

# **Der rechte Aortenbogen in der Fetalperiode- assoziiertes Fehlbildungsspektrum und Outcome**

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich- Wilhelms- Universität  
Bonn

vorgelegt von Martina Renate Franziska Soukup  
aus Bonn/Bad Godesberg

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Christoph Berg  
Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Rheinische Friedrich- Wilhelms- Universität Bonn

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann  
Abteilung für Neonatologie  
Zentrum für Kinderheilkunde  
Rheinische Friedrich- Wilhelms- Universität Bonn

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.07.2008

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin  
der Rheinischen Friedrich- Wilhelms- Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Meiner Familie gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

I. ZIELSETZUNG	6
1) Allgemeine Einleitung	6
2) Zielsetzung	7
II. EINLEITUNG	7
1) Embryonalentwicklung des Aortenbogens	7
2) Der rechte Aortenbogen	10
3) Assoziierte Anomalien	11
a) Fallot'sche Tetralogie	11
b) Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	12
c) Truncus arteriosus communis	13
d) Mikrodeletion 22q11	14
e) Heterotaxie Syndrome	15
4) Fetale Echokardiographie	19
III. MATERIAL UND METHODEN	21
1) Patientinnengut	21
2) Datenerhebung	22
3) Statistik	26
IV. ERGEBNISSE	27
V. DISKUSSION	32
VI. ZUSAMMENFASSUNG	37
VII. LITERATURVERZEICHNIS	38
VIII. ANHANG	44
1) Danksagung	44
2) Lebenslauf	45

## I. ZIELSETZUNG

### 1) Allgemeine Einleitung

Anomalien des Aortenbogens, die dessen Verlauf und/oder das Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße betreffen, umfassen hauptsächlich rechte Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der Hals-/Kopfgefäße, rechte Aortenbögen mit aberranter A. subclavia sinistra oder A. brachiocephalica, doppelte Aortenbögen und Aortenbögen mit aberranter A. subclavia dextra (*Yoo et al.*, 2003).

Diese Anomalien gehören zu den am seltensten gestellten pränatalen Diagnosen. Bisher existiert nur eine größere Veröffentlichung zu diesem Thema: *Achiron et al.* (2002) diagnostizierten im Rahmen von 18000 fetalen Echokardiographien in einem Niedrigrisikokollektiv 19 Fälle mit rechtem oder doppeltem Aortenbogen. Die übrige Literatur besteht aus kleineren Fallserien (*Patel et al.*, 2006; *Bronshtein et al.*, 1998; *Yoo et al.*, 1997) und Fallberichten (*Tschirch et al.*, 2005; *Chaoui et al.*, 2003; *Vinals et al.*, 2003).

Abhängig vom Typ der Aortenbogenanomalie sind wichtige Begleitfehlbildungen in den pränatalen Kollektiven intra- und extrakardiale Fehlbildungen, postnatale Trachea- und Ösophaguskompressionen, das Subclavian-Steal-Syndrom und Chromosomenstörungen, hier vor allem die Mikrodeletion 22q11 (*Patel et al.*, 2006; *Bronshtein et al.*, 1998; *Chaoui et al.*, 2003; *Rauch et al.*, 2004; *Hastreiter et al.*, 1966; *Webber et al.*, 1996). Die Verteilung der unterschiedlichen Typen und die damit assoziierten Fehlbildungen hängen in der bisherigen Literatur vor allem vom untersuchten Kollektiv ab: in pränatalen low-risk Populationen ist der rechte Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra als isolierter Befund vorherrschend (*Achiron et al.*, 2002), während in postnatalen Populationen mit kardialen Vitien der rechte Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße der häufigste Befund ist (*Hastreiter et al.*, 1966; *Yoo et al.*, 1999).

Abgesehen vom linken Aortenbogen mit aberranter A. subclavia dextra haben alle oben genannten Aortenbogenanomalien ein gemeinsames sonographisches Merkmal: der Aortenbogen (oder einer der Bögen) kommt im Drei-Gefäß-Blick auf der rechten Seite der Trachea zur Darstellung. Da diese Schnittebene inzwischen als eine der drei Hauptsäulen der fetalen Echokardiographie etabliert ist, ergänzend zum Vierkammerblick und zum Fünfkammerblick

(ISUOG, 2006), ist es nicht verwunderlich, dass Anomalien des Aortenbogens immer häufiger pränatal diagnostiziert werden.

## **2) Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit war es, die intrauterine Verteilung der unterschiedlichen Typen rechter Aortenbögen, deren assoziiertes Fehlbildungsspektrum und Outcome zu erfassen. Dazu wurden alle innerhalb eines Zeitraums von 8 Jahren in einem tertiären Zentrum für pränatale Medizin diagnostizierten Feten mit rechtem Aortenbogen retrospektiv ausgewertet.

## **II. EINLEITUNG**

### **1) Embryonalentwicklung des Aortenbogens**

Als erste embryonale Gefäße entwickeln sich isolierte Gefäßinseln, die später konfluieren und paarige Aorten bilden. Die ventralen und dorsalen Aorten sind durch sechs Paare von Aortenbögen verbunden (*Valletta et al.*, 1997). Die Aortenbögen sind Gefäße, die den primitiven Saccus aorticus des Herzens mit der paarigen Aorta dorsalis verbinden und entwickeln sich nacheinander in den Pharyngealbögen. Embryonal sind sechs Aortenbögen auf jeder Seite symmetrisch angelegt, jedoch sind nie alle sechs gleichzeitig vorhanden. Wenn sich die Aortenbögen 3-6 entwickeln, haben sich die ersten beiden schon fast wieder zurückgebildet. Ebenso bilden die letzten beiden Aortenbögen nie die charakteristische Bogenform der ersten vier. Der fünfte Aortenbogen bildet nur ein kleines Kapillarnetz und der sechste, auch Pulmonalisbogen genannt, formt mit einer Aussprossung den Ductus arteriosus.

Die arterielle Ausflussbahn des primitiven Herzens besteht aus den beiden ventralen Aorten, von denen aus das Blut durch die sechs paarig angelegten Aortenbögen in die zwei dorsalen Aorten und von dort aus durch Kapillarnetze in die Venen gelangt. Aus diesem zunächst symmetrischen embryonalen System differenziert sich durch Regression primär angelegter Gefäße und Neubildung anderer Strombahnen der fetale Kreislauf.

Die embryonal angelegten ersten beiden Aortenbögen bilden sich vollständig zurück, der dritte Aortenbogen bildet beim Feten die Gabelung der A. carotis interna und externa, der vierte

Aortenbogen wird zum späteren Arcus aortae mit A. subclavia dextra und Truncus brachiocephalicus dexter, der fünfte Aortenbogen bildet sich wieder ganz zurück und der sechste Aortenbogen differenziert sich zur A. pulmonalis sinistra et dextra, zum Ductus arteriosus und zum Ligamentum arteriosum (*Schiebler und Schmidt, 1991*). Mit der asymmetrischen Entwicklung des kindlichen Herzens entwickelt sich auch der vierte Aortenbogen asymmetrisch.

Zu Aortenbogenanomalien kommt es also durch Entwicklungsstörungen des vierten Aortenbogens, oft unter Beteiligung des aus dem sechsten Aortenbogen hervorgehenden Ductus arteriosus bzw. des Ligamentum arteriosum Botalli. Bildet sich der vierte Aortenbogen auf der linken Seite zurück, entwickelt sich ein rechter Aortenbogen; ein doppelter Aortenbogen wird auf eine mangelhafte Rückbildung der rechten dorsalen Aorta zurückgeführt (*Yoo et al., 2003*).

Nach *Yoo et al. (2003)* entsteht ein rechter Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße durch Regression des linken Aortenbogens distal der linken A. subclavia. In den meisten Fällen bleibt der linke Ductus anstelle des rechten bestehen. Diese Form der Aortenbogenanomalie bildet keinen Gefäßring um die Trachea, ist aber fast immer mit kongenitalen Herzfehlern vergesellschaftet.

Ein rechter Aortenbogen mit aberranter linker A. subclavia entsteht durch die Regression des linken Aortenbogens zwischen linker A. carotis und linker A. subclavia. Demnach entspringen aus dem rechten Aortenbogen nacheinander die linke und rechte A. carotis sowie die rechte und linke A. subclavia. Die Bezeichnung aberrante linke A. subclavia beruht auf ihrem Ursprung aus der Aorta descendens und ihrer Lage hinter Trachea und Ösophagus.

Der doppelte Aortenbogen entsteht durch Persistenz beider Aortenbögen und formt einen kompletten Gefäßring um Trachea und Ösophagus. Die Hals-/ Kopfgefäße entspringen einzeln aus dem jeweiligen Aortenbogen und sind meistens symmetrisch angeordnet (*Abb. 1*).

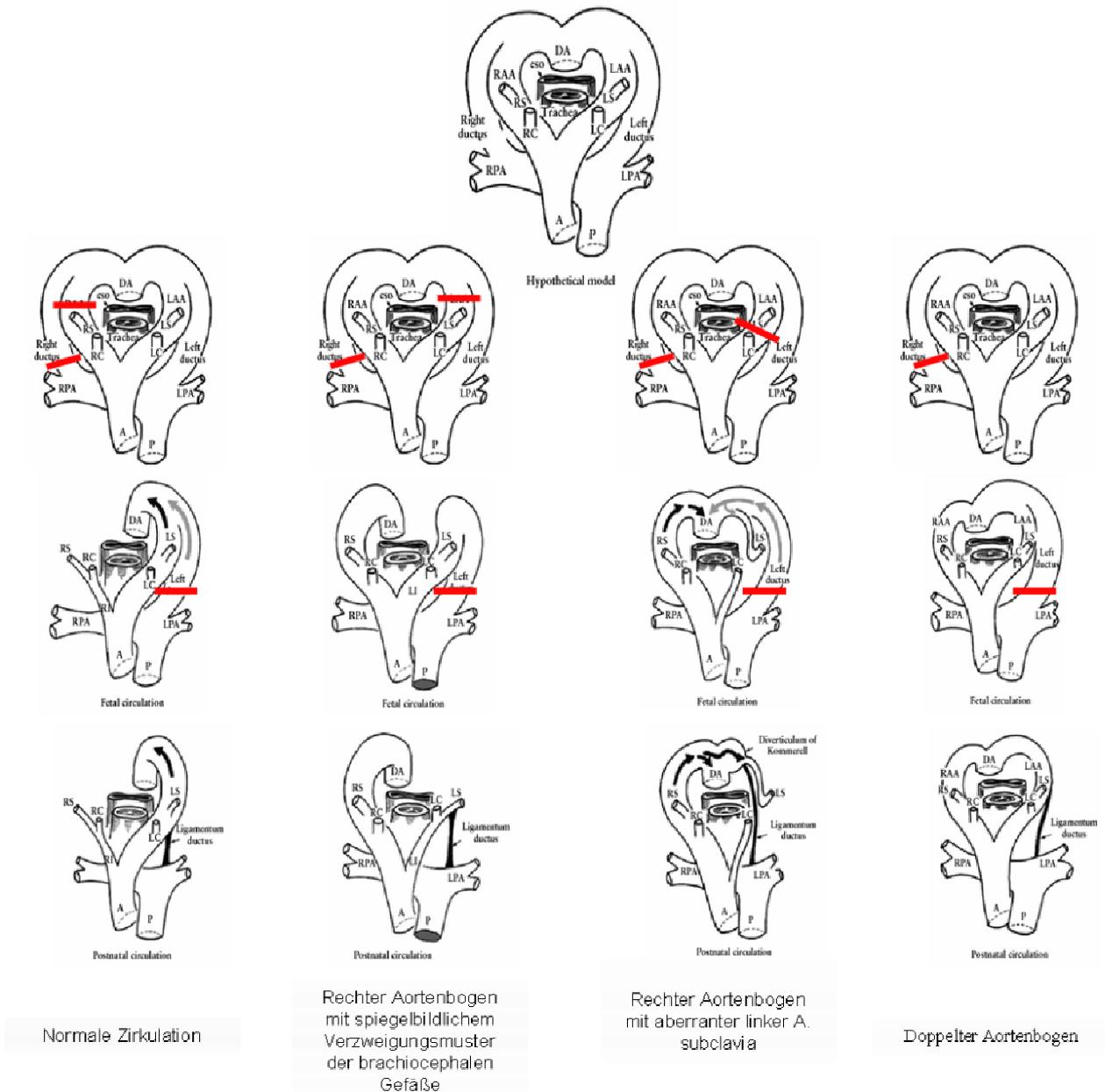


Abb. 1: Theoretisches Modell der Entstehung der unterschiedlichen Typen rechter Aortenbögen (modifiziert nach Yoo et al., 2002).

Bisher konnten keine kausalen Faktoren für die Aortenbogenanomalien identifiziert werden. Neben Entwicklungsstörungen wie Persistenzen oder Regressionen, die nicht dem normalen Bildungsmuster entsprechen, werden genetische Ursachen, z.B. die monoallelische Mikrodeletion 22q11, vermutet (Axt-Fliedner et al., 2006; Rauch et al., 2004).

## 2) Der rechte Aortenbogen

Das Vorkommen des rechten Aortenbogens in der erwachsenen Bevölkerung beträgt 0,1 % (*Hastreiter et al.*, 1966).

Kongenitale Anomalien des Aortenbogens sind eine wichtige Ursache für Kompressionssyndrome von Trachea und Ösophagus in der Kindheit und sind nicht selten mit angeborenen Herzfehlern und/oder Chromosomenstörungen vergesellschaftet. Durch die Fehlentwicklung in der Embryonalzeit bilden sich sogenannte Gefäßringe, die je nach Variation asymptomatisch bleiben können oder das klinische Vollbild einer tracheoösophagealen Kompression mit Dyspnoe, Dysphagie und Stridor zeigen.

Der doppelte Aortenbogen ist die häufigste Ursache für symptomatische Gefäßmalformationen (*Valletta et al.*, 1997), er stellt allerdings meist eine isolierte Fehlbildung dar. Laut den Veröffentlichungen der letzten zehn Jahre werden 43% der tracheoösophagealen Kompressionssyndrome durch doppelte Aortenbögen hervorgerufen (*Valletta et al.*, 1997).

Die Assoziation rechter Aortenbögen mit der Fallot'schen Tetralogie variiert in unterschiedlichen Publikationen von 13-34% (*Hastreiter et al.*, 1966). Rechte Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße sind bis zu 57% mit der Fallot'schen Tetralogie assoziiert und haben insgesamt ein Risiko von über 90% für kongenitale Herzfehlbildungen (*Achiron et al.*, 2002). Bei 28% der Patienten mit rechtem Aortenbogen und spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße kann eine Mikrodeletion 22q11 nachgewiesen werden (*Rauch et al.*, 2004).

Rechte Aortenbögen mit aberranter A. subclavia sinistra weisen in bis zu 10% Herzfehler auf (*Braunstein und Sade*, 1991; *Stewart et al.*, 1966). Die Assoziation mit einem Double-Outlet Right Ventricle (20%) oder einem Truncus arteriosus communis (15-35%) ist nicht selten (*Hastreiter et al.*, 1966). Rechte Aortenbögen mit aberranter A. subclavia sinistra verursachen im Vergleich zum Doppelten Aortenbogen nur in 11% tracheoösophageale Kompressionen (*Valletta et al.*, 1997). Symptome treten in der Regel erst später im Leben auf und sind weniger schwerwiegend als beim doppelten Aortenbogen (*Gross und Neuhauser*, 1951).

### **3) Assoziierte Anomalien**

#### **a) Fallot'sche Tetralogie**

Die Fallot'sche Tetralogie beschreibt eine kongenitale Herzfehlbildung mit Pulmonalstenose, subaortalem Ventrikelseptumdefekt, einer über dem Ventrikelseptumdefekt reitenden Aorta und Rechtsherzhypertrophie (*Freedom et al.*, 1997). Sie macht etwa 10% aller angeborenen Herzfehler aus und 65% der angeborenen zyanotischen Herzfehler.

Die wesentliche Pathophysiologie der Fallot'schen Tetralogie wird durch die anteriore, superiore und linksseitige Abweichung des infundibulären Septums in Bezug auf das übrige Septum bestimmt (*Yoo et al.*, 1999; *Shipp et al.*, 1995; *Smith et al.*, 1995; *Bork et al.*, 1995). Der Ventrikelseptumdefekt ist ein perimembranöser Defekt mit Ausdehnung in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt und führt durch seine Größe meist zu einem Druckausgleich zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Durch die Pulmonalstenose kommt es zu einer Verengung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit unterschiedlichem Schweregrad. Die eigentliche Pulmonalklappe ist häufig fehlgebildet und besteht in über der Hälfte der Fälle aus nur zwei Segeln. Die reitende Aorta entsteht durch mangelhafte Rotation der A. pulmonalis in der Herzentwicklung. Durch die Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes fließt das venöse Blut in der postnatalen Periode nicht durch die Lunge, sondern gelangt über den großen Ventrikelseptumdefekt direkt in den Systemkreislauf, was zu einer zentralen Zyanose führt.

Die Schwere des Krankheitsbildes ist somit abhängig vom Grad der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und kann in eine azyanotische und zyanotische Form unterteilt werden. Die Rechtsherzhypertrophie entsteht als Folge der Rechtsherzbelastung und ist intrauterin meist nicht nachweisbar (Abb.2).

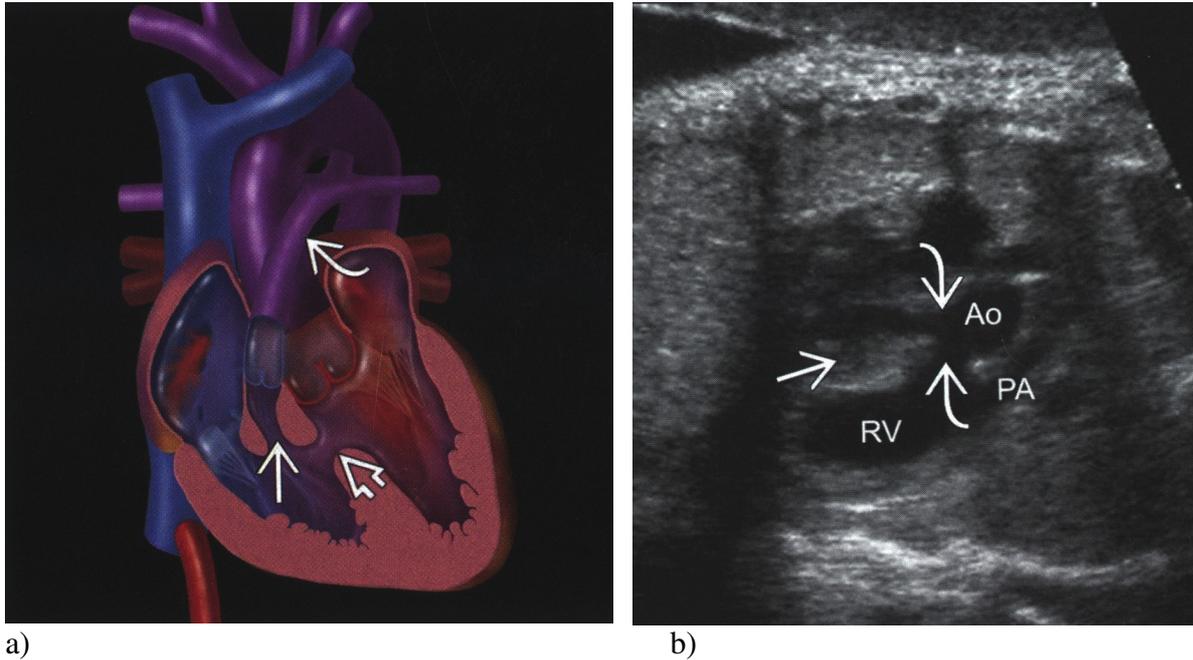


Abb. 2: Fallot'sche Tetralogie a) im Modell und b) in der fetalen Echokardiographie (aus Woodward, 2005) (Ao= Aorta, PA= A. pulmonalis, RV= rechter Ventrikel).

### b) Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt ordnet man den kongenitalen zyanotischen Herzvitien zu. Durch die verschlossene Pulmonalklappe fließt das sauerstoffarme Blut über den Defekt im Ventrikelseptum mit Umgehung der Lungenstrombahn über die linke Herzkammer in die Aorta. Das Blut aus der Aorta kann dabei retrograd über den Ductus arteriosus in das Lungengefäßsystem gelangen. In manchen Fällen wird die Lungenstrombahn über Kollateralen aus der Aorta perfundiert. Das Lungengefäßsystem jenseits der verschlossenen Pulmonalklappe ist häufig hypoplastisch und nicht alle Segmente sind der Gefäßversorgung angeschlossen (Muntau, 2004) (Abb. 3).

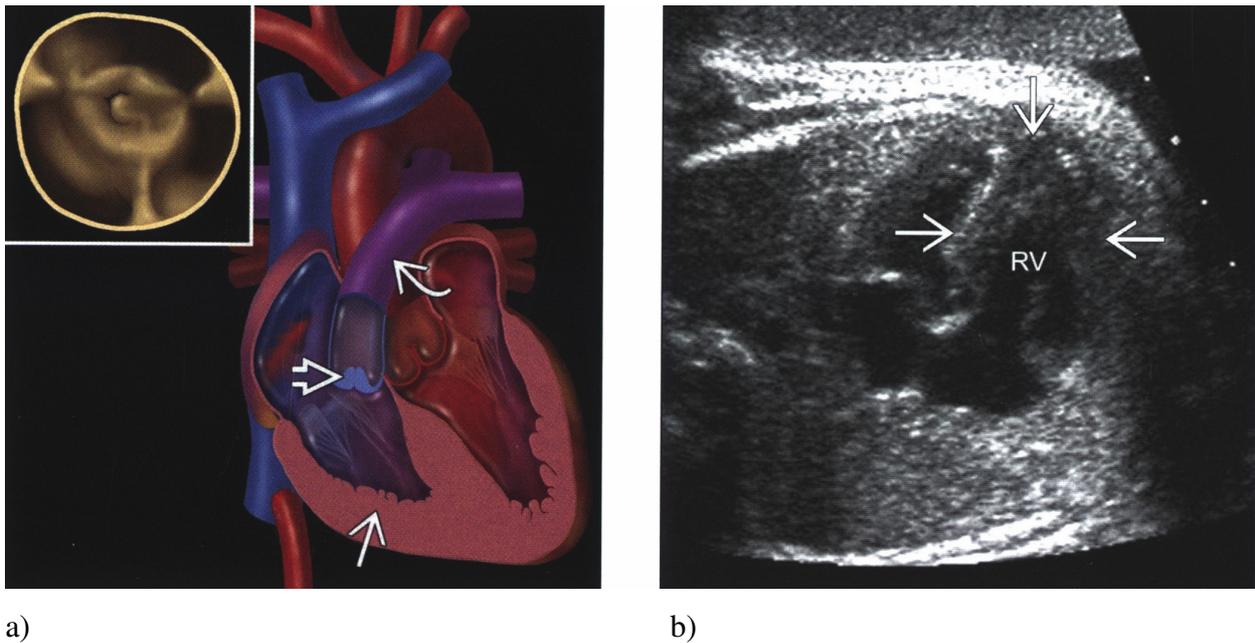
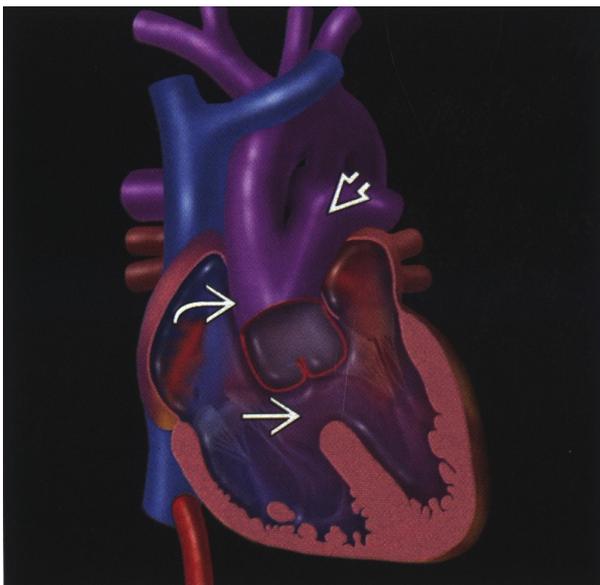


Abb. 3: Pulmonalatresie (hier ohne Ventrikelseptumdefekt) a) im Modell und b) in der fetalen Echokardiographie (aus Woodward, 2005) (RV= rechter Ventrikel).

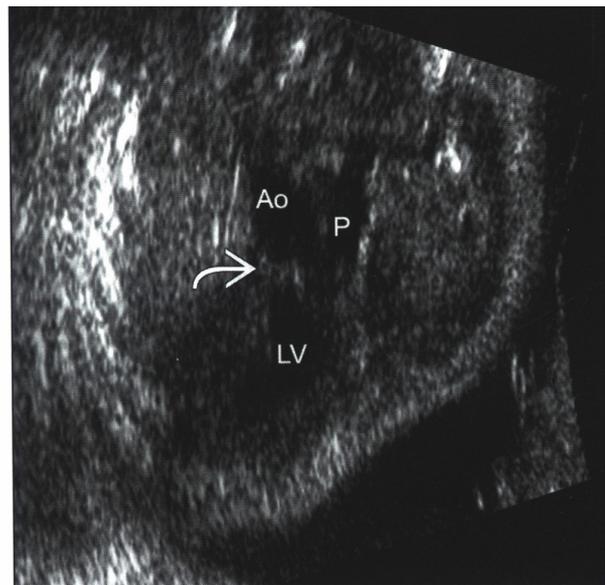
### c) Truncus arteriosus communis

Der Truncus arteriosus communis ist gekennzeichnet durch das vollständige Ausbleiben der Trennung zwischen Aorta und Pulmonalarterie. Diese Anomalie macht etwa 3% der angeborenen Herzfehler aus und führt dazu, dass aus beiden Ventrikeln ein gemeinsames großes Gefäß entspringt, das über einem hohen Ventrikelseptumdefekt reitet und aus dem die brachiocephalen und coronaren Gefäße mit einer oder zwei Pulmonalarterien entspringen (*Freedom et al., 1997*). Der Abgang der Pulmonalarterien erfolgt als Stamm von der Hinterwand des Truncus (Typ I) oder mit getrennten Ästen dorsal bzw. lateral vom Truncus (Typ II und III), bei Typ IV sind nur aortopulmonale Kollateralen vorhanden, die sich kaum von der Fallot'schen Tetralogie mit Pulmonalatresie unterscheiden. Es besteht eine gemeinsame Klappe mit zwei bis sechs Taschenklappen. Die Lungenperfusion ist meist vermehrt und führt zur pulmonalen Hypertonie. Das aus beiden Hohlvenen kommende venöse Blut fließt über das rechte Atrium in den rechten Ventrikel und in den Truncus, dem postnatal auch das arterialisierete Blut aus den Lungenvenen zufließt. Somit werden die Koronarien, Lungen- und Körperkreislauf mit arteriovenösem

Mischblut versorgt. Wie bei der Fallot'schen Tetralogie ist eine Linksdeviation der Herzachse häufig (Shipp *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1995; Bork *et al.*, 1995). Im Vier-Kammer-Blick lassen sich meist keine Auffälligkeiten darstellen. Ein Ductus arteriosus ist in ungefähr der Hälfte der Fälle nicht nachweisbar (Van Praagh und Van Praagh, 1965; Calder *et al.*, 1976). Eine operative Korrektur ist in den ersten Lebensmonaten indiziert, solange noch keine Fixierung der pulmonalen Hypertonie erfolgt ist (Abb. 4).



a)



b)

Abb.4: Truncus arteriosus communis a) im Modell und b) in der fetalen Echokardiographie (aus Woodward, 2005) (Ao= Aorta ascendens, LV= linker Ventrikel, P= Truncus pulmonalis).

#### d) Mikrodeletion 22q11

Die Mikrodeletion 22q11 ist ein häufiger genetischer Defekt mit einer Deletion auf dem Band 11 des langen Arms des Chromosoms 22. Ihre Inzidenz beträgt 1/5000 Geburten. Die Mehrzahl der Deletionen entstehen de novo, eine familiäre Häufung zeigt sich bei 8-28% der Patienten (Ryan *et al.*, 1997). Die Mikrodeletion 22q11 ist die genetische Ursache bei der Mehrzahl der Patienten mit DiGeorge- und velokardiofazialem Syndrom (Webber *et al.*, 1996). Ihre Prävalenz beträgt beim DiGeorge-Syndrom 85-90%, beim velokardiofazialem Syndrom 68% (Ryan *et al.*, 1997;

*Goldmuntz et al.*, 1998). Die phänotypische Ausprägung weist ein breites Spektrum auf und umfasst als wichtigste Befunde kongenitale Herzfehler, Gesichtsdysmorphien, Gaumenanomalien und psychomotorische sowie sprachliche Entwicklungsrückstände. Die Bezeichnung CATCH 22 steht dabei für die Kardinalsymptome **C**ardiac anomaly, **A**bnormal face, **T**hymus hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcaemia und **chromosome 22**, sie wird allerdings nicht dem komplexen Erscheinungsbild gerecht.

Fünf Prozent aller Neugeborenen mit einem Herzvitium weisen eine Mikrodeletion 22q11 auf (*Glover*, 1995). Somit ist sie nach der Trisomie 21 die zweithäufigste bekannte genetische Ursache für einen kongenitalen Herzfehler. Konotrunkale Defekte sind die klassischen mit dieser Deletion assoziierten Herzvitien. Häufig findet man hierbei einen unterbrochenen Aortenbogen, einen Truncus arteriosus communis, die Fallot'sche Tetralogie, Ventrikelseptumdefekte mit anderen assoziierten Anomalien, Double-Outlet Right Ventricle und Pulmonalatresien mit Ventrikelseptumdefekt (*Webber et al.*, 1996). Ebenso ist die Insuffizienz des velopharyngealen Apparates eine häufig beschriebene Störung, welche durch Trinkschwierigkeiten, Schluckstörungen und gastroösophagealen Reflux auffällt (*Ryan et al.*, 1997). Die charakteristischen Dysmorphiezeichen lassen sich im Neugeborenenalter schwer erkennen, später zeigt sich ein typisches langes schmales Gesicht mit prominenter Nase und breiter Nasenwurzel, der Mund ist klein, das Philtrum lang und schmal, eine Retrognathie kann vorhanden sein. Bei 35-40% der Patienten besteht eine Gedeihstörung (*Thomas und Graham*, 1997; *Ryan et al.*, 1997). Die Häufigkeit eines Immundefektes ist unklar, die T-Zell vermittelte Immunität sowie die Immunantwort auf Antigenstimulation sind dabei häufig betroffen. Eine Hypokalzämie wird bei bis zu 60% der Patienten beschrieben.

#### **e) Heterotaxie Syndrome**

Hinter dem bilateral symmetrischen Äußeren aller Primaten verbirgt sich eine ausgeprägte Asymmetrie im Körperinneren. Herz, Gefäßsystem, Lunge, Hirn sowie die unpaarigen Bauchorgane weisen eine charakteristische Asymmetrie zwischen rechter und linker Körperhälfte auf, die bei allen Primaten zur selben Organanordnung entlang der Links-Rechts-Achse führt (*Fujinaga*, 1997). Dieser Normalzustand wird als Situs solitus bezeichnet. Obwohl der Organaufbau des Embryos initial symmetrisch ist, beginnt bereits am 23. Lebenstag die

Ausprägung der charakteristischen Körperasymmetrie mit der Rechtsdrehung des Herzschlauches. Mit der Windung des gesamten Embryos entlang der Längsachse gegen den Uhrzeigersinn beginnt dann auch die asymmetrische Verteilung der übrigen Organe (*Kathiriya und Srivastava, 2000*). In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die als Gen-Kaskade für die spezifische Organasymmetrie verantwortlich sind (*Capdevila et al., 2000*). Eine Störung dieser Kaskade führt zu einer veränderten Verteilung der Organe entlang der Links-Rechts-Achse, welche als Heterotaxie bezeichnet wird. Die Morphogenese des Herzens ist durch die komplexe Abfolge von rechts- bzw. linksgerichteten Verwindungen des Herzschlauches in besonderem Maße anfällig für Störungen entlang der Körperlängsachse. Daher sind Heterotaxie-Syndrome insbesondere mit Herzfehlern vergesellschaftet (*Kathiriya und Srivastava, 2000*).

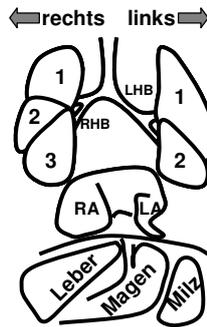
Heterotaxie-Syndrome haben eine geschätzte Inzidenz von 1 auf 10.000 Geburten (*Lin et al., 2000*). Ihr Anteil in Kollektiven mit angeborenen Herzfehlern beträgt 2,2 – 4,2%, wobei hier die Mortalität innerhalb des ersten Lebensjahres 50% beträgt (*Talner, 1998*).

Im klinischen Alltag bezeichnet der Begriff Heterotaxie einen Organsitus, der weder dem Situs solitus noch dem Situs inversus completus zugeordnet werden kann (*Lin et al., 2000*). Der Begriff Situs ambiguus wird hierbei synonym gebraucht. Phänotypisch existieren zwei Hauptvarianten der Heterotaxie-Syndrome: Links-Isomerismus und Rechts-Isomerismus. Der Begriff Isomerismus bezeichnet hierbei die symmetrische Anlage normalerweise asymmetrischer Organe oder Organsysteme.

Das assoziierte Fehlbildungsspektrum der Heterotaxie-Syndrome umfasst eine Vielzahl von kardiovaskulären und viszeralen Anomalien, die mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Rechts-Isomerismus und Links-Isomerismus auftreten (Abb. 5).

## Rechts-Isomerismus (Bilaterale Rechtsseitigkeit)

- viszerokardiale Heterotaxie
- Komplexe kardiale Fehlbildungen
- Rechts-atrialer Isomerismus
- Asplenie
- Bilateral drei-gelappte Lungen
- Juxtaposition von Vena cava inf. / Aorta



Situs Solitus

## Links-Isomerismus (Bilaterale Linksseitigkeit)

- viszerokardiale Heterotaxie
- Komplexe kardiale Fehlbildungen
- Links-atrialer Isomerismus
- Polysplenie
- Bilateral zwei-gelappte Lungen
- Azygos-Kontinuität der Vena cava inf.
- AV-Block

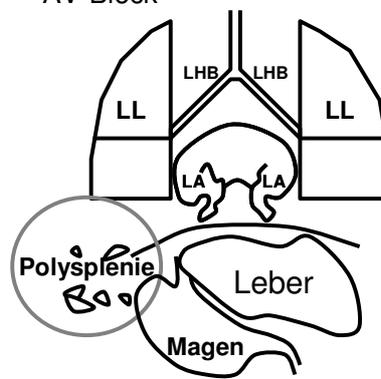
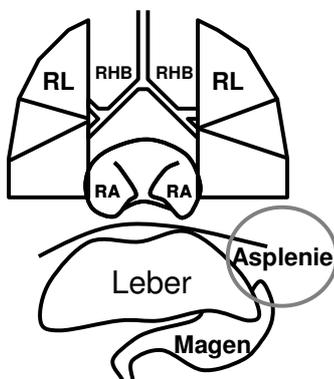


Abb. 5: Häufigste Abweichungen vom Situs solitus bei Heterotaxiesyndromen (aus Berg et al., 2007).

Bei Individuen mit Links-Isomerismus finden sich oft paarig angelegte linksseitige Organe, während rechtsseitige Organe fehlen können. Typische Befunde sind insbesondere bilateral fingerförmige (links-konfigurierte) Herzohren, Herzfehler (vorwiegend atrioventrikuläre Septumdefekte und Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes), Fehlanlagen des Sinusknotens und des Reizleitungssystems mit konsekutivem Herzblock, bilateral zweigelappte (also links-konfigurierte) Lungen, eine bilateral links-konfigurierte Bronchialanatomie (der Hauptbronchus unterkreuzt die Lungenarterie auf beiden Seiten), eine Polysplenie und eine Fehlanlage des hepatischen Anteils der Vena cava inferior mit Rückfluss des Blutes zum Herzen über eine verbreiterte Vena azygos zur oberen Hohlvene.

Im Gegensatz dazu finden sich bei Rechts-Isomerismen oft paarig angelegte rechtsseitige Organe, während linksseitige fehlen können. Typische Befunde sind hier bilateral

pyramidenförmige (rechts-konfigurierte) Herzohren, komplexe Herzfehler (vorwiegend Kombinationen von atrioventrikulärem Septumdefekt, Pulmonalatresie, ventrikulo-arterieller Diskordanz und Lungenvenenfehlöffnung), bilateral dreigelappte (also rechts-konfigurierte) Lungen, eine bilateral rechts-konfigurierte Bronchialanatomie (der Hauptbronchus überkreuzt die Lungenarterie auf beiden Seiten), eine Asplenie und eine Juxtaposition von Aorta und Vena cava inferior auf der selben Seite der Wirbelsäule.

Malrotationen des Magen-Darm-Traktes und der Leber sind mit beiden klinischen Varianten assoziiert. (*Lin et al.*, 2000; *Winer-Muram*, 1989; *Rose et al.*, 1975; *Peoples et al.*, 1983).

Auch der rechte Aortenbogen ist signifikant mit Heterotaxiesyndromen assoziiert. In einer fetalen Autopsie-Studie fanden *Ho et al.* (1991) rechte Aortenbögen bei 5 von 20 Herzen mit Linksisomerismus (nur eines davon mit Dextrokardie) und bei 5 von 10 Herzen mit Rechtsisomerismus (2 davon mit Dextrokardie). Ähnliche Zahlen wurden für die postnatale Periode veröffentlicht (*Peoples et al.*, 1983; *Rose et al.*, 1975).

Bei Feten mit Links-Isomerismus ist die Mortalität in der Pränatalperiode am höchsten. Dies ist durch die häufige Assoziation mit einem kompletten Herzblock und dessen ungünstiger intrauteriner Prognose bedingt. In der Postnatalperiode hängt die Lebensqualität stark von den assoziierten Herzfehlern und deren Korrigierbarkeit ab. Im Gegensatz dazu ist die Mortalität bei Feten mit Rechts-Isomerismen in der Postnatalperiode am höchsten. Dies ist hauptsächlich auf die Schwere und die ungünstigen Kombinationen der assoziierten Herzfehler zurückzuführen (*Berg et al.*, 2006).

#### 4) Fetale Echokardiographie

Die wichtigsten Schnittebenen der fetalen Echokardiographie sind der Vierkammerblick, der Fünfkammerblick und der Drei-Gefäß-Blick (Abb. 6).



a)

b)

c)

Abb. 6a, b, c: Hauptschnittebenen der Fetalen Echokardiographie: Vierkammerblick (a), Fünfkammerblick (b) und Drei-Gefäß-Blick (c).

Es ist empfehlenswert, die fetale Echokardiographie nicht am Herzen selbst zu beginnen, sondern am transabdominalen Querschnitt. Hier wird der abdominelle Situs festgelegt, nachdem anhand der Poleinstellung sowie der Stellung des kindlichen Rückens die Seitenzuordnung des Ultraschallbildes erfolgt ist. Unterschieden wird der Situs solitus, der Situs inversus und der Situs ambiguus.

Ausgehend vom transabdominalen Querschnitt wird der Schallkopf dann nach kranial geschwenkt (Abb. 7); so lässt sich die etwas schräg im Thorax liegende Ebene des Vierkammerblicks darstellen. Im Vierkammerblick stellen sich Vorhöfe, Ventrikel, atrioventrikuläre Klappen, interventrikuläre und interatriale Septen und die Aorta descendens dar. Die alleinige Beurteilung des Vierkammerblicks kann selbst bei optimalen Bedingungen nur ca. 40-50% aller Herzfehler entdecken, daher ist zur Komplettierung der Echokardiographie die Einstellung der Ausflustraktschnittebenen nötig.

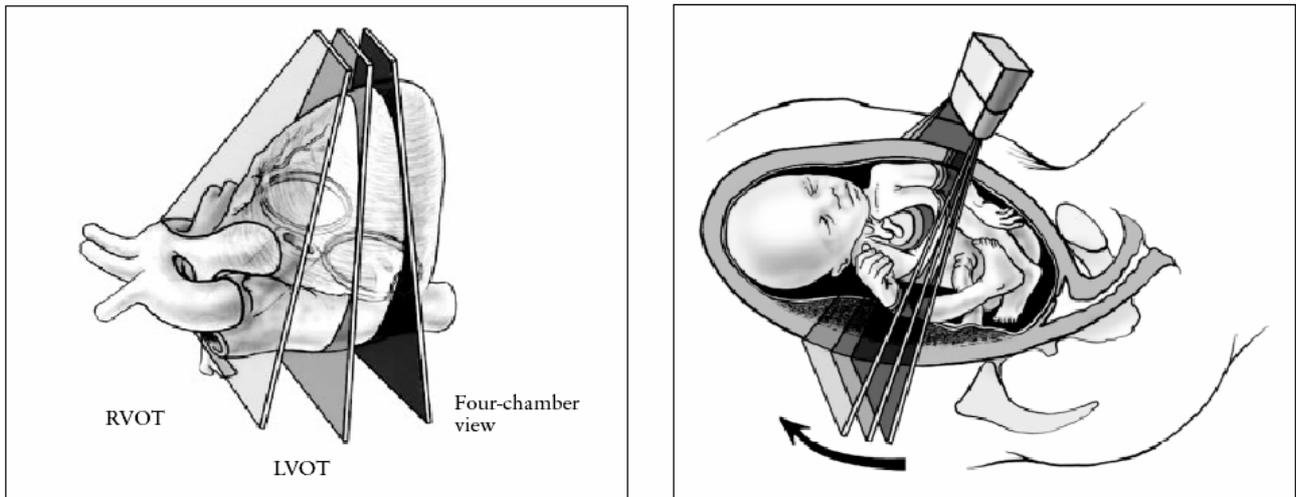


Abb. 7: Einstellung der 3 Haupt-Schnittebenen der fetalen Echokardiographie (aus ISUOG, 2007) (RVOT= Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, LVOT= Linksventrikulärer Ausflusstrakt, Four-chamber-view= Vierkammerblick).

Vom Vierkammerblick wird der Schallkopf weiter nach kranial geschwenkt, bis der linksventrikuläre Ausflusstrakt im Fünfkammerblick zur Darstellung kommt. In dieser Einstellung stellt sich zusätzlich zu den beiden Ventrikeln und Vorhöfen der Abgang der Aorta aus dem linken Ventrikel dar. Auffälligkeiten im Fünfkammerblick umfassen perimembranöse Ventrikelseptumdefekte, konotrunkale Anomalien und Anomalien der Aortenklappe.

Schwenkt man den Schallkopf weiter nach kranial, kommt der Drei-Gefäß-Blick zur Darstellung (*Yagel et al., 2002*). Hier wird links der Truncus pulmonalis sichtbar, der sich in den Ductus arteriosus fortsetzt, die Aorta ascendens zeigt sich als Gefäß in der Mitte, auf der rechten Seite liegt die quer angeschnittene Vena cava superior und dahinter die Trachea (Abb. 8). Der Thymus liegt vor der Gefäßgruppe. Aortenbogen und Ductus bilden auf der linken Seite der Trachea einen V-förmigen Zusammenfluss (*Achiron et al., 2002*).

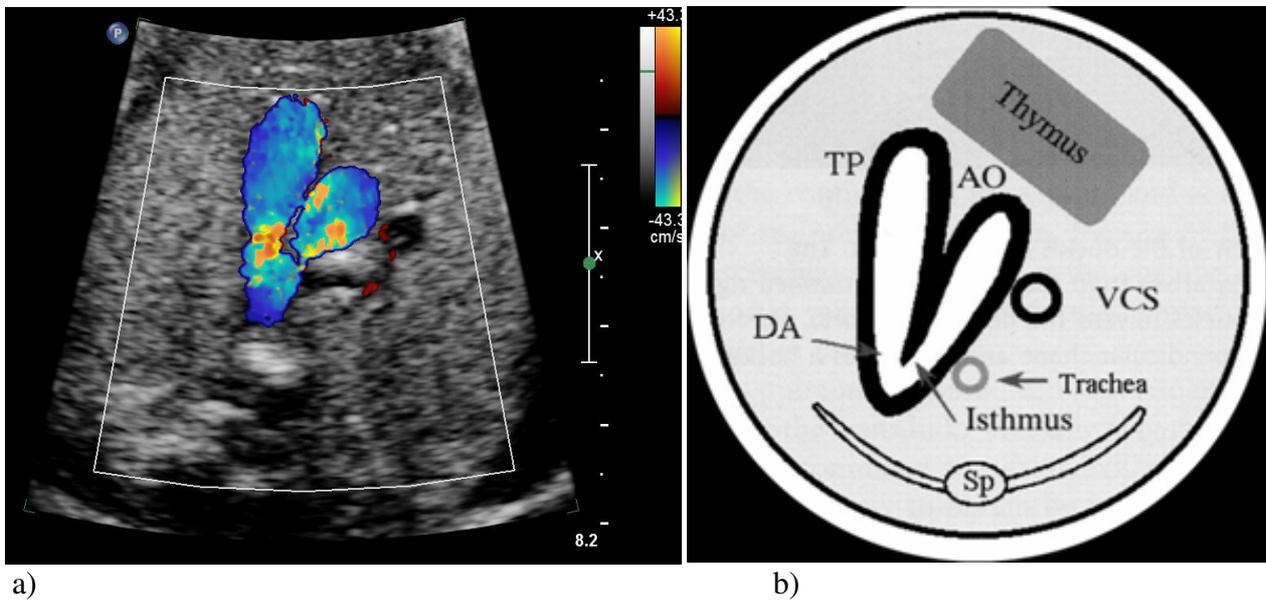


Abbildung 8a, b: Drei-Gefäß-Trachea-Blick a) farbcodierte Dopplersonographie b) schematische Darstellung (aus Chaoui, 2003) (TP= Truncus pulmonalis, DA= Ductus arteriosus, AO= Aorta, VCS= Vena cava superior, Sp= Wirbelsäule).

### III. MATERIAL UND METHODEN

#### 1) Patientinnengut

Alle Fälle zwischen 1998 und 2005, bei denen im Rahmen der fetalen Echokardiographie der Aortenbogen (oder einer der Aortenbögen) im Dreiflüß-Blick rechts von der Trachea zur Darstellung kam, wurden in den Datenbanken von zwei Referenzzentren für Pränatalmedizin und fetale Echokardiographie (Bonn und Lübeck) identifiziert. Befunde, Ultraschallbilder und Videoaufnahmen aller Fälle wurden retrospektiv ausgewertet.

## 2) Datenerhebung

Die Ultraschalluntersuchung inklusive der fetalen Echokardiographie wurde im Studienzeitraum standardisiert durchgeführt. Bei der Echokardiographie wurde ein segmentales Vorgehen unter Verwendung der B-Bild-, Farbdoppler- und gepulsten Dopplersonographie gewählt (*ISUOG*, 2006; *Yagel et al.*, 2001). 3,5 MHz, 4MHz, 5MHz oder 7,5MHz Schallköpfe wurden für die Ultraschalldiagnostik verwendet (Acuson Sequoia 512, Siemens, Erlangen, Deutschland; ATL HDI 5000, Philipps, Solingen, Deutschland; Voluson 730 Expert Pro, GE Healthcare, Solingen, Deutschland). Der Drei-Gefäß-Blick wurde eingestellt wie in vorangegangenen Publikationen beschrieben (*Achiron et al.*, 2002; *Yoo et al.*, 1997; *Yagel et al.*, 2001; *Yagel et al.*, 2002; *Chaoui und McEwing*, 2003) und war integrierter Bestandteil aller Untersuchungen in unserem Zentrum. In der Studienperiode wurden 13000 Zweit- und Dritt-Trimester Echokardiographien in den zwei Zentren durchgeführt. 80% der Untersuchungen waren Routinekontrollen, 20% wurden aufgrund sonographischer Auffälligkeiten überwiesen.

Ein rechter Aortenbogen mit aberranter linker A. subclavia wurde diagnostiziert wenn der Aortenbogen rechts von der Trachea im Drei-Gefäß-Blick zur Darstellung kam und einen U-förmigen Zusammenfluss mit dem Ductus arteriosus hinter Trachea und Ösophagus formte (Abb. 9a, b, c).

Dieser Gefäßring um Trachea und Ösophagus wird von der aberranten linken A. subclavia gebildet, die aus der Aorta descendens nahe dem Zusammenfluss mit dem Ductus arteriosus entspringt (Abb. 9d).

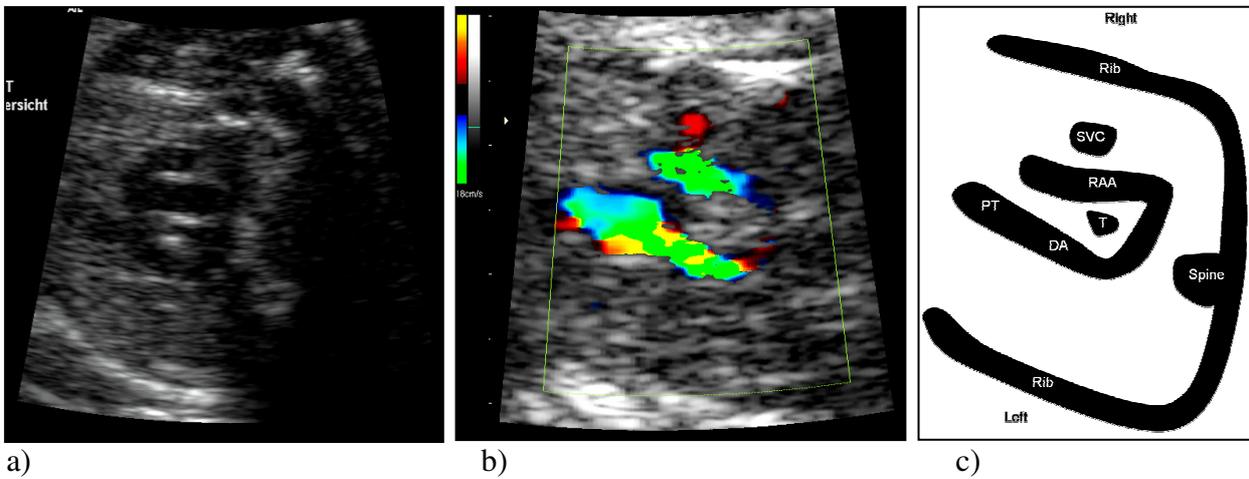


Abb. 9a, b, c: Rechter Aortenbogen mit aberranter linker A. subclavia im Drei-Gefäß-Blick

a) B-Bild-Sonographie b) Farbcodierte Doppler-Sonographie c) Schema (SVC= Vena cava superior, RAA= rechter Aortenbogen, T= Trachea, DA= Ductus arteriosus, PT= Truncus pulmonalis, Rib= Rippe, Spine= Wirbelsäule).

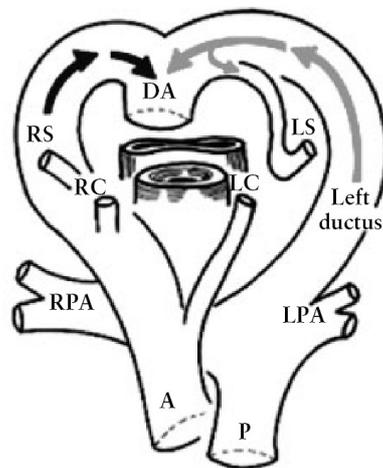


Abb. 9d: Modell des rechten Aortenbogens mit aberranter linker A. subclavia (aus Yoo et al., 2003).

Ein rechter Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße wurde diagnostiziert wenn der Aortenbogen rechts der Trachea zur Darstellung kam und keinen U-förmigen oder V-förmigen Zusammenfluss mit dem Ductus arteriosus bildete und/oder wenn die linke A. subclavia als erste Abzweigung des Bogens dargestellt werden konnte (Abb. 10a, b, c).

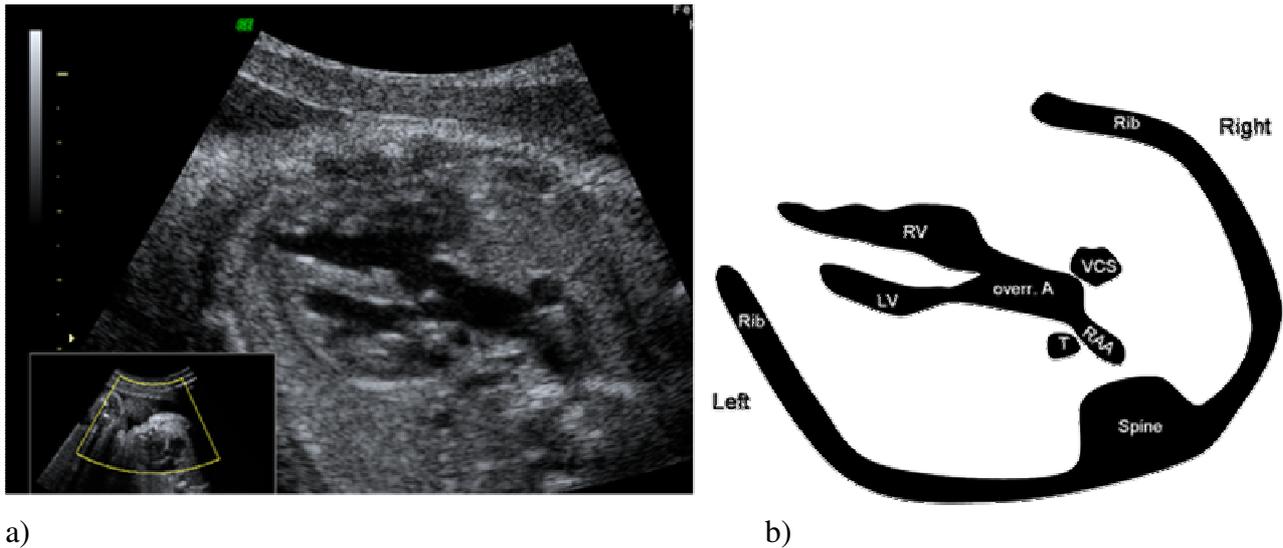


Abb.10a, b: Rechter Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße a) B-Bild-Sonographie b) Schema.

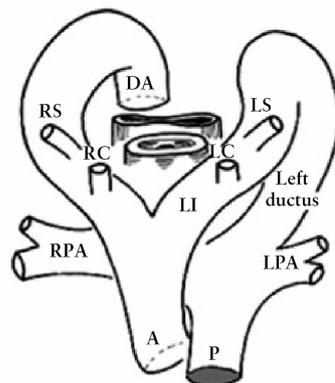


Abb. 10 c: Modell des rechten Aortenbogens mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße (aus Yoo et al., 2003).

Ein doppelter Aortenbogen wurde diagnostiziert wenn zwei Aortenbögen beidseits der Trachea dargestellt werden konnten, die klar vom Ductus arteriosus abgrenzbar waren und aus denen beide Karotiden und Aa. subclaviae getrennt und symmetrisch hervorgingen (Abb. 11a, b, c).

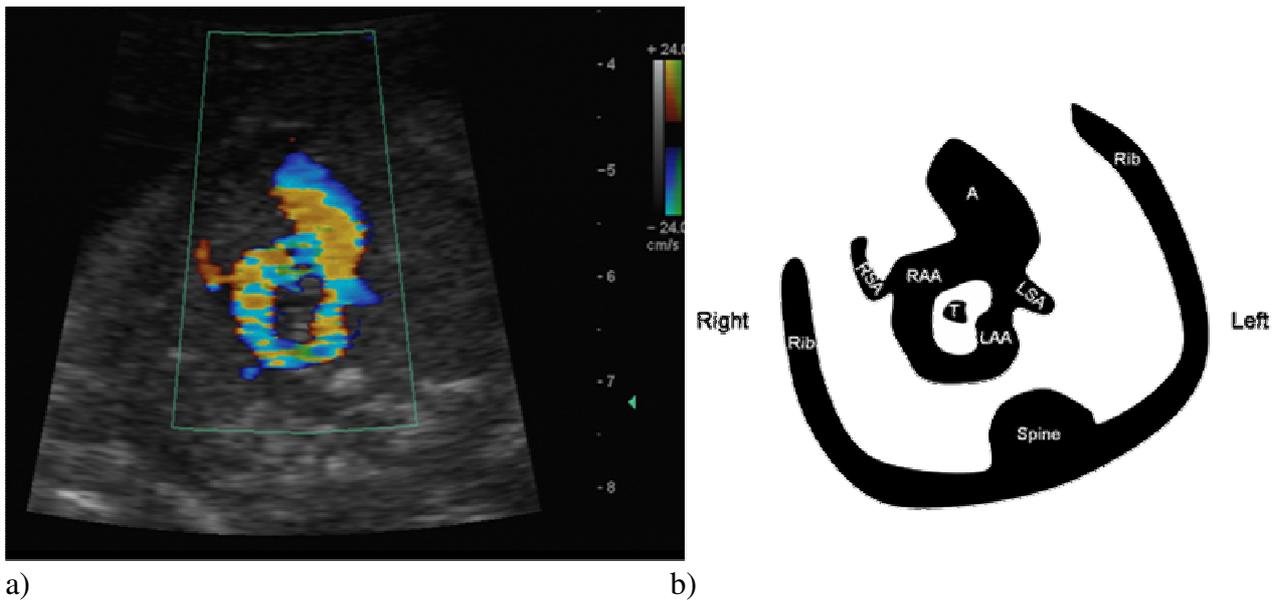


Abb. 11a, b: Doppelter Aortenbogen a) Farbcodierte Dopplersonographie b) Schema

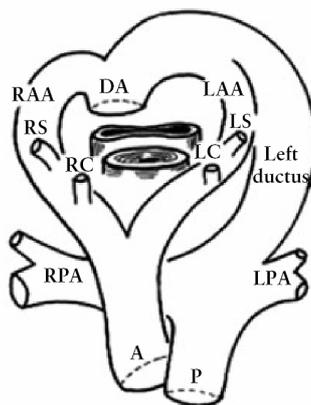


Abb. 11 c: Modell des doppelten Aortenbogens (aus Yoo et al., 2003).

Während der letzten zwei Jahre der Studienperiode wurde das Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße in allen Fällen prospektiv ausgewertet.

In Fällen, die vor dieser Periode diagnostiziert wurden, wurde versucht, das Verzweigungsmuster retrospektiv zu differenzieren. Rechte Aortenbögen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße wurden diagnostiziert, wenn der Aortenbogen auf der rechten Seite der Trachea lokalisiert war, das Verzweigungsmuster auf dem überprüften Material jedoch nicht auswertbar war.

Die pränatal gestellte Diagnose eines rechten Aortenbogens wurde in der postnatalen Periode in 47/71 (66%) Fällen verifiziert. Im Detail wurden 8/17 (47%) der Schwangerschaftsabbrüche und 2/3 (67%) der intrauterinen Fruchttode von spezialisierten Fetal-Pathologen untersucht und in 38/49 (78%) der lebend geborenen Kinder wurde die Diagnose im Rahmen postnatal durchgeführter Echokardiographien und herzchirurgischer Eingriffe bestätigt. In den übrigen 11 Fällen (22%) unterblieb eine postpartale Echokardiographie, so dass die Diagnose letztlich nicht bestätigt wurde.

Das Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße des Aortenbogens wurde nur in 30 Fällen (42%) im Rahmen der Autopsie, Echokardiographie oder Herzchirurgie detailliert beschrieben. Obwohl die pränatal diagnostizierten Verzweigungsmuster in all diesen Fällen bestätigt werden konnten, stützt sich die Diagnose der Verzweigungsmuster in unserer Serie in den übrigen Fällen auf die Ergebnisse des pränatalen Ultraschalls.

### **3) Statistik**

Die statistische Analyse wurde unter Anwendung des  $\chi^2$ - und Fisher-Exact-Tests durchgeführt. Alle Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant erachtet.

#### IV. ERGEBNISSE

71 Fälle mit rechtem Aortenbogen wurden im Studienzeitraum diagnostiziert.

26 (37%) hatten einen rechten Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra, bei 23 (32%) lag ein rechter Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße vor, bei 20 (28%) wurde ein rechter Aortenbogen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße gefunden und 2 (3%) hatten einen doppelten Aortenbogen. Die Art der Aortenbogenanomalie, die assoziierten Befunde und das Outcome unseres Kollektivs sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Das durchschnittliche maternale Alter lag bei 32,9 ( $\pm$  6,6) Jahren. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Diagnosestellung war 25,6 ( $\pm$  6,2) Wochen. Drei Fälle wurden im ersten Trimester entdeckt. Indikationen für die Überweisungen waren auffällige kardiale Anatomie (44%), Routineultraschall im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien bei Hochrisikopatientinnen (37%), extrakardiale Fehlbildungen (10%), Arrhythmien (6%) und Hydrops fetalis (3%). Eine Mutter hatte ein DiGeorge-Syndrom.

20 von 26 Fällen mit rechtem Aortenbogen und aberranter A. subclavia sinistra waren isolierte Befunde. 3 der 6 übrigen Feten hatten extrakardiale Fehlbildungen und waren mit einer Mikrodeletion 22q11 assoziiert (Tabelle 2). Ein Fetus, bei dem keine Untersuchung auf eine Mikrodeletion 22q11 durchgeführt wurde, hatte ein Pena-Shokeir Syndrom mit Ventrikelseptumdefekt. Bei einem Fetus wurde ein kleiner muskulärer Ventrikelseptumdefekt gefunden, ein anderer hatte einen Linksisomerismus ohne kardiale Fehlbildungen.

Ein Kommerell-Divertikel konnte in zwei von 26 Fällen nachgewiesen werden.

Alle 23 Fälle mit rechtem Aortenbogen und spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße waren mit kardialen Defekten assoziiert, am häufigsten mit Fallot'scher Tetralogie (n=10; davon 2 mit Mikrodeletion 22q11), Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (n=5; davon 2 mit Mikrodeletion 22q11) und Truncus arteriosus communis (n=3).

Bei einem Fet in dieser Gruppe wurde ein Linksisomerismus diagnostiziert.

Fünf der 23 Fälle hatten zusätzliche extrakardiale Fehlbildungen, 2 davon in Verbindung mit einer Mikrodeletion 22q11 (Tabelle 2) und 2 mit einer Trisomie 13. Ein Fetus, bei dem keine Untersuchung auf eine Mikrodeletion 22q11 durchgeführt wurde, hatte eine Kombination aus

einer Spina bifida aperta, einem atrioventrikulären Septumdefekt, einem Double-Outlet Right Ventricle und einer Pulmonalatresie.

19 von 20 Fällen mit rechtem Aortenbogen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße waren mit Heterotaxie Syndromen assoziiert (12 mit Linksisomerismus, 6 davon mit Dextrokardie; 7 mit Rechtsisomerismus, 3 davon mit Dextrokardie). Alle hatten zusätzlich komplexe kardiale Fehlbildungen und Anomalien des Situs. Die kardialen Defekte bei den Heterotaxie Syndromen umfassten verschiedene Kombinationen aus atrioventrikulärem Septumdefekt (n=13), diskordanter ventrikuloarterieller Konnektion (n=11) und Obstruktion des rechten Ausflusstraktes (n=9).

Alle 19 Fälle waren verbunden mit viszerokardialer Heterotaxie (9 mit Dextrokardie und linksseitigem Magen; 10 mit Levokardie und rechtsseitigem Magen). Die Anomalien des thorakalen Situs sowie die komplexen Kombinationen kardialer Defekte verhinderten eine retrospektive Auswertung des brachiocephalen Verzweigungsmusters in den meisten Fällen mit Heterotaxie Syndromen in unserem Kollektiv. Die Autopsieberichte dieser Gruppe sowie die Operationsberichte der postnatal durchgeführten operativen Interventionen bestätigten zwar das Vorliegen eines rechten Aortenbogens, allerdings fehlten spezifische Details zum brachiocephalen Verzweigungsmuster. Der einzige Fall in dieser Gruppe, der nicht mit einem Heterotaxie Syndrom assoziiert war, hatte einen rechten Aortenbogen mit rechtem Ductus arteriosus und keine weiteren kardialen oder extrakardialen Fehlbildungen. Auch hier konnte das Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße nicht beurteilt werden. Im Rahmen der postnatalen Echokardiographie wurde in diesem Fall ein spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße vermutet.

Die zwei Fälle mit doppeltem Aortenbogen waren isolierte Befunde.

**Tab. 1:** Verzweigungsmuster der Hals-Kopf-Gefäße, assoziierte Fehlbildungen und Outcome bei 71 Feten mit rechtem (RAA) oder doppeltem Aortenbogen (DAA)

brachiocephales Verzweigungsmuster	assoziierte Fehlbildungen	n=	SSA	IUFT	NNT	TK	lebend
RAA mit aberranter A. subclavia sinistra		26	3	1	0	0	22
	keine assoziierten Fehlbildungen	20	0	1	0	0	19
	muskulärer VSD	1	0	0	0	0	1
	VSD, Pena-Shokeir Syndrom	1	1	0	0	0	0
	TAC, LKG-Spalte, Del. 22q11	1	0	0	1	0	0
	LKG-Spalte, Spina bifida, Del. 22q11	1	1	0	0	0	0
	Hygroma colli, Del. 22q11	1	1	0	0	0	0
	Linksisomerismus, unterbrochene VCI, VCH	1	0	0	0	0	1
RAA mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße		23	6	1	2	2	12
	keine assoziierten Fehlbildungen	0	0	0	0	0	0
	Fallot'sche Tetralogie	10	2	1	0	0	7
	- isolierte Fallot'sche Tetralogie	6	1	0	0	0	5
	- Fallot'sche Tetralogie + Del. 22q11	1	0	0	0	0	1
	- Fallot'sche Tetralogie + Ösophagusatresie, Del. 22q11	1	1	0	0	0	0
	- Fallot'sche Tetralogie + Trisomie 13	1	0	1	0	0	0
	- Fallot'sche Tetralogie + multizystische rechte Niere, IUGR	1	0	0	0	0	1
	PA, VSD	5	1	0	0	1	3
	- isolierte PA, VSD	3	0	0	0	0	3
	- PA, VSD, MAPCA, Del. 22q11	2	1	0	0	1	0
	TAC	3	1	0	0	0	2
	- isolierter TAC	2	0	0	0	0	2
	- TAC, Hydrops, Hexadactylie, LKG-Spalte, Trisomie 13	1	1	0	0	0	0
	AVSD	3	1	0	1	0	1
	- AVSD, DORV, PA	1	0	0	0	0	1
	- AVSD, DORV, PA, Spina bifida aperta	1	1	0	0	0	0
	- Linksisomerismus, AVSD, HLV, unterbrochene VCI, VCH	1	0	0	1	0	0
	MA, HLH, TGA, PA, VSD	1	0	0	0	0	1
	DILV, DORV, PS	1	0	0	0	0	1
RAA mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße		20	8	3	2	1	6
	keine assoziierten Fehlbildungen	1	0	0	0	0	1
	Heterotaxie-Syndrom	19	8	3	2	1	5
	- Rechtsisomerismus	7	2	1	1	1	2
	- Linksisomerismus	12	6	2	1	0	3
Isolierter DAA		2	0	0	0	0	2

AVSD= atrioventrikulärer Septumdefekt; Del. 22q11= Mikrodeletion 22q11; DILV= double inlet left ventricle; DORV= Double-Outlet Right Ventricle; HLH= hypoplastisches Linksherz; HLV= hypoplastischer linker Ventrikel; IUFT= intrauteriner Fruchttod; IUGR= intrauterine Wachstumsretardierung; LKG-Spalte = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte; MA= Mitralatresie; MAPCA= große aortopulmonale Kollateralarterien; NNT= neonataler Tod; PA= Pulmonalatresie; PS= Pulmonalstenose; SSA= Schwangerschaftsabbruch; TAC= Truncus arteriosus communis; TGA= Transposition der großen Gefäße; TK= Tod in der Kindheit; VCH= viszerokardiale Heterotaxie; VCI= Vena cava inferior; VSD= Ventrikelseptumdefekt

Ein Screening auf eine Mikrodeletion 22q11 wurde in 53 von 71 Fällen unseres Kollektivs durchgeführt (75%). 3 der 17 getesteten Feten (18%) in der Gruppe mit rechtem Aortenbogen und aberranter linker A. subclavia und 4 der 16 getesteten Feten (25%) in der Gruppe der rechten Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße hatten eine Mikrodeletion 22q11 (Tabelle 2). Alle Feten mit rechtem Aortenbogen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße wurden negativ auf das Vorliegen einer Monosomie 22q11 getestet. Die 2 Feten mit doppeltem Aortenbogen wurden nicht auf das Vorliegen einer Mikrodeletion 22q11 getestet, jedoch hatte keiner der Überlebenden in unserem Kollektiv Stigmata eines DiGeorge-Syndroms, was einen normalen Karyotyp nahe legt. Das Vorliegen von extrakardialen Fehlbildungen (mit Ausnahme der Situsanomalien bei Heterotaxie Syndromen) war signifikant mit einer Mikrodeletion 22q11 assoziiert ( $p=0,004$ ).

**Tab. 2:** Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße, assoziierte Fehlbildungen und Outcome von 7 Feten mit rechtem Aortenbogen und Mikrodeletion 22q11

Fall	Gestationsalter	Typ des rechten Aortenbogens	kardiale Defekte	Zusatzbefunde	Outcome
1	21 Wochen	spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße	TOF, fehlender Ductus arteriosus	Ösophagusatresie, Hydramnion	SSA
2	20 Wochen	spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße	PA, VSD, MAPCA	Hydramnion	SSA
3	26 Wochen	spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße	PA, VSD, MAPCA	--	TK
4	36 Wochen	spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße	TOF, fehlender Ductus arteriosus	Hydramnion	Lebendgeburt Korrektur-OP geplant
5	22 Wochen	aberrante A. subclavia sinistra	kein Befund	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Spina bifida aperta, Klumpfüße	SSA
6	14 Wochen	aberrante A. subclavia sinistra	kein Befund	Hygroma colli	SSA
7	32 Wochen	aberrante A. subclavia sinistra	TAC Typ II	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Hydramnion	NNT

MAPCA= große aortopulmonale Kollateralarterie; NNT= neonataler Tod; PA= Pulmonalatresie; SSA= Schwangerschaftsabbruch; TAC= Truncus arteriosus communis; TK= Tod in der Kindheit; TOF= Fallot'sche Tetralogie; VSD= Ventrikelseptumdefekt

Das Outcome unseres Kollektivs war abhängig von den assoziierten kardialen und extrakardialen Malformationen sowie dem Vorliegen von Chromosomenstörungen (Tabelle 1), mit Ausnahme eines Feten mit isoliertem doppelten Aortenbogen, der sich im Alter von 6 Monaten aufgrund persistierender Schluckstörungen einer operativen Korrektur unterziehen musste.

## V. DISKUSSION

Die Inzidenz des rechten Aortenbogens beträgt unter Erwachsenen etwa 0,1 % (*Hastreiter et al.*, 1966). Eine ähnliche Inzidenz wurde in einem pränatalen Niedrig-Risiko-Kollektiv gefunden (*Achiron et al.*, 2002).

Trotzdem es eine Vielzahl unterschiedlicher Aortenbogenanomalien gibt, lassen sich die rechten Aortenbögen in zwei Hauptvarianten einteilen: 1. mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße und 2. mit aberranter A. subclavia sinistra (*Hastreiter et al.*, 1966).

In den Fällen mit aberranter A. subclavia sinistra sind Trachea und Ösophagus meist vom rechtsseitigen Aortenbogen und linksseitigem Ductus arteriosus umschlungen. Folglich lässt sich im pränatalen Ultraschall im Drei-Gefäß-Trachea-Blick ein Gefäßring um die Trachea herum darstellen, das sogenannte U-Zeichen (*Achiron et al.*, 2002; *Chaoui und McEwing*, 2003).

In dieser Situation entspringt die linke A. carotis communis als erste aus dem Aortenbogen, gefolgt von der rechten A. carotis communis, der rechten A. subclavia und einem retroösophagealen Gefäßsegment, aus dem die linke A. subclavia und der Ductus arteriosus abgehen. Das retroösophageale Gefäßsegment wird postnatal auch als Kommerell-Divertikel bezeichnet (*Yoo et al.*, 2003; *Chaoui et al.*, 2003).

Die pränatale Diagnose eines Kommerell-Divertikels ist selten (*Achiron et al.*, 2002). Diese deutliche Erweiterung des proximalen Teils der aberranten A. subclavia oder des Truncus brachiocephalicus, der den duktalem Blutfluss zur Aorta descendens leitet, wird erst mit der Regression des Ductus arteriosus in der postnatalen Periode offensichtlich. Das Kommerell-Divertikel stellt das Residuum des vierten Aortenbogens auf der entgegengesetzten Seite des dominanten Aortenbogens dar. In der Pränatalzeit ist dieses Segment genauso weit wie die Aorta descendens und der Ductus arteriosus und fällt daher sonographisch kaum auf. Dementsprechend wurde bei nur 2 von 26 Feten mit rechtem Aortenbogen und aberranter A. subclavia sinistra ein Kommerell'sches Divertikel gefunden. Bei diesen 2 Feten war der Ductus arteriosus schmaler als der Aortenbogen.

In Fällen mit rechtem Aortenbogen und spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße liegen sowohl die Aorta als auch der Ductus arteriosus meist auf der rechten Seite der Trachea und formen daher keinen Gefäßring. Die linke A. brachiocephalica

entspringt als erste aus dem Aortenbogen, gefolgt von der rechten A. carotis communis und der rechten A. subclavia, so dass eine spiegelbildliche Anordnung des normalen Verzweigungsmusters resultiert (Yoo *et al.*, 2003; Chaoui *et al.*, 2003).

Das Verzweigungsmuster des Aortenbogens hat erst vor kurzem Aufmerksamkeit in der pränatalen Sonographie erlangt. Dem Artikel von Yoo *et al.* (2003) folgend, der die Durchführbarkeit der pränatalen Differenzierung des Verzweigungsmusters demonstriert und der Arbeit von Chaoui *et al.* (2005), der die aberrante A. subclavia dextra (mit linkem Aortenbogen) als einen kardialen Marker bei Feten mit Down Syndrom propagiert, schließen viele Zentren das Verzweigungsmuster des Aortenbogens in ihre kardiale Diagnostik ein. Vor diesen Publikationen beruhte die Bestimmung des Verzweigungsmusters hauptsächlich auf dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines U-Zeichens im Drei-Gefäß-Trachea-Blick, wie zum Beispiel in der Studie von Achiron *et al.* (2002) und der hier durchgeführten (in den ersten 6 Jahren der Studienperiode). Aufgrund des limitierten postnatalen Follow-ups bezüglich des Verzweigungsmusters der brachiocephalen Gefäße in unserer Serie können wir die Reliabilität dieser unterschiedlichen diagnostischen Methoden nicht beurteilen. Jedoch konnte in den 30 Fällen, in denen eine detaillierte postnatale Beschreibung vorlag, das pränatal bestimmte Verzweigungsmuster immer bestätigt werden.

Die vorherrschende Variante der rechten Aortenbögen in der allgemeinen Bevölkerung ist der rechte Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra. Achiron *et al.* (2002) fand 19 Fälle mit rechtem Aortenbogen unter 18000 mittels fetaler Echokardiographie gescreenten Schwangerschaften. 18 davon waren mit einem U-Zeichen assoziiert, was einen rechten Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra nahe legt. Ein Fetus hatte einen doppelten Aortenbogen.

Die Inzidenz begleitender kongenitaler Herzfehler bei rechten Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße liegt bei über 90%, während nur 10% der Feten mit rechtem Aortenbogen und aberranter linker A. subclavia Herzfehler haben (Valletta *et al.*, 1997). Dementsprechend wurden 22 der 26 Feten mit rechtem Aortenbogen und aberranter linker A. subclavia in unserer Serie während Routineultraschalluntersuchungen bei Hochrisikopatientinnen entdeckt und 20 davon hatten keine weiteren Fehlbildungen. Im Gegensatz dazu wurden alle 23 Feten mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße bereits mit vordiagnostizierten Vitien überwiesen, die in allen 23 Fällen bestätigt wurden.

Der häufigste assoziierte Herzfehler ist die Fallot'sche Tetralogie, wobei hier die Inzidenz rechter Aortenbögen (meist mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße) von 13-35% reicht (*Hastreiter et al.*, 1966; *Glew und Hartnell*, 1991; *Yoo et al.*, 1999). Andere häufig assoziierte Vitien sind die Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt und der Truncus arteriosus communis. Hier liegen die Inzidenzen des rechten Aortenbogens bei 31-36% und 15-36% (*Hastreiter et al.*, 1966; *Glew und Hartnell*, 1991). Diese Zahlen konnten größtenteils in unserer Serie bestätigt werden: die Fallot'sche Tetralogie als häufigstes assoziiertes Vitium rechter Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße (43%), gefolgt von der Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt (23%) und dem Truncus arteriosus (13%).

In einer fetalen Autopsie-Studie fanden *Ho et al.* (1991) rechte Aortenbögen bei 5 von 20 Herzen mit Linksisomerismus (nur eines davon mit Dextrokardie) und bei 5 von 10 Herzen mit Rechtsisomerismus (2 davon mit Dextrokardie). Ähnliche Zahlen wurden für die postnatale Periode veröffentlicht (*Peoples et al.*, 1983; *Rose et al.*, 1975). Obwohl keine Details zum Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße in diesen Veröffentlichungen erwähnt wurden, legt das Fehlen eines Gefäßrings um Trachea und Ösophagus das spiegelbildliche Verzweigungsmuster als dominierende Variante in diesen Fällen nahe. Unter den 78 Feten, bei denen in unseren Zentren pränatal ein Heterotaxie-Syndrom diagnostiziert wurde (*Berg et al.*, 2005; *Berg et al.*, 2006), hatten 21 einen rechten Aortenbogen. Diese wurden in die hier vorliegende Studie eingeschlossen. In 19 dieser Fälle konnte das Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße retrospektiv nicht ausgewertet werden, jedoch war kein Fall mit einem Gefäßring assoziiert und auch die postnatalen Berichte erwähnen keinen aberranten Verlauf der linken A. subclavia, was auf ein spiegelbildliches Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße schließen lässt. Die 2 übrigen Feten, bei denen das Verzweigungsmuster ausgewertet werden konnte, waren beide mit einem Linksisomerismus assoziiert; einer hatte einen rechten Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra und einen Gefäßring, der andere hatte einen spiegelbildlichen Verzweigungstyp mit fehlendem Ductus arteriosus.

Aufgrund ihres Gefäßverlaufs können rechte Aortenbögen mit aberranter linker A. subclavia und doppelte Aortenbögen eine erhebliche Kompression von Trachea und Ösophagus verursachen. Bei rechten Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße ist der Gefäßring nicht geschlossen, daher kommen Kompressionssyndrome hier nicht vor (*Yoo et al.*, 2003). Wie in der Untersuchungsreihe von

Achiron *et al.* (2002) hatte auch in unserer Serie das einzige Kind mit einem symptomatischen Gefäßring (der operativ korrigiert werden musste) einen doppelten Aortenbogen, während 18 Feten mit isoliertem rechten Aortenbogen und aberranter A. subclavia sinistra einen unauffälligen postnatalen Verlauf hatten. Das kann dadurch erklärt werden, dass der Gefäßring beim doppelten Aortenbogen sehr eng ist, im Gegensatz zum rechten Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra, bei dem der Ring wahrscheinlich lockerer ist (Valletta *et al.*, 1997). Allerdings treten die Symptome in Fällen von rechten Aortenbögen mit aberranter linker A. subclavia innerhalb einer weiten Zeitspanne auf, die von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter reicht. Die veröffentlichten Fälle in der Literatur repräsentieren daher hauptsächlich das symptomatische Teilkollektiv der Individuen mit Gefäßringen. Die wahre Inzidenz der Komplikationen in dieser Gruppe bleibt jedoch weiterhin unbekannt.

Trunkus-Konus-Anomalien sind stark mit Mikrodeletionen 22q11 (CATCH 22) assoziiert (Boudjemline *et al.*, 2000). Die Inzidenz dieser Mikrodeletion beträgt 60% bei Patienten mit unterbrochenem Aortenbogen (Rauch *et al.*, 1998), 33% bei Patienten mit Truncus arteriosus communis (Momma *et al.*, 1997; Volpe *et al.*, 2003), 23% bei Patienten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt (vorwiegend in Anwesenheit großer aortopulmonaler Kollateral- Arterien- MAPCA` s) und 16% bei der Fallot`schen Tetralogie (Goldmuntz *et al.*, 1998). Dementsprechend betrug die Inzidenz der 22q11 Mikrodeletion in unserem Kollektiv 25% bei den Patienten mit Trunkus-Konus-Anomalien und einem normalen Situs, die auf diese Mikrodeletion getestet wurden. Unter 4 Feten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt wurden die beiden mit MAPCA` s positiv für eine Mikrodeletion 22q11 getestet.

Rauch *et al.* (2004) zeigte, dass bei Patienten mit Trunkus-Konus-Anomalien die Aberranz der Aa. subclaviae den besten Vorhersagewert für das Vorliegen einer Mikrodeletion 22q11 hatten, und zwar unabhängig von der Lage des Aortenbogens. Feten mit aberrantem zervikalem, duktalem oder isoliertem Ursprung der dem Aortenbogen kontralateral liegenden A. subclavia waren signifikant häufiger mit 22q11 Mikrodeletionen vergesellschaftet als Feten mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße.

In unserem Kollektiv hatten 20 Feten Trunkus-Konus-Anomalien und wurden auf eine Mikrodeletion 22q11 getestet; 5 davon hatten einen positiven Befund und nur einer dieser Feten hatte eine aberrante A. subclavia sinistra. Diese niedrige Inzidenz von Anomalien der linken A. subclavia in unserem Kollektiv kann darauf zurückgeführt werden, dass unser sonographischer Ansatz keine klare Differenzierung zwischen spiegelbildlichem Verzweigungsmuster und

zervikalem Ursprung der A. subclavia von der A. carotis erlauben, eine Variante, die in der Serie von Rauch *et al.* (2004) als zweithäufigste mit einer Mikrodeletion vergesellschaftet war.

Keiner der 20 Feten mit aberranter A. subclavia sinistra und ansonsten normaler Anatomie war assoziiert mit einer Mikrodeletion 22q11, während 3 von 6 Fällen mit zusätzlichen kardialen oder extrakardialen Fehlbildungen eine Monosomie 22q11 hatten.

In der gesamten Kohorte waren extrakardiale Fehlbildungen (ausgenommen die Situs-Anomalien bei Heterotaxie Syndromen) signifikant mit einer Mikrodeletion 22q11 verbunden und stellen deshalb einen wichtigen diagnostischen Marker bei Feten mit rechten Aortenbögen dar. Obwohl über eine sporadische Assoziation mit der Mikrodeletion 22q11 in früheren Veröffentlichungen berichtet wurde (*Raymond et al.*, 1997; *Yates et al.*, 1996), waren in unserer Serie Heterotaxie Syndrome nicht mit 22q11 Mikrodeletionen vergesellschaftet.

Zusammenfassend sind rechte Aortenbögen in der Fetalperiode häufig mit anderen kardialen und/ oder extrakardialen Fehlbildungen, Heterotaxie Syndromen und Mikrodeletionen 22q11 assoziiert. Die damit verbundenen gesundheitlichen Konsequenzen hängen vom Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße und dem Vorhandensein weiterer Fehlbildungen ab. Deswegen sollte in pränatal diagnostizierten Fällen eine gewissenhafte Untersuchung der fetalen kardialen und extrakardialen Anatomie einschließlich des brachiocephalen Verzweigungsmusters erfolgen und eine zytogenetische Diagnostik vorsichtig in Erwägung gezogen werden.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die intrauterine Verteilung der unterschiedlichen Formen rechtsläufiger Aortenbögen, deren assoziiertes Fehlbildungsspektrum und Outcome zu erfassen.

Hierfür wurden alle zwischen 1998 und 2005 an zwei Zentren für Pränatale Medizin diagnostizierten Fälle retrospektiv ausgewertet.

In der Studienperiode wurden 71 Fälle diagnostiziert. 26 (37%) hatten einen rechten Aortenbogen mit aberranter A. subclavia sinistra, 23 (32%) hatten einen rechten Aortenbogen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der Hals/ Kopf-Gefäße, 20 (28%) hatten einen rechten Aortenbogen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße und 2 (3%) hatten einen doppelten Aortenbogen.

Während 20 von 26 Fällen mit rechtem Aortenbogen und aberranter A. subclavia sinistra isoliert auftraten, waren alle 23 Fälle mit rechtem Aortenbogen und spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße mit Herzfehlern assoziiert.

Die häufigsten Vitien waren die Fallot'sche Tetralogie (43%) und Pulmonalatresien mit Ventrikelseptumdefekt (22%). 19 der 20 Fälle mit rechtem Aortenbogen mit nicht näher differenzierbarem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße waren verbunden mit Heterotaxie Syndromen und hatten zusätzlich kardiale Fehlbildungen und Situsanomalien.

Die zwei Fälle mit doppeltem Aortenbogen waren isolierte Befunde.

7 Fälle in unserer Serie (10%) hatten eine Mikrodeletion 22q11 und waren signifikant mit extrakardialen Fehlbildungen assoziiert.

Das Outcome in unserer Kohorte war allein durch die kardialen und extrakardialen Fehlbildungen bestimmt, mit Ausnahme eines Kleinkindes mit isoliertem doppeltem Aortenbogen, bei dem eine chirurgische Korrektur nötig wurde.

Der rechte Aortenbogen des Feten ist somit häufig mit kardialen und extrakardialen Fehlbildungen, Heterotaxie Syndromen und Mikrodeletionen 22q11 assoziiert, die entscheidenden Einfluss auf das Outcome haben.

Der isolierte rechte Aortenbogen ist selten behandlungsbedürftig.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, Bronshtein M, Zimand S, Lipitz S, Yagel S. Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to *in-utero* diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 553-557.

Allan LD, Zidere V, Tsapakis G, Huggon IC. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 876-881.

Axt-Fliedner R, Gembruch U, Krapp M. Fehlbildungen des Aortenbogens. *Gynäkologe* 2006; 39: 48-60.

Berg C, Geipel A, Kamil D, Knuppel M, Breuer J, Krapp M, Baschat A, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 921-931.

Berg C, Geipel A, Kamil D, Krapp M, Breuer J, Baschat AA, Knopfle G, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. The syndrome of right isomerism-prenatal diagnosis and outcome. *Ultraschall Med* 2006; 27: 225-233.

Berg C, Gembruch U, Geipel A. Fetale Heterotaxie- Syndrome. *Gynäkologe* 2006; 39: 31-38.

Bork MD, Egan JFX, Diana DJ. A new method for on-screen ultrasonographic determination of fetal cardiac axis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1192-1195.

Boudjemline Y, Fermont L, Fraisse A, Kachaner J, Villain E, Sidi D, Bonnet D. [Prenatal diagnosis of conotruncal heart diseases. Result in 337 cases]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93: 583-586.

Braunstein PW Jr, Sade RM. Vascular malformations with airway obstructions. *The Pediatric Airways* 1991; 81-96.

Bronshtein M, Lorber A, Berant M, Auslander R, Zimmer EZ. Sonographic diagnosis of fetal vascular rings in early pregnancy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 101-103.

Calder L, Van Praagh R, Van Praagh S. Truncus arteriosus communis. Clinical, angiographic and pathologic findings in 100 patients. *Am Heart J* 1976; 92: 23-38.

Capdevila J, Vogan KJ, Tabin CJ, Izpisua Belmonte JC. Mechanism of left-right determination in vertebrates. *Cell* 2000; 101: 9-21.

Chaoui R, McEwing R. Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 81-93

Chaoui R, Schneider MB, Kalache KD. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 661-663.

Chaoui R., Heling KS, Sarioglu N, Schwabe M, Dankof A, Bollmann R. Aberrant right subclavian artery as new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 257-263.

Freedom RM, Mawson JB, Yoo S-J, Benson LN. Truncus arteriosus or common arterial trunk. In: *Congenital heart disease: Textbook of Angiocardiographie*. Armonk, NY: Futura 1997: 219-241.

Freedom RM, Mawson JB, Yoo S-J, Benson LN. Tetralogy of Fallot and pulmonary atresia and ventricular septal defect. In: *Congenital Heart Disease: Textbook of Angiocardiographie*. Armonk, NY: Futura 1997; 493-533.

Fujinaga M. Development of sidedness of asymmetric body structures in vertebrates. *Int J Dev Biol* 1997; 41: 153-186.

Glew D, Hartnell GG. The right aortic arch revisited. *Clin Radiol* 1991; 43: 305-307.

Glover TW. CATCHing a break on 22. *Nature Genet* 1995; 10: 257-258.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald- McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 492-498.

Gross RE, Neuhauser EDB. Compression of the trachea or esophagus by vascular anomalies. Surgical therapy in 40 cases. *Pediatrics* 1951; 7: 69.

Hastreiter AR, D`Cruz IA, Cantez T, Namin EP, Licata R. Right- sided aorta. I. Occurrence of right aortic arch in various types of congenital heart diseases. II. Right aortic arch, right descending aorta, and associated anomalies. *Br Heart J* 1966; 28: 722-739.

Ho SY, Cook A, Anderson RH, Allan LD, Fagg N. Isomerism of the atrial appendages in the fetus. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 589-608.

Ho SY, Fagg N, Anderson RH, Cook A, Allan L. Disposition of the atrioventricular conduction tissues in the heart with isomerism of the atrial appendages: its relation to congenital complete heart block. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 904-910.

ISUOG. Cardiac screening examinations of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107-113

Kathiriya IS, Srivastava D. Left- right asymmetry and cardiac looping: implications for cardiac development and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 2000; 97: 271-279.

Lin AE, Ticho BS, Houde U, Westgate MN, Holmes LB. Heterotaxy: associated conditions and hospital- based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000; 2: 157-172.

Momma K, Ando M, Matsuoka R. Truncus arteriosus communis associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1067-1071.

Muntau A. Intensivkurs Pädiatrie. München: *Urban & Fischer Verlag*, 2004.

Patel CR, Lane JR, Spector ML, Smith PC. Fetal echocardiographic diagnosis of vascular rings. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 251-257.

Peoples WM, Moller JH, Edwards JE. Polysplenia: a review of 146 cases. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 129-137.

Rauch A, Hofbeck M, Leipold G, Klinge J, Trautmann U, Kirsch M, Singer H, Pfeiffer RA. Incidence and significance of 22q11.2 hemizygoty in patients with interrupted aortic arch. *Am J Med Genet* 1998; 78: 322-331.

Rauch R, Rauch A, Koch A, Zink S, Kaulitz R, Girisch M, Singer H, Hofbeck M. Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery-reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes? *Eur J Pediatr* 2004; 163: 642-645.

Raymond FL, Simpson JM, Mackie CM, Sharland GK. Prenatal diagnosis of 22q11 deletions: a serie of five cases with congenital heart defects. *J Med Genet* 1997; 34: 679-682.

Rose V, Izukawa T, Moes CA. Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975; 37: 840-852.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI. Spectrum of clinical features associated with chromosome 22q11 deletions: a european collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.

Schiebler TH, Schmidt W., Hrsg., Anatomie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1991.

Shipp TD, Bromley B, Hornberger LS, Nadel A, Benacerraf BR. Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 97-102.

Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: a marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 187-191.

Stewart JR, Kincaid OW, Titus JL. Right aortic arch: Plain film diagnosis and significance. *AJR Radium Ther Nucl Med* 1966; 97: 377-389.

Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics* 1998; 102: 258-259.

Thomas JA, Graham JM. Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics* 1997; 253-266.

Tschirch E, Chaoui R, Wauer RR, Schneider M, Rudiger M. Perinatal management of right aortic arch with aberrant left subclavian artery associated with critical stenosis of the subclavian artery in a newborn. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 296-298.

Valletta EA, Pregarz M, Bergamo- Andreis IA, Boner AL. Tracheoesophageal compression due to congenital vascular anomalies (vascular rings). *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 93-105.

Van Praagh R, Van Praagh S. The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. *Am J Cardiol* 1965; 16: 406-425.

Vinals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 358-367.

Volpe P, Paladini D, Marasini M, Buonadonna AL, Russo MG, Caruso G, Marzullo A, Vassallo M, Martinelli P, Gentile M. Common arterial trunk in the fetus: characteristics, associations and outcome in a multicentre series of 23 cases. *Heart* 2003; 89: 1437-1441.

Webber SA, Hatchwell E, Barber JC, Daubeney PE, Crolla JA, Salmon AP, Keeton BR, Temple IK, Dennis NR. Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of

selected malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: a three-year prospective study. *J Pediatr* 1996; 129: 26-32.

Winer- Muram HT, Tonkin IL. The spectrum of heterotaxie syndrome. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 1147-1170.

Woodward PJ, Kennedy A, Sohaey R, Hrsg., Diagnostic Imaging Obstetrics. Salt Lake City: *Amirsys Inc*, 2005.

Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short- axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367-369.

Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 340-345.

Yates RW, Raymond FL, Cook A, Sharland GK. Isomerism of the atrial appendages associated with 22q11 deletion in a fetus. *Heart* 1996; 76: 548-549.

Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A. Three- vessel view of the upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 173-182.

Yoo SJ, Lee YH, Cho KS, Kim DY. Sequential segmental approach to fetal heart disease. *Cardiol Young* 1999; 9: 430-444.

Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Chun YK, Hong SR. Tetralogy of Fallot in the fetus: findings at targeted sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 29-37.

Yoo SJ, Min JY, Lee YH, Roman K, Jaeggi E, Smallhorn J. Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 535-546.

## VIII. ANHANG

### 1) Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Ulrich Gembruch, Direktor der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin der Universitätsfrauenklinik Bonn, für seine Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. Christoph Berg, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, sehr herzlich für die Bereitstellung des Themas, seine engagierte wissenschaftliche Betreuung, Motivation und Bereitschaft, als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung zu stehen.

Ich danke meinen Eltern in tiefer Verbundenheit, dass sie mir das Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.