburt. Auch andere Studien brachten die Diagnose mit einer vergleichsweise schlechten Prognose in Verbindung. (Beroukhim et al. 2015; Vlahos et al. 2004)

Neben dem High risk HLHS ist auch der unbalancierte AVSD mit schlechteren Prognosen als andere univentrikuläre Herzfehler assoziiert. 2 der 11 verstorbenen Patienten besaßen einen unbalancierten AVSD. Beide gehörten zur Gruppe der

dominanten RV. Eine Ursache für die verhältnismäßig schlechte Prognose bei Patienten mit unbalanciertem AVSD sollen häufig vorkommende Begleiterscheinungen wie AV- Klappenregurgitationen und extrakardiale Anomalien sein. (Owens et al. 2009)

Unsere Ergebnisse wurden ausschließlich bei Patienten mit pränatal diagnostiziertem UVH erhoben. Welche Auswirkung der Zeitpunkt der Diagnose auf den weiteren Krankheitsverlauf hat, wird kontrovers diskutiert. Bessere Überlebensraten sind bei pränataler Diagnose eines HLHS beschrieben. (Tworetzky et al. 2001) Andere Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass für das Outcome keine Rolle spielt, ob der univentrikuläre Herzfehler prä- oder postnatal festgestellt wurde. Sowohl Hospitalisierungszeit als auch Langzeitüberlebensraten unterscheiden sich nicht signifikant. (Peake et al. 2015; Copel et al. 1997; Owens et al. 2009) Schlechtere Überlebensraten verzeichnete eine Studie von Oster et al. für pränatal entdeckte angeborene Herzfehler. Es wird davon ausgegangen, dass vor allem sehr schwere Herzfehler mit schlechten Prognosen bereits vor der Geburt erkannt werden und diese das Outcome negativ beeinflussen. (Oster et al. 2014)

Der Zeitpunkt der pränatalen Diagnosestellung unterschied sich in unserer Studie nicht zwischen beiden Gruppen. Es konnte jedoch beobachtet werden, dass die meisten Diagnosen eines UVH am Ende des zweiten Trimenons erfolgten. Das ist der Zeitraum, in dem auch das routinemäßige Basis- Screening oder das erweiterte Basisscreening mit Vierkammerblick durchgeführt werden. Zur detaillierten Diagnostik von strukturellen Anomalien des Feten hat sich das Zweittrimesterscreening in der 19.-22. Woche bereits bewährt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (www.g-ba.de)) Zu beachten ist jedoch, dass die Detektion eines angeborenen Herzfehlers stark davon abhängt, für welches Screening sich die Mutter des Feten entscheidet. Wird nur das Basisscreening durchgeführt, so werden lediglich 12% der angeborenen Herzfehler erkannt. (Lindinger et al. 2010) Mit der erweiterten Basissonographie hingegen können 85% der Herzfehler entdeckt werden. (Hartge et al. 2011)

Die Rate der Schwangerschaftsabbrüche betrug bei unseren Patientinnen 11,6%. Eine kürzlich an unserem Zentrum durchgeführte Studie zu HLHS lieferte mit 16,1% vergleichbare Abbruchraten. (Axt-Fliedner et al. 2012) Ergebnisse anderer Forschungsgruppen zeigen jedoch Abbruchraten von teilweise 30- 50%. (Marek et al. 2011; Beroukhim et al. 2015) Die tatsächliche Zahl an Schwangerschaftsabbrüchen bei UVH kann deshalb deutlich höher liegen als in unserer Studie ermittelt. Die Patientinnen unserer Studie stellen eine selektierte Gruppe dar. Sie werden meist erst aufgrund einer Verdachtsdiagnose zur weiteren Diagnostik und Therapieplanung in

unser Zentrum überwiesen. Schwangere, die sich bereits vor dem Erstkontakt mit einem pränatalen Zentrum gegen die Fortführung der Schwangerschaft entscheiden, werden von unserer Studie nicht erfasst.

Bei der Entscheidung zu einem Abbruch der Schwangerschaft scheint für die werdenden Eltern keine Rolle zu spielen, welche Ventrikeldominanz bei ihrem Feten vorliegt. Schwangerschaften mit dominantem RV und LV wurden gleich häufig abgebrochen. Zu gleichem Ergebnis kamen auch Beroukhim und Gauvreau et al. (Beroukhim et al. 2015) Auch für Feten mit einem prognostisch ungünstigen High risk HLHS konnten wir keine erhöhten Abbruchraten feststellen.

Generell gilt, dass eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft aufgrund eines univentrikulären Herzfehlers möglich ist. Die gesetzliche Regelung sieht vor, dass ein Abbruch der Schwangerschaft bei einer medizinischen Indikation zu jedem Zeitpunkt erfolgen kann, das heißt auch noch über die 23. Schwangerschaftswoche hinaus. (Strafgesetzbuch) Univentrikuläre Herzen stellen nach der 23. Woche sogar die häufigste Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar. (Garne et al. 2010) Dabei sind die Zahlen stark abhängig von der Schwere des kardialen Defekts und liegen höher bei zusätzlicher chromosomaler Anomalie.

Eine chromosomale Anomalie wiesen 8,4% Prozent der Feten unserer Studie auf, 38,5% dieser Schwangerschaften wurden abgebrochen. In einer amerikanischen Studie konnte aufgezeigt werden, dass die Entscheidung zum Abbruch einer Schwangerschaft 14- mal häufiger gefällt wird, wenn beim Feten zusätzlich zu einem angeborenen Herzfehler ein Chromosomendefekt vorliegt. (Zyblewski et al. 2009) Wir stellten einen solchen begleitenden Chromosomendefekt prozentual häufiger bei dominantem RV fest. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Resultaten der Studie von Brackley et al. (Brackley et al. 2000) Dort wurde ein Defekt bei 10-12% der Patienten festgestellt, bei Beroukhim et al. wiederum belief sich die Rate nur auf 2% der Patienten. (Beroukhim et al. 2015) In einer aktuellen Studie unseres Zentrums zu hypoplastischen Linksherzen wurde sogar bei 18,9% ein genetischer Defekt ermittelt. (Axt-Fliedner et al. 2012) Aufgrund des häufigen Zusammenhangs sollte eine Karyotypisierung allen werdenden Müttern von Patienten mit UVH angeboten werden. In unserer Studienkohorte wurde das Angebot von 45% der Mütter angenommen.

Ebenfalls besteht oft ein Zusammenhang zwischen angeborenen Herzfehlern und dem Vorliegen von extrakardialen Anomalien. (Brackley et al. 2000) Derartige Komorbiditäten wurden bei 9,7% unserer Patienten festgestellt, ohne Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Häufigkeit ist vergleichbar mit dem Ergebnis von 8,3%

in der Bostoner Studie, eine weitere Studie wies sogar einen Zusammenhang bei über 20% der Studienteilnehmer nach. (Beroukhim et al. 2015; Brackley et al. 2000)

Wir verzeichneten einen Hydrops fetalis bei 1,3% der Feten. Die Zahl ist vergleichbar mit der Rate von 2% bei Beroukhim und Gauvreau et al. (Beroukhim et al. 2015)

Unterschiedliche Inzidenzen ermittelten wir für das Vorliegen von intrakardialen Anomalien. Dabei wurden mehr intrakardiale Anomalien bei dominantem RV festgestellt. Ursächlich hierfür scheint die häufige Kombination einer EFE bei high risk HLHS sowie eine größere Anzahl von intakten oder restriktiven Foramina ovale bei dominantem RV zu sein.

Allgemein tritt eine Endokardfibroelastose gehäuft im Zusammenhang mit Obstruktionen im Bereich des linksventrikulären Ausflusstrakts auf. (Mocellin et al. 1983) In unserer Studie wurden signifikant mehr Diagnosen bei dominanten RV gestellt. Das Verhältnis von EFE bei dominantem RV zu dominantem LV betrug 14:1. EFE gilt als Risikofaktor für myokardiale Dysfunktionen und für ein schlechtes Outcome des Patienten (Lofland et al. 2001)

Durch das retrospektive Design der Studie sind Einschränkungen zu beachten. Eine Vorselektion des Patientenguts erfolgte mit der Überweisung an unser Zentrum. Die Resultate unserer Studie könnten deshalb nicht auf alle Patienten mit UVH und univentrikulärer Korrektur zutreffend sein. So wurden Schwangerschaftsabbrüche, die vor Konsultation unseres Zentrums, zum Beispiel bei niedergelassenen Gynäkologen, erfolgten, nicht in der Studie gezählt. Dadurch könnte die reelle Abbruchrate höher ausfallen als die von uns ermittelten 11,6 Prozent.

In unserer Studie wurde das Outcome der Patienten bis 30 Tage nach der Geburt verfolgt. Eine Analyse des mittleren sowie des Langzeitoutcomes wurde aufgrund unseres retrospektiven Studiendesigns nicht durchgeführt.

5. Schlussfolgerung

Beide Patientengruppen mit funktionell univentrikulären Herzen zeigten pränatal ein vergleichbares Outcome. Die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen war -verglichen mit anderen Studien- niedrig. 11,6 Prozent der Schwangerschaften wurden vorzeitig beendet.

Unterschiede konnten für das postnatale Outcome ermittelt werden. Die schlechteste Prognose aller Gruppen besaßen Patienten mit High- risk HLHS. Die Prognose bei der Diagnose eines dominanten rechten Ventrikels war allgemein schlechter als in der Gruppe mit dominantem linkem Ventrikel. Verstorbene Patienten entstammen zu 91% der Gruppe mit dominantem RV.

Das 30 Tage Überleben aller Studienteilnehmer betrug 67,1%. Für die Intention to Treat Gruppe wurden Überlebensraten von 90,4% erreicht. Nach operativen oder interventionellen Eingriffen überlebten 93,7% der Patienten. Alle nach einer Operation oder Intervention Verstorbenen besaßen einen dominanten RV.

Das Outcome verschlechtert sich, wenn begleitende Fehlbildungen oder eine chromosomale Anomalie vorliegen.

Eine Endokardfibroelastose trat signifikant häufiger bei Patienten mit dominantem RV auf, am häufigsten wurde ein Zusammenhang mit HLHS festgestellt.

Die Ergebnisse sollen eine gezieltere Beratung der Eltern hinsichtlich der Prognose ihres Kindes ermöglichen. Eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung konnte in den letzten Jahren für UVH Patienten erzielt werden. Jedoch sind einige Untergruppen, wie high risk HLHS Patienten, weiterhin mit einem vergleichsweise schlechteren Outcome als andere Gruppen verbunden.

Der weitere Verlauf der Schwangerschaft und die Therapiemöglichkeiten sollten unter Berücksichtigung der Art des UVH, der Risikofaktoren und der begleitenden Fehlbildungen besprochen werden.

Zusammenfassung

Ein univentrikuläres Herz bezeichnet einen seltenen, angeborenen Herzfehler. In pränatalen Zentren wird dieser Herzfehler zuverlässig bereits vor Geburt des Kindes entdeckt. Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich. Herz- Kreislaufversagen oder Arrhythmien stellen eine häufige Ursache von Komplikationen im Rahmen der Erkrankung dar. Mit stetigen Verbesserungen der Operationsverfahren erreicht mittlerweile die Mehrzahl der Patienten das Erwachsenenalter.

Für unsere Studie analysierten wir die pränatale Diagnose sowie das postnatale Outcome von Feten mit funktionell univentrikulären Herzen. Funktionell univentrikulär wird der Herzfehler bezeichnet, wenn bei dem betroffenen Patienten anatomisch zwei Ventrikel angelegt sind, die Pumpleistung für Pulmonal- und Systemzirkulation jedoch nur von einem Ventrikel erbracht werden kann.

Es wurden alle Patienten an zwei pränatal- diagnostischen Zentren in Deutschland betrachtet, die zwischen Januar 2008 und Juni 2015 pränatal die Diagnose eines funktionell univentrikulären Herzens erhielten.

Ausgewertet wurden neben dem Zeitpunkt der Diagnosestellung auch Geburtsparameter, assoziierte Fehlbildungen, Daten zu Operations- und Interventionsverfahren sowie das postpartale Outcome bis 30 Tage nach Geburt.

Eine Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen erfolgte je nach Dominanz des rechten oder linken Ventrikels.

Ziel der Studie war die Erfassung von Unterschieden im prä- und postnatalen Verlauf der Erkrankung je nach Ventrikeldominanz sowie die Erkennung von Risikofaktoren für perinatale Mortalität.

Summary

Univentricular heart describes a series of heart defects. Reliable prenatal detection in a center is the current standard.

Although outcome has improved over the last decade, univentricular heart continues to be a significant risk for neonatal morbidity and mortality. Complications like arrhythmia and heart failure are common. Still, the majority of patients reach adulthood with satisfying quality of life.

Our study analyses the outcome of patients with prenatally detected functional univentricular hearts (UVH). The term *functional univentricular* comprises heart defects with only one viable heart chamber.

We analysed all patients with prenatal detection of UVH, who presented between January 2008 and June 2015 at our centre in Gießen or at prenatal practice prenatal.de in Cologne.

Parameters included gestational age at diagnosis, termination of pregnancy, spontaneous stillbirth, compassionate care and time of demise. Birth parameters and data of surgery/ intervention were analyzed. Studied for outcome was the postnatal 30 day survival.

The study's purpose was to determine differences between the outcome of patients with dominant left or dominant right ventricle univentricular heart, both for prenatal and postnatal period.

The second focus was on exploring risk factors for perinatal death.

Abkürzungsverzeichnis

UVH	funktionell univentrikuläres Herz
TA	Trikuspidalatresie
PAIVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
DILV	Double inlet left ventricle
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
DIRV	Double inlet right ventricle
BT- Shunt	Blalock- Taussig- Shunt
bPAB	Bilaterales Pulmonalerteriellles Banding
EFE	Endokardfibroelastose
n.s	Nicht signifikant
LV	Linker Ventrikel
RV	Rechter Ventrikel
unb	unbalanciert
NT	Nackentransparenz
d	Tage

Literaturverzeichnis

- Abu-Harb, M.; Hey, E.; Wren, C. (1994): Death in infancy from unrecognised congenital heart disease. In: *Archives of disease in childhood* 71 (1), S. 3–7.
- Académie des sciences (1732): Histoire de l'Académie royale des sciences année 1699 [-1783], avec les mémoires de mathématique et de physique pour la même année. Tirés des registres de cette Académie. Troisième édition, revûe, corrigée & augmentée. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=e5StyGuAiZ4C>, zuletzt geprüft am 15.01.2016.
- Akintuerk, H. (2002): Stenting of the Arterial Duct and Banding of the Pulmonary Arteries. Basis for Combined Norwood Stage I and II Repair in Hypoplastic Left Heart. In: *Circulation* 105 (9), S. 1099–1103. DOI: 10.1161/hc0902.104709.
- Akintuerk, Hakan; Michel-Behnke, Ina; Valeske, Klaus; Mueller, Matthias; Thul, Josef; Bauer, Juergen et al. (2002): Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. In: *Circulation* 105 (9), S. 1099–1103.
- Akinturk, Hakan; Michel-Behnke, Ina; Valeske, Klaus; Mueller, Matthias; Thul, Josef; Bauer, Juergen et al. (2007): Hybrid transcatheter-surgical palliation: basis for univentricular or biventricular repair: the Giessen experience. In: *Pediatric cardiology* 28 (2), S. 79–87. DOI: 10.1007/s00246-006-1444-7.
- Allan, L. D.; Crawford, D. C.; Chita, S. K.; Tynan, M. J. (1986): Prenatal screening for congenital heart disease. In: *British medical journal (Clinical research ed.)* 292 (6537), S. 1717–1719.
- Anderson, Robert H.; Cook, Andrew C. (2004a): Morphology of the functionally univentricular heart. In: *CTY* 14 (S1), S. 3. DOI: 10.1017/S1047951104006237.
- Anderson, Robert H.; Cook, Andrew C. (2004b): Morphology of the functionally univentricular heart. In: *Cardiology in the young* 14 Suppl 1, S. 3–12.
- Ashburn, David A.; Blackstone, Eugene H.; Wells, Winfield J.; Jonas, Richard A.; Pigula, Frank A.; Manning, Peter B. et al. (2004): Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 127 (4), S. 1000–1008. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.057.
- Axt-Fliedner, R.; Enzensberger, C.; Fass, N.; Vogel, M.; Kawecki, A.; Weichert, J. et al. (2012): Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the

current era. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 33 (7), S. E51-6. DOI: 10.1055/s-0032-1312830.

Bartz, Peter J.; Driscoll, David J.; Dearani, Joseph A.; Puga, Francisco J.; Danielson, Gordon K.; O'Leary, Patrick W. et al. (2006): Early and late results of the modified fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (11), S. 2301–2305. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.053.

Bernstein, D.; Naftel, D.; Chin, C.; Addonizio, L. J.; Gamberg, P.; Blume, E. D. et al. (2006): Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. In: *Circulation* 114 (4), S. 273–280. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548016.

Beroukhim, R. S.; Gauvreau, K.; Benavidez, O. J.; Baird, C. W.; LaFranchi, T.; Tworetzky, W. (2015): Perinatal outcome after prenatal diagnosis of single-ventricle cardiac defects. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 45 (6), S. 657–663. DOI: 10.1002/uog.14634.

Brackley, K. J.; Kilby, M. D.; Wright, J. G.; Brawn, W. J.; Sethia, B.; Stumper, O. et al. (2000): Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. In: *Lancet (London, England)* 356 (9236), S. 1143–1147.

Bridges, N. D.; Lock, J. E.; Castaneda, A. R. (1990): Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. In: *Circulation* 82 (5), S. 1681–1689.

Bull, C. (1999): Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. In: *Lancet (London, England)* 354 (9186), S. 1242-7 ik.

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

Cook, Andrew C.; Anderson, Robert H. (2005): The functionally univentricular circulation: anatomic substrates as related to function. In: *Cardiology in the young* 15 Suppl 3, S. 7–16. DOI: 10.1017/S1047951105001563.

Copel, J. A.; Tan, A. S.; Kleinman, C. S. (1997): Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? In: *Ultrasound in obstetrics &*

gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 10 (4), S. 237–241. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1997.10040237.x.

Davies, Ryan (2015): Decision-making for surgery in the management of patients with univentricular heart. In: *Front. Pediatr.* 3. DOI: 10.3389/fped.2015.00061.

de Leval, M R; Kilner, P.; Gewillig, M.; Bull, C. (1988): Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 96 (5), S. 682–695.

de Leval, M R; McKay, R.; Jones, M.; Stark, J.; Macartney, F. J. (1981): Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 81 (1), S. 112–119.

Driscoll, D. J. (2007): Long-term results of the Fontan operation. In: *Pediatric cardiology* 28 (6), S. 438–442. DOI: 10.1007/s00246-007-9003-4.

Driscoll, D. J.; Offord, K. P.; Feldt, R. H.; Schaff, H. V.; Puga, F. J.; Danielson, G. K. (1992): Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. In: *Circulation* 85 (2), S. 469–496.

d'Udekem, Y.; Iyengar, A. J.; Cochrane, A. D.; Grigg, L. E.; Ramsay, J. M.; Wheaton, G. R. et al. (2007): The Fontan Procedure. Contemporary Techniques Have Improved Long-Term Outcomes. In: *Circulation* 116 (11_suppl), S. I-157-I-164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676445.

Eijgelaar, A.; Hess, J.; Hardjowijono, R.; Karliczek, G. F.; Rating, W.; Homan van der Heide, J N (1982): Experiences with the Fontan operation. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 30 (2), S. 63–68. DOI: 10.1055/s-2007-1022212.

Fontan, F.; Baudet, E. (1971a): Surgical repair of tricuspid atresia. In: *Thorax* 26 (3), S. 240–248. DOI: 10.1136/thx.26.3.240.

Fontan, F.; Baudet, E. (1971b): Surgical repair of tricuspid atresia. In: *Thorax* 26 (3), S. 240–248.

Friedberg, Mark K.; Silverman, Norman H.; Moon-Grady, Anita J.; Tong, Elizabeth; Nourse, Jennifer; Sorenson, Beatrice et al. (2009): Prenatal Detection of Congenital Heart Disease. In: *The Journal of Pediatrics* 155 (1), S. 26-31.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.050.

- Furck, Anke Katharina; Uebing, Anselm; Hansen, Jan Hinnerk; Scheewe, Jens; Jung, Olaf; Fischer, Gunther et al. (2010): Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139 (2), S. 359–365. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.063.
- Garne, E.; Khoshnood, B.; Loane, M.; Boyd, P. A.; Dolk, H. (2010): Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation. A European register-based study. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 117 (6), S. 660–666. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02531.x.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (www.g-ba.de): Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) 1985, zuletzt geändert 20.08.2015. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1080/Mu-RL_2015-08-20_iK-2015-11-10.pdf, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- Gesuele, Valentina; Fabi, Marianna; Bonvicini, Marco (2015): A 74-year-old unoperated univentricular heart: the oldest reported survival. In: *Cardiology in the young*, S. 1–3. DOI: 10.1017/S1047951115001973.
- Giannico, Salvatore; Hammad, Fatma; Amodeo, Antonio; Michielon, Guido; Drago, Fabrizio; Turchetta, Attilio et al. (2006): Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (10), S. 2065–2073. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.065.
- Goff, D. A.; Blume, E. D.; Gauvreau, K.; Mayer, J. E.; Lock, J. E.; Jenkins, K. J. (2000): Clinical Outcome of Fenestrated Fontan Patients After Closure. The First 10 Years. In: *Circulation* 102 (17), S. 2094–2099. DOI: 10.1161/01.CIR.102.17.2094.
- Hartge, David R.; Weichert, Jan; Krapp, Martin; Germer, Ute; Gembruch, Ulrich; Axt-Fliedner, Roland (2011): Results of early foetal echocardiography and cumulative detection rate of congenital heart disease. In: *Cardiology in the young* 21 (5), S. 505–517. DOI: 10.1017/S1047951111000345.
- Hopkins, R. A.; Armstrong, B. E.; Serwer, G. A.; Peterson, R. J.; Oldham, H N Jr (1985): Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 90 (3), S. 391–398.

- Jacobs, M. L.; Mayer, J. E. (2000): Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. In: *The Annals of thoracic surgery* 69 (4 Suppl), S. S197-204.
- Kaulitz, R.; Hofbeck, M. (2005): Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. In: *Archives of disease in childhood* 90 (7), S. 757–762. DOI: 10.1136/adc.2003.034090.
- Keeton, B. R.; Macartney, F. J.; Hunter, S.; Mortera, C.; Rees, P.; Shinebourne, E. A. et al. (1979): Univentricular heart of right ventricular type with double or common inlet. In: *Circulation* 59 (2), S. 403–411. DOI: 10.1161/01.CIR.59.2.403.
- Khairy, P.; Fernandes, S. M.; Mayer, J. E.; Triedman, J. K.; Walsh, E. P.; Lock, J. E.; Landzberg, M. J. (2008): Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery. In: *Circulation* 117 (1), S. 85–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.
- Khairy, Paul; Poirier, Nancy; Mercier, Lise-Andrée (2007): Univentricular heart. In: *Circulation* 115 (6), S. 800–812. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378.
- Kim, Soo-Jin; Kim, Woong-Han; Lim, Hong-Gook; Lee, Jae-Young (2008): Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136 (1), S. 108–116. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.032.
- Kovach, Joshua R.; Naftel, David C.; Pearce, F. Bennett; Tresler, Margaret A.; Edens, R. Erik; Shuhaiber, Jeffrey H. et al. (2012): Comparison of risk factors and outcomes for pediatric patients listed for heart transplantation after bidirectional Glenn and after Fontan: an analysis from the Pediatric Heart Transplant Study. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 31 (2), S. 133–139. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.004.
- Kurosawa, H.; Arai, T.; Imai, Y.; Matsumura, G. (2012): Ventricular Septation for Double Inlet Left Ventricle. In: *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 3 (3), S. 337–343. DOI: 10.1177/2150135112443970.
- Laks, H.; Gates, R. N.; Elami, A.; Pearl, J. M. (1992): Damus-Stansel-Kaye procedure: technical modifications. In: *The Annals of thoracic surgery* 54 (1), S. 169–172.
- Latal, Beatrice (2016): Evidence for improved outcome for children born with a univentricular heart defect? In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 49 (1), S. 174–175. DOI: 10.1093/ejcts/ezv153.

- Lindinger, A.; Schwedler, G.; Hense, H-W (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klinische Pädiatrie* 222 (5), S. 321–326. DOI: 10.1055/s-0030-1254155.
- Lofland, Gary K.; McCrindle, Brian W.; Williams, William G.; Blackstone, Eugene H.; Tchervenkov, Christo I.; Sittiwangkul, Rekwan; Jonas, Richard A. (2001): Critical aortic stenosis in the neonate. A multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 121 (1), S. 10–27. DOI: 10.1067/mtc.2001.111207.
- Loomba, Rohit S.; Nijhawan, Karan; Anderson, Robert (2016): Impact of Era, Type of Isomerism, and Ventricular Morphology on Survival in Heterotaxy: Implications for Therapeutic Management. In: *World journal for pediatric & congenital heart surgery* 7 (1), S. 54–62. DOI: 10.1177/2150135115601831.
- Marcelletti, C.; Corno, A.; Giannico, S.; Marino, B. (1990): Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 100 (2), S. 228–232.
- Marek, Jan; Tomek, Viktor; Skovranek, Jan; Povysilova, Viera; Samanek, Milan (2011): Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. In: *Heart (British Cardiac Society)* 97 (2), S. 124–130. DOI: 10.1136/hrt.2010.206623.
- Masuda, Munetaka; Tanoue, Yoshihisa; Ohno, Takuro; Tominaga, Ryuji (2006): Modified Damus–Kaye–Stansel procedure using aortic flap technique for systemic ventricular outflow tract obstruction in functionally univentricular heart. In: *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 29 (6), S. 1056–1058. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.03.020.
- Mayer, J E Jr; Bridges, N. D.; Lock, J. E.; Hanley, F. L.; Jonas, R. A.; Castaneda, A. R. (1992): Factors associated with marked reduction in mortality for Fontan operations in patients with single ventricle. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 103 (3), S. 444-51; discussion 451-2.
- McGoon, D. C.; Kanielson, G. K.; Ritter, D. G.; Wallace, R. B.; Maloney, J. D.; Marcelletti, C. (1977): Correction of the univentricular heart having two atrioventricular valves. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 74 (2), S. 218–226.

- Mertens, L.; Hagler, D. J.; Sauer, U.; Somerville, J.; Gewillig, M. (1998): Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 115 (5), S. 1063–1073.
- Mocellin, R.; Sauer, U.; Simon, B.; Comazzi, M.; Sebening, F.; Bühlmeier, K. (1983): Reduced left ventricular size and endocardial fibroelastosis as correlates of mortality in newborns and young infants with severe aortic valve stenosis. In: *Pediatr Cardiol* 4 (4), S. 265–272. DOI: 10.1007/BF02278872.
- Moodie, D. S.; Ritter, D. G.; Tajik, A. J.; O'Fallon, W. M. (1984a): Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. In: *The American Journal of Cardiology* 53 (8), S. 1124–1128.
- Moodie, D. S.; Ritter, D. G.; Tajik, A. J.; O'Fallon, W. M. (1984b): Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. In: *The American Journal of Cardiology* 53 (8), S. 1124–1128.
- Muller, J.; Christov, F.; Schreiber, C.; Hess, J.; Hager, A. (2009): Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. In: *European Heart Journal* 30 (23), S. 2915–2920. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp305.
- N. A. Haas, Bad Oeynhausen, Ch. Jux, Giessen, J. Photiadis, Berlin, H.-H. Kramer, Kiel (10.04.2013): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Online verfügbar unter http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf, zuletzt geprüft am 06.04.2016.
- Nelle, Mathias; Raio, Luigi; Pavlovic, Mladen; Carrel, Thierry; Surbek, Daniel; Meyer-Wittkopf, Matthias (2009): Prenatal diagnosis and treatment planning of congenital heart defects—possibilities and limits. In: *World J Pediatr* 5 (1), S. 18–22. DOI: 10.1007/s12519-009-0003-8.
- Nelson, David P.; Schwartz, Steven M.; Chang, Anthony C. (2004): Neonatal physiology of the functionally univentricular heart. In: *Cardiology in the young* 14 Suppl 1, S. 52–60.
- Norwood, W. I.; Lang, P.; Casteneda, A. R.; Campbell, D. N. (1981): Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 82 (4), S. 511–519.

- Olley, P. M.; Coceani, F.; Bodach, E. (1976): E-type prostaglandins: a new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. In: *Circulation* 53 (4), S. 728–731.
- Oster, Matthew E.; Kim, Christopher H.; Kusano, Aaron S.; Cragan, Janet D.; Dressler, Paul; Hales, Alice R. et al. (2014): A population-based study of the association of prenatal diagnosis with survival rate for infants with congenital heart defects. In: *The American Journal of Cardiology* 113 (6), S. 1036–1040. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.11.066.
- Owens, Gabe E.; Gomez-Fifer, Carlen; Gelehrter, Sarah; Owens, Sonal T. (2009): Outcomes for Patients with Unbalanced Atrioventricular Septal Defects. In: *Pediatr Cardiol* 30 (4), S. 431–435. DOI: 10.1007/s00246-008-9376-z.
- Peake, Lewis K.; Draper, Elizabeth S.; Budd, Judith L. S.; Field, David (2015): Outcomes when congenital heart disease is diagnosed antenatally versus postnatally in the UK. A retrospective population-based study. In: *BMC Pediatr* 15 (1), S. 359. DOI: 10.1186/s12887-015-0370-3.
- Petrossian, E.; Reddy, V. M.; McElhinney, D. B.; Akkersdijk, G. P.; Moore, P.; Parry, A. J. et al. (1999): Early results of the extracardiac conduit Fontan operation. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 117 (4), S. 688–696. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70288-6.
- Pundi, Kavitha N.; Johnson, Jonathan N.; Dearani, Joseph A.; Pundi, Krishna N.; Li, Zhuo; Hinck, Cynthia A. et al. (2015): 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 66 (15), S. 1700–1710. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.065.
- Rao, P. Syamasundar (2015): Fontan Operation: Indications, Short and Long Term Outcomes. In: *Indian journal of pediatrics* 82 (12), S. 1147–1156. DOI: 10.1007/s12098-015-1803-6.
- Rosenthal, D. N.; Friedman, A. H.; Kleinman, C. S.; Kopf, G. S.; Rosenfeld, L. E.; Hellenbrand, W. E. (1995): Thromboembolic complications after Fontan operations. In: *Circulation* 92 (9 Suppl), S. II287-93.
- Ruiz, C. E.; Gamra, H.; Zhang, H. P.; Garcia, E. J.; Boucek, M. M. (1993): Brief report: stenting of the ductus arteriosus as a bridge to cardiac transplantation in infants with the hypoplastic left-heart syndrome. In: *The New England journal of medicine* 328 (22), S. 1605–1608. DOI: 10.1056/NEJM199306033282205.

- Samaneck, M. (1992): Children with congenital heart disease: probability of natural survival. In: *Pediatric cardiology* 13 (3), S. 152–158. DOI: 10.1007/BF00793947.
- Samaneck, M.; Voriskova, M. (1999): Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. In: *Pediatric cardiology* 20 (6), S. 411–417. DOI: 10.1007/s002469900502.
- Sarrechia, Iemke; Miatton, Marijke; Wolf, Daniël de; François, Katrien; Gewillig, Marc; Meyns, Bart; Vingerhoets, Guy (2016): Neurocognitive development and behaviour in school-aged children after surgery for univentricular or biventricular congenital heart disease. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 49 (1), S. 167–174. DOI: 10.1093/ejcts/ezv029.
- Schranz, Dietmar; Bauer, Anna; Reich, Bettina; Steinbrenner, Blanka; Recla, Sabine; Schmidt, Dorle et al. (2015): Fifteen-year Single Center Experience with the “Giessen Hybrid” Approach for Hypoplastic Left Heart and Variants. Current Strategies and Outcomes. In: *Pediatr Cardiol* 36 (2), S. 365–373. DOI: 10.1007/s00246-014-1015-2.
- Simpson, J. M.; Sharland, G. K. (2000): Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 16 (1), S. 30–36. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00158.x.
- Sittiwangkul, Rekwan; Azakie, Anthony; Van Arsdell, Glen S; Williams, William G.; McCrindle, Brian W. (2004): Outcomes of tricuspid atresia in the Fontan era. In: *The Annals of thoracic surgery* 77 (3), S. 889–894. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.027.
- Stasik, Chad N.; Gelehrter, S.; Goldberg, Caren S.; Bove, Edward L.; Devaney, Eric J.; Ohye, Richard G. (2006): Current outcomes and risk factors for the Norwood procedure. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131 (2), S. 412–417. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.030.
- Strafgesetzbuch: vgl. § 218a Abs. 2 StGB, in der Fassung der Bekanntmachung vom 13.11.1998 (BGBl. I S. 3322), zuletzt geändert durch Gesetz vom 03.12.2015 (BGBl. I S. 2177) m.W.v. 10.12.2015.
- Stumpflen, I.; Stumpflen, A.; Wimmer, M.; Bernaschek, G. (1996): Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on

- detection of congenital heart disease. In: *Lancet (London, England)* 348 (9031), S. 854–857. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)04069-X.
- Tham, Edythe B C; Wald, Rachel; McElhinney, Doff B.; Hirji, Alim; Goff, Donna; Del Nido, Pedro J et al. (2008): Outcome of fetuses and infants with double inlet single left ventricle. In: *The American Journal of Cardiology* 101 (11), S. 1652–1656. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.01.048.
- Tweddell, James S.; Hoffman, George M.; Mussatto, Kathleen A.; Fedderly, Raymond T.; Berger, Stuart; Jaquiss, Robert D B et al. (2002): Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. In: *Circulation* 106 (12 Suppl 1), S. I82-9.
- Tworetzky, W.; McElhinney, D. B.; Reddy, V. M.; Brook, M. M.; Hanley, F. L.; Silverman, N. H. (2001): Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. In: *Circulation* 103 (9), S. 1269–1273.
- Vergani, P.; Mariani, S.; Ghidini, A.; Schiavina, R.; Cavallone, M.; Locatelli, A. et al. (1992): Screening for congenital heart disease with the four-chamber view of the fetal heart. In: *American journal of obstetrics and gynecology* 167 (4 Pt 1), S. 1000–1003.
- Vlahos, Antonios P.; Lock, James E.; McElhinney, Doff B.; van der Velde, Mary E (2004): Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. In: *Circulation* 109 (19), S. 2326–2330. DOI: 10.1161/01.CIR.0000128690.35860.C5.
- Waldman, J. D.; Lamberti, J. J.; George, L.; Kirkpatrick, S. E.; Mathewson, J. W.; Spicer, R. L. et al. (1988): Experience with Damus procedure. In: *Circulation* 78 (5 Pt 2), S. III32-9.
- Wolter, Aline; Nosbusch, Sina; Kawecki, Andreea; Degenhardt, Jan; Enzensberger, Christian; Graupner, Oliver et al. (2016): Prenatal diagnosis of functionally univentricular heart, associations and perinatal outcomes. In: *Prenatal diagnosis* 36 (6), S. 545–554. DOI: 10.1002/pd.4821.
- Yang, Chan Kyu; Jang, Woo Sung; Choi, Eun-Suk; Cho, Sungkyu; Choi, Kwangho; Nam, Jinhae; Kim, Woong-Han (2014): The Clinical Outcomes of Damus-Kaye-Stansel Procedure According to Surgical Technique. In: *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 47 (4), S. 344–349. DOI: 10.5090/kjtcs.2014.47.4.344.

Yedlapati, Neeraja; Krim, Nassim R. (2015): Incidental finding of an univentricular heart on echocardiogram in an adult patient. In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16 (4), S. 432.

Zyblewski, Sinai C.; Hill, Elizabeth G.; Shirali, Girish; Atz, Andrew; Forbus, Geoffrey; Gonzalez, Javier; Hlavacek, Anthony (2009): Chromosomal anomalies influence parental treatment decisions in relation to prenatally diagnosed congenital heart disease. In: *Pediatric cardiology* 30 (8), S. 1105–1111. DOI: 10.1007/s00246-009-9514-2.

Publikation

2016:

Prenatal diagnosis of functionally univentricular heart, associations and perinatal outcomes

In: *Prenatal diagnosis* 36 (6), S. 545–554. DOI: 10.1002/pd.4821.

Wolter, Aline; Nosbusch, Sina; Kawecky, Andreea; Degenhardt, Jan; Enzensberger, Christian; Graupner, Oliver et al.

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

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. med. Roland Axt-Fliedner für die Überlassung des Themas und Förderung meiner Dissertation, außerdem an die Mitarbeiter der Pränataldiagnostik in Gießen und Köln, insbesondere Dr. med. Jan Degenhardt, Priv.-Doz. Dr. med. Christian Enzensberger, Priv.-Doz. Dr. med. Rüdiger Stressig und Dr. med. Jochen Ritgen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Aline Wolter für die Betreuung, sie hat mir bei allen Fragen zu meiner Dissertation immer zur Seite gestanden.

Vielen Dank dem Team des Kinderherzzentrums Gießen um Prof. Dr. Dietmar Schranz, sowie Prof. Dr. Hakan Akintürk, Priv.-Doz. Dr. Can Yerebakan und insbesondere Priv. Doz. Dr. med. Markus Khalil für die Beantwortung meiner Fragen rund um das Thema univentrikuläres Herz.

Danke Anja Schlagenhaut für deine Hilfe.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder Kai danken, die mich immer unterstützt haben. Liebsten Dank an Florian Henke, der mir auch immer zur Seite steht.