

**Das Hypoplastische Linksherzsyndrom:  
Eine Analyse von 95 pränatal diagnostizierten Fällen**

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

Johanna Wahl

aus Bonn

2015

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Gembruch

2. Gutachter: Apl.-Prof. Dr. med. J. Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.05.2015

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Pränatale Diagnostik	9
1.2 Verlauf nach pränataler Diagnose	13
1.3 Therapieoptionen	14
<b>2. Datensatz und Methodik</b>	<b>17</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1 Schwangerschaftsverläufe und Outcome	23
3.2 Entwicklungen über den Studienzeitraum	27
3.3 Risikofaktoren	31
3.3.1 Extrakardiale Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen	31
3.3.2 Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht	36
3.3.3 Zusätzliche intrakardiale Fehlbildungen	39
3.3.4 Anatomischer Subtyp der Aortenatresie und Mitralstenose	44
3.4 Vergleich Hoch- und Standardrisiko- Patientenkohorte	45
<b>4. Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1 Vergleich pränataler und kardiochirurgischer Studien	50
4.2 Vergleich pränataler Studien	54
4.3 Risikofaktoren	59
4.4 Diagnostik und Beratung	61

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>68</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis	68
6.2	Tabellenverzeichnis	72
6.3	Verläufe der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen	73
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>88</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenstenose
AA	Aortenatresie
CC	Compassionate Care
CHA	Chromosomenanomalien
EKF	Extrakardiale Fehlbildungen
FO	Foramen ovale
ITT	Intention to treat
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
LG	Lebendgeburten
LV	Linker Ventrikel
MS	Mitralklappenstenose
MA	Mitralklappenatresie
NI	Norwood-I-Operation
NII	Glenn-Operation
NIII	Fontan-Operation
n.u.	Nicht untersucht
NT	Nuchal Transparency
OP	Operation
SLOS	Smith Lemli Opitz Syndrom

SSW	Schwangerschaftswochen
SUA	Singuläre Nabelschnurarterie
TOP	Termination of pregnancy
VCC	Ventrikulokoronare Kommunikation
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## 1. Einleitung

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom ist ein seltener Herzfehler, der 2-3 % der angeborenen Herzfehler ausmacht, aber ohne Therapie 25-40 % der kardial begründeten neonatalen Todesfälle bedingen würde (Barron *et al.*, 2009; Morris *et al.* 1990; Murdison *et al.* 1990). Das Wiederholungsrisiko bei bisher einmaligen Auftreten eines HLHS bei einem Kind der Eltern beträgt 2 % (Strauss, 2008). Der Begriff Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) beinhaltet eine große Breite von Malformationen, die alle zu einem unterentwickelten linken Ventrikel führen, der unfähig ist, die Systemzirkulation aufrecht zu halten. Das HLHS entsteht in erster Linie aus Obstruktionen der linksseitigen Ein- und/oder Ausflussbahn mit Fehlentwicklungen insbesondere der Herzklappen (Feinstein *et al.*, 2011). Die "klassische Form" des HLHS beinhaltet neben dem unterentwickelten linken Ventrikel eine Einflussbahnobstruktion (Mitralklappenatresie bzw. -stenose) sowie eine Obstruktion des Ausflusstraktes (Aortenklappenatresie bzw. -stenose) mit einer Hypoplasie des Aortenbogens und der Aorta ascendens (Noonan und Nadas, 1958).

Selten kann ein gestörter Blutfluss über dem Foramen ovale zu einer verminderten Füllung des linken Ventrikels führen. Konsekutiv kann es zu verminderten Wachstum und Hypoplasie desselben kommen (Feinstein *et al.*, 2011).

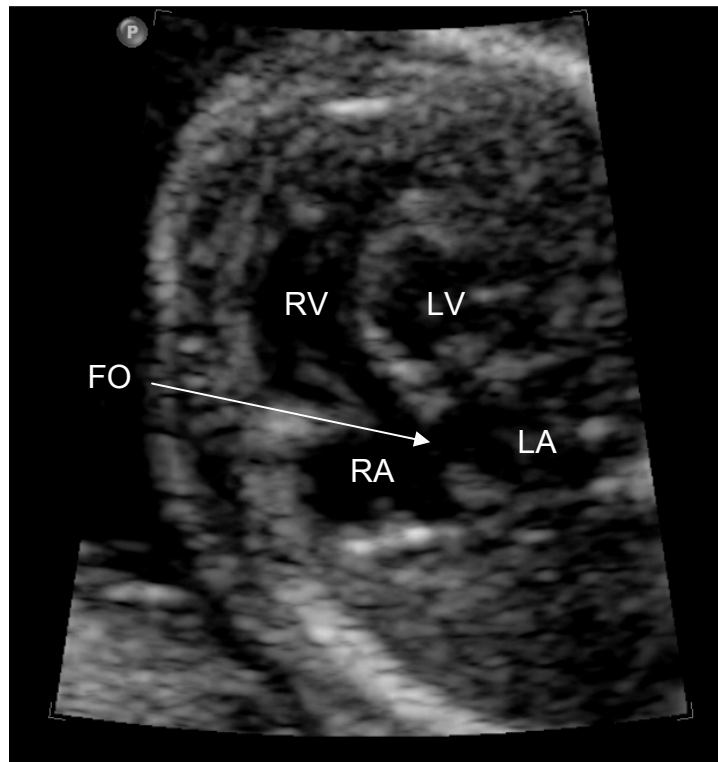
Allgemein weisen Feten mit HLHS im Verhältnis zum Herzgesunden ein kleineres Foramen ovale auf (Feit, 1991). Ein HLHS mit oft sekundär hochrestriktiven bzw. verschlossenem Foramen ovale ist mit einer schlechteren Prognose behaftet (Lowenthal *et al.*, 2012; Rychik *et al.*, 2010; Rychik *et al.*, 1999; Vlahos *et al.*, 2004). Neben diesem Risikofaktor zählen die Trikuspidalinsuffizienz, extrakardiale Fehlbildungen, Chromosomenaberrationen, die Entbindung vor der 34. SSW, ein Geburtsgewicht < 2800 g und eine AA/MS Morphologie zu Merkmalen, die die Prognose negativ beeinflussen (Glatz *et al.*, 2008; Pigula *et al.*, 2007; Rychik *et al.*, 2010; Vida *et al.*, 2008). Formen des HLHS, die ventrikuloatriale, atrioventrikuläre und venoatriale Diskonkordanz sowie atrioventrikuläre Septumdefekte oder Transposition der großen Gefäße beinhalten, werden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

In utero ist die hämodynamische Stabilität bei HLHS durch das offene Foramen ovale und insbesondere den offenen Ductus arteriosus gewährleistet. Diese garantieren die Versorgung des Körperkreislaufes angetrieben durch den rechten Ventrikel. Die Kommunikation zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta erlaubt auch bei Aortenklappenatresie eine komplett retrograde Blutversorgung der Koronarien sowie die cerebrale Durchblutung. Das HLHS ist ein ductusabhängiges Vitium, das in utero gut toleriert wird und bei isolierten HLHS keine Wachstumseinschränkung des Feten begründet. Liegt jedoch ein verschlossenes oder hochrestriktives Foramen ovale vor, kommt es gegebenenfalls zu einem Hydrops fetalis und eventuell zum IUFT (Coulson, 1994). Außerdem weisen Feten mit HLHS, eventuell durch die verminderte Sauerstoffversorgung, im Durchschnitt einen kleineren Kopfumfang und ein geringeres Kopfwachstum bis hin zum Mikrozephalus auf (Hinton, 2008; Shillingford, 2007). Kommt es nach der Geburt zum Verschluss des Ductus arteriosus, kann der Systemkreislauf nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es kommt zu Herzkreislaufversagen und Tod des Neugeborenen in den ersten Lebenstagen. Bei persistierenden Ductus arteriosus kommt es in den ersten Lebenstagen bis -wochen zu Herzversagen durch den wachsenden pulmonalen Blutfluss (Norwood *et al.*, 1983). Ein unbehandeltes HLHS ist somit immer letal.



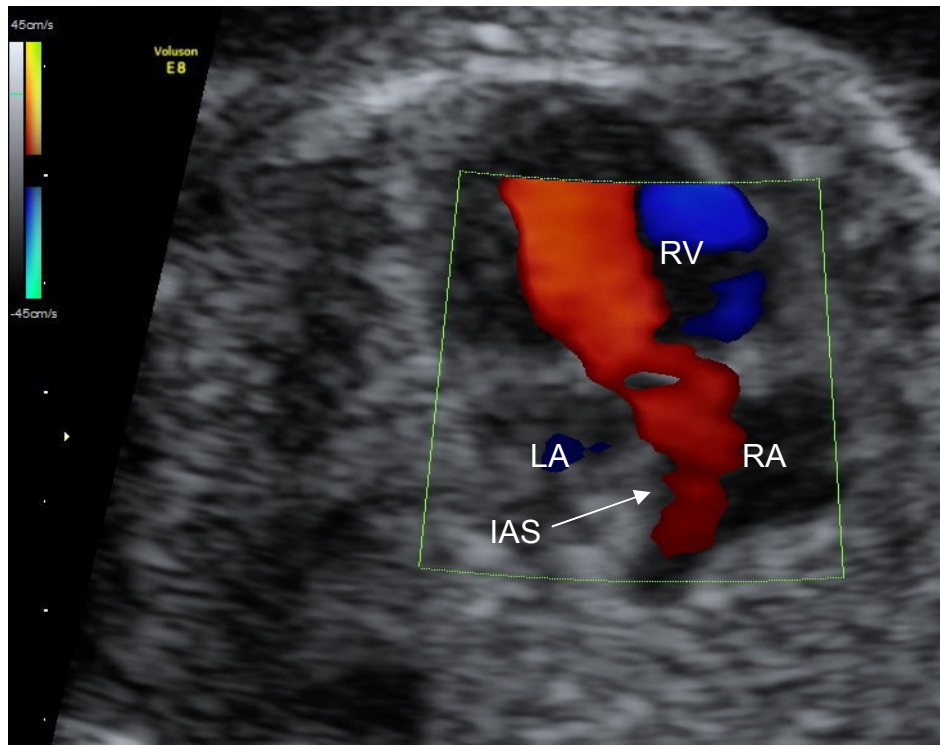
## 1.1 Pränatale Diagnostik

Das HLHS gehört mit einer Detektionsrate von über 50 % zu den proportional am häufigsten pränatal diagnostizierten schweren Herzfehlern (Allan *et al.*, 1994; Simpson, 2009). Es macht 14-16 % der pränatal diagnostizierten Herzfehler aus (Allan, 2003). Das HLHS lässt sich am besten im Vier-Kammer-Blick der fetalen Echokardiographie darstellen (Abb. 1). Es zeigt sich entweder ein kleiner, nicht kontraktile oder ein dilatierter, im Verlauf hypoplastisch werdender linker Ventrikel (Tworetzky *et al.*, 2001). Außerdem kann im Vierkammerblick eine eventuelle echoreiche Endokardfibroelastose dargestellt werden (Tworetzky *et al.*, 2001).

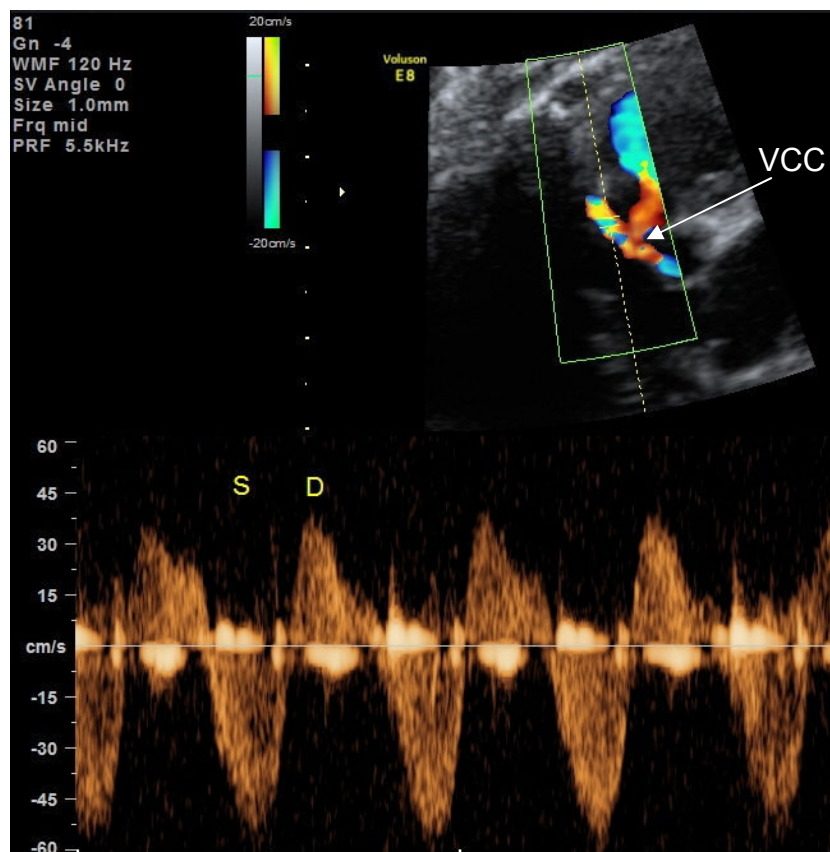


**Abb. 1:** Vierkammerblick eines Feten mit HLHS bei Aortenatresie, Mitralstenose und Endokardfibroelastose in 19+1 SSW; LV: Linker Ventrikel; LA: Linkes Atrium; RV: Rechter Ventrikel; RA: Rechtes Atrium; FO: Foramen ovale; SSW: Schwangerschaftswochen

Der Farbdoppler weist die fehlende Füllung des linken Ventrikels, die retrograde Durchblutung des Aortenbogens, die hohe Pulsatilität in den Pulmonalvenen, den Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene sowie mögliche Restriktionen oder Verschlüsse des Foramen ovale (Abb. 2) oder LV-VCC (Abb. 3) auf.



**Abb. 2:** Farbdoppler Darstellung eines intakten atrialen Septums in 23+1 Schwangerschaftswochen; LA: Linkes Atrium; RA: Rechtes Atrium; IAS: Intaktes atriales Septum; RV: Rechter Ventrikel



**Abb. 3:** Farbdoppler Darstellung einer Linksventrikulären Koronarfistel in 36+1 Schwangerschaftswochen; VCC: Ventrikulokoronare Kommunikation

Die Darstellung des HLHS ist meist im zweiten Trimester (18.-20. SSW) sowie zunehmend schon im ersten Trimester möglich (Allan et al, 1994; Axt-Fliedner et al., 2009). HLHS, die aus einer Aorten- und Mitralstenose entstehen, können später zu Veränderungen des linken Ventrikels führen und so erst im weiteren Verlauf der Schwangerschaft diagnostiziert werden (Simpson, 2000).

In Deutschland gehören bisher weder der Vierkammerblick noch weiterführende fetale Echokardiographie zum Standardscreening in der Schwangerschaft. Dies erklärt zum Teil, dass bei nur einem Drittel aller später operierten Kinder das HLHS pränatal diagnostiziert (Kramer *et al.*, 2006) und nur in 42 % der Fälle aller kongenitalen Herzfehler in Deutschland die Diagnose pränatal gestellt wird (Schwedler *et al.*, 2011). Als Indikation für eine fetale Echokardiographie gelten in Deutschland eine positive Familienanamnese, Auffälligkeiten in der körperlichen Entwicklung oder den fetalen Strukturen,

Herzrhythmusstörungen oder der Verdacht auf eine Infektion (Chaoui *et al.*, 2008). Als Standardebenen der fetalen Echokardiographie empfiehlt die DEGUM einen Querschnitt des oberen Abdomens, den Vierkammerblick, den links- und rechtsventrikulären Ausflusstrakt, sowie den Ductus arteriosus und den Aortenbogen im Transversalschnitt bzw. im Längsschnitt (Chaoui *et al.*, 2008).

Ein HLHS geht in 12-32 % der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen einher (Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Natowicz, 1988). Auf die pränatale Diagnose muss demnach ein detaillierter Ultraschall folgen, um extrakardiale Malformationen auszuschließen. In ca. 10 % der Fälle ist ein HLHS mit Chromosomenanomalien vergesellschaftet (Brackley *et al.*, 2000; Allan *et al.*, 1998). Feten, die von einem isolierten HLHS betroffen sind, weisen deutlich seltener eine Chromosomenaberration auf (Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009). Eine Chromosomenanalyse sollte den werdenden Eltern nach der Diagnosestellung angeboten werden, da Chromosomenaberrationen sowie auch extrakardiale Fehlbildungen die Mortalität und Morbidität negativ beeinflussen (Hirsch *et al.*, 2011).

Die pränatale Diagnose erlaubt im Vergleich zur postnatalen eine ausführliche interdisziplinäre Beratung der Eltern. Alle Optionen von der Beendigung der Schwangerschaft über palliative Pflege (Compassionate Care) bis zur operativen Therapie können erörtert und Entscheidungen im entsprechend größeren Zeitfenster getroffen werden. Die pränatale Diagnose ermöglicht für Einzelfälle auch den Versuch einer intrauterinen Therapie wie die Ballondilatation in selektierten Fällen mit Aortenklappenstenose. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich und beinhalten 20 % Intrauterinen Fruchttod (IUFT) und in 15-25 % der Fälle eine ausreichende Entwicklung zum Systemventrikel (McElhinney, 2009; Tworetzky *et al.*, 2004; Wilkins-Haugh *et al.*, 2005). Auch eine intrauterine Ballon-Septostomie bei intaktem oder restriktivem Foramen ovale kommt bei ausgewählten Patienten in Frage (McElhinney *et al.*, 2010; Pigula *et al.*, 2007). Eine frühe Diagnose erlaubt außerdem die detaillierte Planung des perinatalen und postnatalen Managements. Die Geburt sollte in spezialisierten Häusern mit angeschlossenen Herzzentren erfolgen. Das dort gegebene multidisziplinäre Management erlaubt die Bestätigung der Diagnose, den direkten Beginn der Prostaglandin E<sub>2</sub> Therapie und die Kontrolle und Anpassung des Säure-Basen Haushaltes mit Anschluss an eine Intensivstation nach der Geburt

(Allan *et al.*, 1998). Bei restriktivem oder intaktem Foramen ovale sollte die Möglichkeit gegeben sein, eine operative Septostomie durchzuführen. Insgesamt befinden sich die pränatal diagnostizierten HLHS Patienten präoperativ in einem besseren Allgemeinzustand als Neugeborene mit erst postnatal diagnostiziertem HLHS (Eapen *et al.*, 1998; Feinstein *et al.*, 2012; Kipps *et al.* 2011; Mahle *et al.*, 2001; Tworetzky *et al.*, 2001). Die zu vermutende geringere Mortalität von Neugeborenen mit pränatal diagnostizierten HLHS konnte jedoch nicht eindeutig in allen Arbeiten belegt werden (Feinstein *et al.*, 2012; Kipps *et al.* 2011; Mahle *et al.*, 2001; Satomi *et al.*, 1999; Tworetzky *et al.*, 2001).

## **1.2 Verlauf nach pränataler Diagnose**

Nach einer pränatalen HLHS Diagnose gibt es verschiedene Verfahrensmöglichkeiten. Je nach Zentrum und Studie wählen 4-13 % der betroffenen Eltern eine palliative Versorgung der Neugeborenen ohne chirurgische Therapie (Compassionate Care) (Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Die Lebenserwartung der Kinder beträgt dann nur einige Tage bis Wochen. Eine weitere Vorgehensweise ist die Beendigung der Schwangerschaft. Die Rate der Schwangerschaftsabbrüche liegt je nach Zentrum und Studie zwischen 12-57 % (Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Während einige Studien rückläufige Zahlen von Schwangerschaftsabbrüchen nach dem Jahr 2000 im Zuge verbesserter Prognose der operativen Therapie belegen, wird dies von anderen Studien nicht bestätigt (Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008). Die dritte Möglichkeit besteht darin das Neugeborene einer chirurgischen Therapie zu unterziehen. Für eine chirurgische Therapie nach dem Norwood-Verfahren entscheiden sich 24-77 % der betroffenen Elternpaare (Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Je nach Zentrum und Studie liegt die Überlebensrate der pränatal diagnostizierten und operierten Neugeborenen bei 33-85 % (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Kardiochirurgische Studien belegen Überlebensraten von bis zu >90 % (Pizarro *et al.*, 2003; Tweddell *et al.*, 2002). Die Überlebensrate bei vorliegender Therapieabsicht nach pränataler Diagnose (ITT) sind mit 25 bis 64 % geringer, da einige Neugeborene schon präoperativ versterben (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Brackley *et al.*, 2000; Rasiah *et al.*, 2008). Die Gesamtüberlebensraten aller Feten mit pränataler Diagnose eines HLHS schwan-

ken zwischen 14-40 % (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Brackley *et al.*, 2000; Rasiah *et al.*, 2008). Damit liegen diese deutlich niedriger als in kardiochirurgischen Studien. Dies erklärt sich dadurch, dass Schwangerschaftsabbrüche, palliativ versorgte Neugeborene sowie Neugeborene mit ITT, die nicht bis zur ersten Operation überleben, in kardiochirurgischen Studien nicht berücksichtigt werden. So sind z.B. Feten mit verschlossenen Foramen ovale in pränatalen Studien mit ca. 20 % repräsentiert, während postnatal nur ca. 6 % ein verschlossenes Foramen ovale aufzeigen (Galindo *et al.*, 2009; Michelfelder *et al.*, 2005; Rychik *et al.*, 1999).

### **1.3 Therapieoptionen**

Neugeborene mit HLHS sind abhängig vom persistierenden Ductus arteriosus. Postnatal stellen Prostaglandin E2 Infusionen bis zur ersten Operation sicher, dass der Ductus arteriosus sich nicht verschliesst (Barron *et al.*, 2009). Insgesamt gibt es drei chirurgische Optionen. Diese umfassen das operative Verfahren nach Norwood, die Hybrid-Operation und die Herztransplantation. Im vorliegenden Kollektiv wurde überwiegend das Norwood-Verfahren angewandt, kein Kind erhielt eine Herztransplantation und nur bei wenigen Neugeborenen wurde ein Hybrid-Verfahren durchgeführt. Daher wird im Folgenden nur das Norwood-Verfahren detailliert dargestellt.

Das dreistufige Norwood-Verfahren wurde erstmals in den 80er Jahren durchgeführt und ist bis heute die vorrangig verwendete Therapiemethode (Mc Guirk *et al.*, 2006). Das Verfahren wird als "palliativ" beschrieben, da keine biventrikuläre Lösung angestrebt wird.

Das Norwood-Verfahren beinhaltet drei Stufen:

1. Die Norwood-I-Operation (NI)
2. Die Glenn-Operation (NII)
3. Die Fontan-Operation (NIII)

Die NI wird in den ersten Lebenstagen durchgeführt. Sie beinhaltet die Konstruktion einer Neo-Aorta an der Wurzel des Pulmonalarterienhauptstammes, einschließlich der Erweiterung der hypoplastischen Aorta, und den Anschluss der Pulmonalarterienbifurkation an den Systemkreislauf über einen Blalock-Taussig-Shunt bzw. einen RV-PA

Conduit (Sano-Shunt) sowie eine Vergrößerung des Vorhofseptumdefektes. Dies führt zur Kontinuität zwischen dem rechten Ventrikel und der Aorta, senkt den pulmonalen Druck und beendet die Ductusabhängigkeit. System- und Lungenkreislauf werden dann parallel durch den rechten Ventrikel versorgt.

Die NI birgt das größte Risiko der drei Verfahrensstufen mit in Studien dokumentierten Mortalitätsraten in den letzten 10 Jahren von < 10 bis 35 % (Pigula *et al.*, 2007; Pizarro *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2007; Tweddell *et al.*, 2002) und deutlich höheren Mortalitätsraten in den Jahren davor (Tweddell *et al.*, 2002).

Im Alter von 4-6 Monaten erfolgt als zweiter Schritt die Glenn-Operation. Voraussetzung hierfür ist ein zu diesem Zeitpunkt erreichter, niedriger pulmonal-vaskulärer Widerstand, der den Blutfluss durch die Lunge auch ohne arterielle Speisung erlaubt (Barron *et al.*, 2009). Die NII umfasst die Entfernung des Original Shunts, das Absetzen der Vena cava superior am rechten Vorhof sowie die Anastomose derselben an die Pulmonalarterien durch cavopulmonalen- oder bidirektionalen Glenn-Shunt. Dies bewirkt eine Reduzierung der Volumenbelastung des rechten Ventrikels und eine verbesserte Koronardurchblutung durch den steigenden diastolischen Druck im Systemkreislauf. Durch die Operation werden Lungen- und Systemkreislauf in Reihe geschaltet. Gleichzeitig bleibt ein Shunt auf Vorhofebene bestehen.

Die Überlebenszahlen der zweiten Stufe sind gut. Die Krankenhausmortalität tendiert gegen null, während Überlebensraten nach einem Jahr bei über 95 % liegen (Barron *et al.*, 2009; Lai *et al.*, 2007).

Die letzte Stufe des Verfahrens, die Fontan-Operation, wird im Kleinkindalter durchgeführt. Hierbei wird mittels eines Conduits zwischen Vena cava inferior und Pulmonalarterien der komplette venöse Rückstrom direkt in die Lunge geleitet. Damit schaltet die Operation den Lungen- und Systemkreislauf in Serie und beendet den zyanotischen Zustand. Die Krankenhausmortalität bei dieser Operation liegt bei 3-4 % (Lai *et al.*, 2007; Rogers *et al.*, 2012). Neben der geringen Krankenhausmortalität kann es im weiteren Verlauf zu mehreren Komplikationen kommen. Zu diesen zählen Herzrhythmusstörungen in 20-52 % der Fälle (Hakacova *et al.*, 2008; Klugman *et al.*, 2011), Eiweißverlustenteropathien in 5-11 % (Johnson *et al.*, 2012; Ostrow *et al.*, 2006; Yu *et al.*,

2011) sowie thrombembolische Ereignisse in ca. 8 % der Fälle (Idorn *et al.*, 2012; Kaulitz *et al.*, 2005; Khairy *et al.*, 2008; Jacobs und Pourmoghadam, 2007). Außerdem kann es durch den erhöhten zentralen Venendruck im univentrikulärem Kreislauf zu Leberparenchymveränderungen, wie Leberfibrose und -zirrhose, kommen. Wie viele der Fälle mit Fontan-Zirkulation Veränderungen des Leberparenchyms aufweisen, ist unklar, da nur Leberbiopsien sichere Ergebnisse liefern würden (Rychik *et al.*, 2012; Wallihan und Podberesky, 2012). Im Langzeitverlauf zeigen Untersuchungsergebnisse außerdem motorische und kognitive neurologische Defizite von Kindern mit HLHS nach univentrikulärer Palliation (Bordacova *et al.*, 2007; Sarajuuri *et al.*, 2007; Tabbutt *et al.*, 2008).

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Verlauf der in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Bonn pränatal diagnostizierten Fälle mit HLHS von 1999 bis einschließlich 2011. Die Daten werden retrospektiv auf Überlebensraten und Risikofaktoren analysiert. Ziel der Studie ist es, mit den Ergebnissen zu einer fundierten Beratung der werdenden Eltern beizutragen.



## 2. Datensatz und Methodik

Der vorliegende Datensatz beinhaltet die Fälle mit der pränatal gestellten Diagnose Hypoplastisches Linksherzsyndrom aus der digitalen Datenbank der Abteilung Pränatalmedizin der Frauenklinik des Universitätsklinikum Bonn aus den Jahren 1999 bis einschließlich 2011. Die Abteilung für Pränatalmedizin ist ein zertifiziertes Ausbildungszentrum der Stufe III gemäß den Richtlinien der DEGUM. Die Daten wurden retrospektiv analysiert. Einschlusskriterien waren die Diagnose HLHS mit Aortenatresie bzw. -stenose, Mitralatresie bzw. -stenose und eventuelle Aortenbogenhypoplasie mit retrograder Versorgung über den Ductus arteriosus. Außerdem musste ein Situs solitus mit viszeroatrialer, atrioventrikulärer und ventrikuloatrialer Konkordanz vorliegen. Fälle mit zusätzlichen signifikanten Herzfehlern wie Transposition der großen Gefäße, atrioventrikulärer Septumdefekt oder totale Fehlmündung der Lungenvenen wurden ausgeschlossen. Auch Fälle einer Aortenstenose und Mitralstenose mit Möglichkeit zur postnatalen biventrikulären Korrektur wurden nicht berücksichtigt, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Als "Hochrisiko-HLHS" wurden die Fälle definiert, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen: Zusätzliche extrakardiale oder intrakardiale Fehlbildungen (hochrestriktives oder verschlossenes Foramen ovale, VSD oder Trikuspidalinsuffizienz), Chromosomenaberrationen, Entbindung vor der 34. SSW, Geburtsgewicht < 2800 g oder eine AA/MS Morphologie. Die AA/MS Morphologie wird in Pigula *et al.*, 2007 als Risikofaktor für HLHS-Patienten identifiziert. Insbesondere Neugeborene dieses anatomischen Subtyps und gleichzeitig vorliegender LV-CVV haben eine höhere Krankenhausmortalität als andere Neugeborene mit HLHS (Pigula *et al.*, 2007). Als "Standardrisiko" wurde die Kohorte der Fälle definiert, die keines der oben genannten Merkmale zeigten.

Die fetale Echokardiographie wurde nach den Qualitätsanforderungen der DEGUM ausgeführt und beinhaltete in allen Fällen die Darstellung und Dokumentation der folgenden Ebenen: Einen Querschnitt des oberen Abdomens, den Vierkammerblick, den links- und rechtsventrikulären Ausflusstrakt, sowie den Ductus arteriosus und den Aortenbogen im Transversal- bzw. im Längsschnitt (Chaoui *et al.*, 2008). In allen Einstellungen wurden

zwei dimensionale Bildgebung und Farbdoppler-Untersuchungen durchgeführt. Bei Auffälligkeiten im Blutflussmuster wurde zusätzlich der Spektraldopplereingesetzt. Neben der fetalen Echokardiographie erfolgte in allen Fällen eine detaillierte extrakardiale Sonographie, um eventuell vorhandene zusätzliche Fehlbildungen zu diagnostizieren. Als Sonographiegeräte wurden bis Ende 2002 die Geräte Aspen und Sequoia (Acuson) und Voluson 730 Kretz (GE) genutzt. Ab 2003 wurden die Ultraschalluntersuchungen zusätzlich mit dem HDI 5000 (ATL) sowie dem IU22 (Philips) und dem Voluson E8 (GE) durchgeführt. Bei allen Untersuchungen wurden Curved-Array-Schallköpfe mit 4-9 Megahertz verwendet.

Die Beratung der Eltern erfolgte in Anwesenheit eines Pränatalmediziners sowie eines Kinderkardiologen. Die Eltern wurden detailliert über den Herzfehler, die Therapieoptionen, die spezialisierten Zentren sowie den Geburts- und den Ablauf der neonatalen Periode aufgeklärt. Auch die Möglichkeit des Compassionate Care und des Schwangerschaftsabbruchs wurden erörtert. Die Möglichkeit einer psychosozialen Betreuung wurde ebenfalls in allen Fällen angeboten. Bei fortgeführten Schwangerschaften wurde die Möglichkeit von regelmäßigen Follow-up Untersuchungen, einschließlich Sonographie, im Rhythmus von 4-6 Wochen gegeben. Eine Chromosomenanalyse wurde in allen Fällen angeboten und in den Fällen empfohlen, in denen andere extrakardiale Fehlbildungen auf eine mögliche syndromale Erkrankung hinwiesen.

Für den vorliegenden Datensatz wurden postnatale Informationen und Daten über den Schwangerschaftsverlauf aus der hauseigenen Datenbank übernommen bzw. bei den Eltern oder den behandelnden Krankenhäusern und Ärzten angefragt. Die Anonymisierung wurde gewährleistet.

Die chirurgische Therapie der Lebendgeborenen wurde in sechs Zentren in Deutschland (Universitätsklinikum Bonn, Asklepios Klinik in Sankt Augustin, Universitätsklinikum Köln, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Universitätsklinikum Leipzig und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) durchgeführt. Dabei machten das Universitätsklinikum Bonn mit 17 und die Asklepios Klinik in Sankt Augustin mit 9 der durchgeführten NI-Operationen den größten Anteil aus. In den Ergebnissen wird nicht nach den verschiedenen Zentren differenziert. Auch die angewandten Modifizierungen

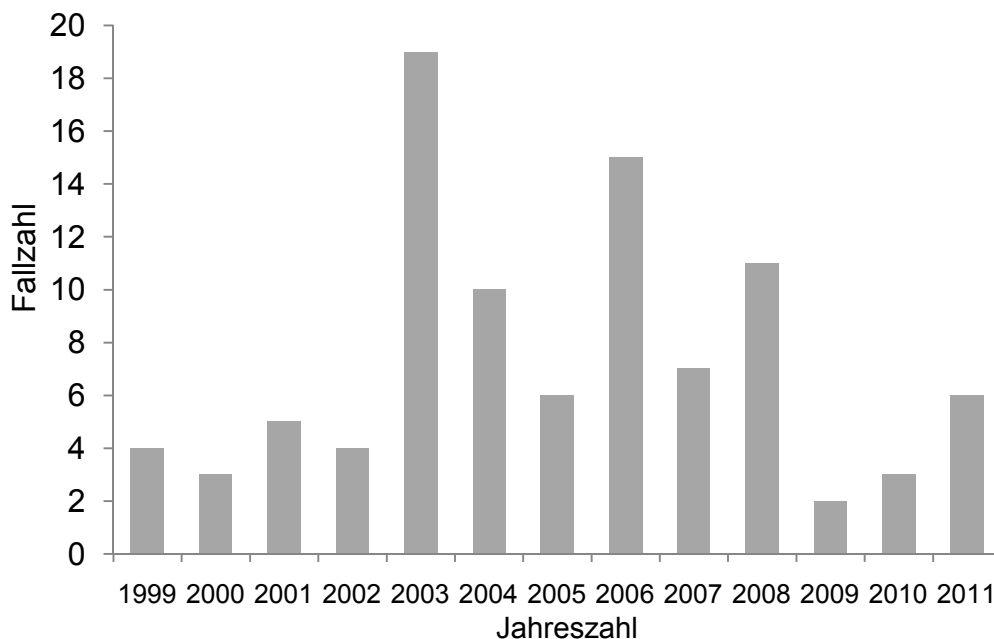
des Norwood-Verfahrens werden nicht einzeln adressiert. Verstarben die Kinder während der Hybrid Operation, wird dies als verstorben perioperativ der NI gewertet.

Der Datensatz wurde nach kardiologischen Diagnosen, dem Diagnosezeitpunkt, den Risikofaktoren und dem antenatalen sowie postnatalen Verlauf analysiert. Die Auswertung erfolgte deskriptiv mit Hilfe von Excel und SPSS IBM Statistics. Vergleiche zwischen den gebildeten Gruppen wurden mit zweiseitigen  $\chi^2$ -Test für binäre und mit T-Test für unabhängige Gruppen im Falle von kontinuierlichen Variablen gezogen. P-Werte von  $\leq 0,01$  werden als sehr signifikant und mit \*\*\*, p-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant und mit \*\* und p-Werte  $\leq 0,10$  als marginal signifikant mit \* angesehen und ausgezeichnet. Die Überlebenskurven wurden mit Excel erstellt. Als Zeitskala wird die erreichte Stufe im Norwood-Verfahren verwendet. Die Überlebensrate bezieht sich auf die Fälle, die nach dem Krankenhausaufenthalt der NIII noch lebten. Wenn sich die Überlebensraten auf andere Zeitpunkte beziehen, wird dies im Text gesondert genannt. Als chirurgische Überlebensrate ist die Zahl der Neugeborenen definiert, die einer Operation zugeführt wurden und nach dem Krankenhausaufenthalt der NIII noch lebten. Prozentzahlen  $< 0,5$  wurden abgerundet und  $\geq 0,5$  aufgerundet.

### 3. Ergebnisse

In der Datenbank fanden sich insgesamt 109 Fälle mit der pränatalen Diagnose eines HLHS. Fälle mit zusätzlichen signifikanten Herzfehlern (n=8) wie die Transposition der großen Gefäße, der atrioventrikuläre Septumdefekt oder die totale Fehlmündung der Lungenvenen sowie Fälle mit Möglichkeit zur postnatalen biventrikulären Korrektur (n=1) wurden ausgeschlossen. Von den Fällen, die den Einschlusskriterien entsprachen, konnten einige nicht weiter verfolgt werden (n=5). Die Analyse wurde mit 95 Fällen durchgeführt.

Die durchschnittliche Fallzahl pro Jahr betrug sieben Fälle. Die Fallzahlen liegen mit einer Breite von 2-19 Fällen pro Jahr weit auseinander (Abb. 4). Die höheren Fallzahlen ab 2003 lassen sich durch die Einführung des neuen Ultraschallsystems erklären. Über 80 % der Diagnosen wurden ab dem Jahr 2003 gestellt.

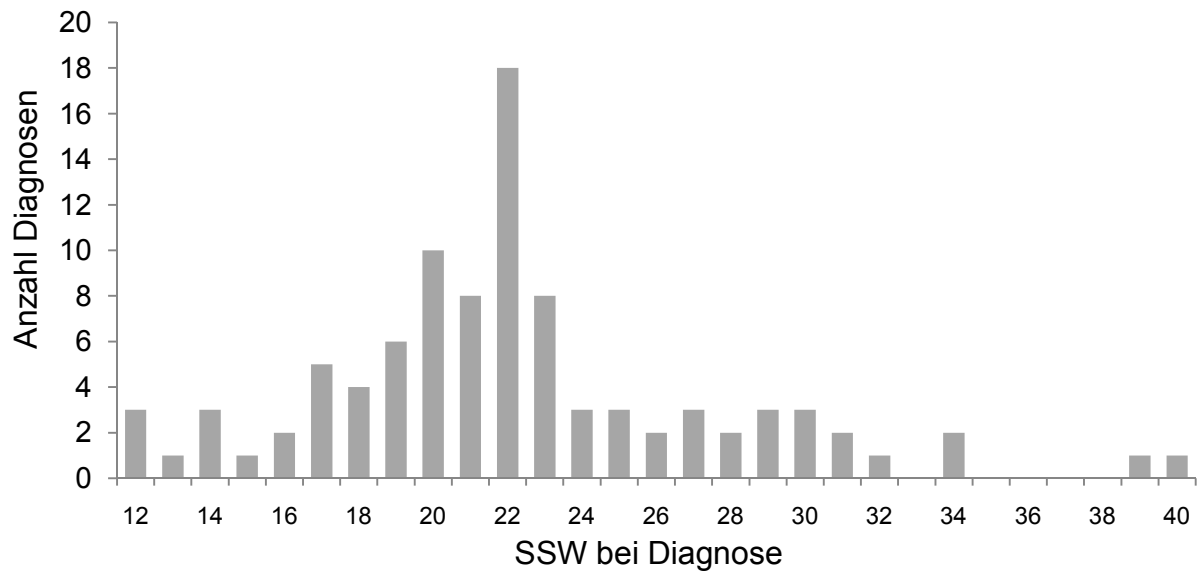


**Abb. 4:** Anzahl der analysierten pränatalen HLHS-Diagnosen pro Jahr

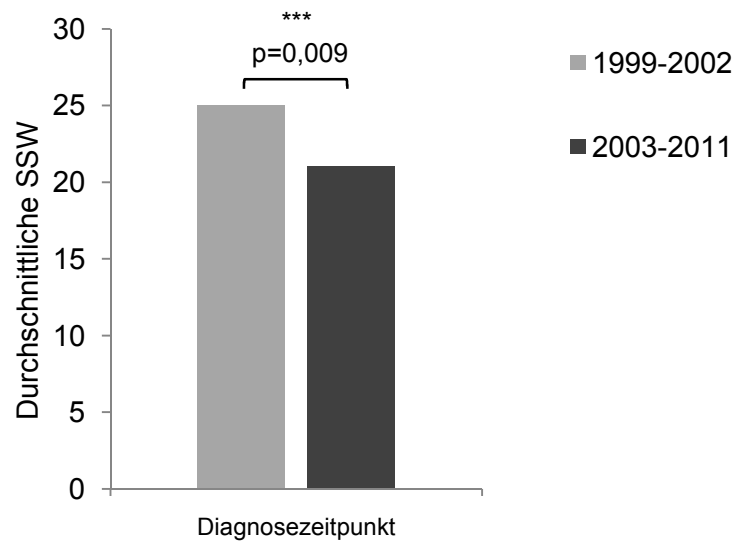
Die Diagnose wurde durchschnittlich mit 22 Schwangerschaftswochen bei einer Breite zwischen 12 und 40 Wochen gestellt (Abb. 5). Von 1999 bis 2002 lag der Diagnosezeitpunkt durchschnittlich bei 25 SSW (Breite 19 bis 39 Wochen). Von 2003 bis 2011 lag er mit 21 Wochen (Breite 12 bis 34 Wochen) signifikant früher (Abb. 6).

Das durchschnittliche maternale Alter bei Diagnosestellung lag bei 30 Jahren mit einer Breite von 17 bis 40 Jahren. Von 75 Fällen waren 51 männlich (68 %) und 24 (32 %) weiblich. In 20 Fällen blieb das Geschlecht ungeklärt.

Morphologisch lagen dem HLHS folgende anatomische Subtypen zu Grunde: In 20 Fällen eine Aorten- und Mitralatresie, in neun eine Aortenatresie mit Mitralstenose und in 10 Fällen eine Aorten- und Mitralstenose. In 13 Fällen wurde nur ein Aortenstenose und in 16 Fällen nur eine Aortenatresie beschrieben. Den anderen 27 Fällen konnte kein anatomischer Subtyp zugeordnet werden.



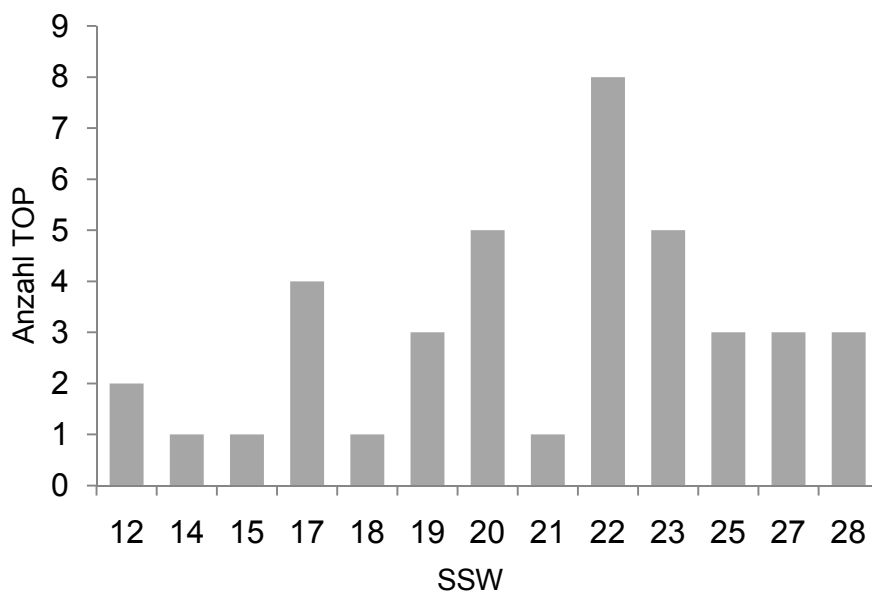
**Abb. 5:** Anzahl der Diagnosen pro Schwangerschaftswoche (SSW); Die Diagnose wurde im Studienzeitraum (1999-2011) durchschnittlich mit 22 SSW gestellt



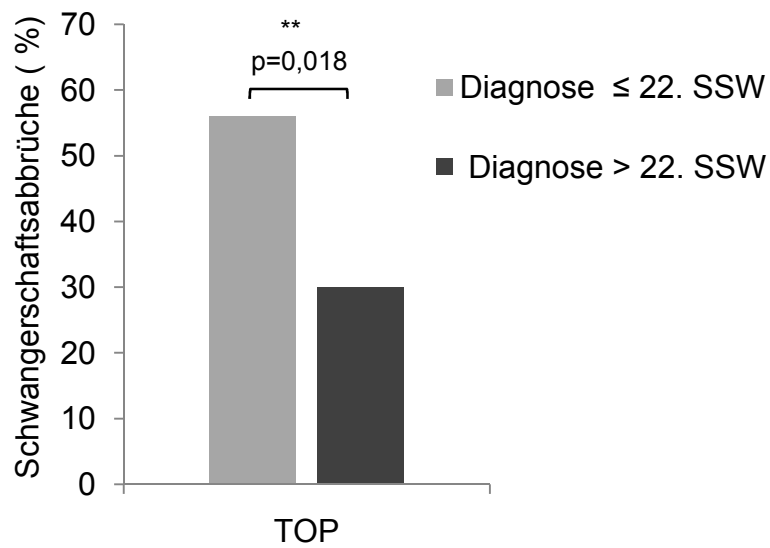
**Abb. 6:** Vergleich der Diagnosezeitpunkte (Durchschnittliche-Schwangerschaftswoche bei Diagnose) zwischen 1999 bis 2002 und 2003 bis 2011; Fallzahl wie beschrieben in Abb. 1

### 3.1 Schwangerschaftsverläufe und Outcome

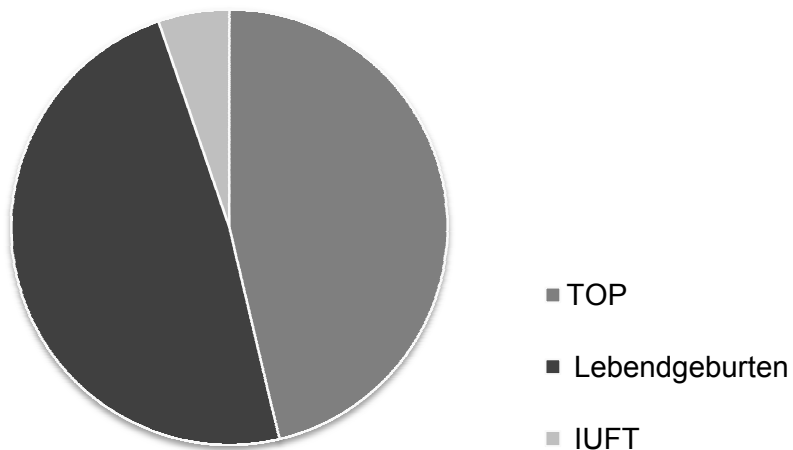
Von den 95 Fällen wurde die Schwangerschaft in 44 Fällen abgebrochen (entsprechend einer TOP-Rate von 47 %). Durchschnittlich wurden die Schwangerschaften mit 21 SSW unterbrochen. Der späteste Abbruch wurde mit 28 SSW und der früheste mit 12 SSW durchgeführt. In vier Fällen war der Zeitpunkt der TOP nicht bekannt. Die TOP-Rate änderte sich im Laufe der Untersuchungsperiode nicht signifikant (Abb. 7). Bei den Diagnosen, die in oder vor der 22. SSW gestellt wurden, gab es mit 56 % signifikant mehr Abbrüche als bei Diagnose nach der 22. SSW (Abb. 8).



**Abb. 7:** Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche (TOP) pro Schwangerschaftswoche (SSW); Durchschnittlicher Zeitpunkt der Schwangerschaftsabbrüche: 21 SSW



**Abb. 8:** Vergleich Rate der Schwangerschaftsabbrüche bei Diagnose ≤ 22 SSW und >22 SSW; Diagnosen ≤ 22 SSW: n=61; Diagnosen >22 SSW: n=34; SSW: Schwangerschaftswoche; TOP: Schwangerschaftsabbruch; n: Fallzahl



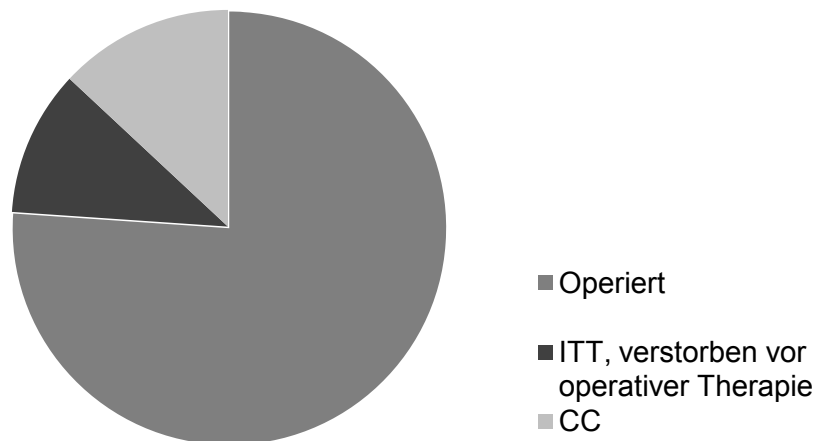
**Abb. 9:** Verlauf nach Diagnosestellung; Fallzahl gesamt n=95; TOP n=44; Lebendgeburten n=46; IUFT n=5; TOP: Schwangerschaftsabbruch; IUFT: Intrauteriner Fruchttod; n=Fallzahl



In fünf der 95 Fälle (5 %) kam es zum intrauterinen Fruchttod. Der durchschnittliche Todeszeitpunkt lag bei 27 SSW. Einer der Feten verstarb nach dem Versuch einer ultraschallgesteuerten Valvuloplastie, zwei hatten schwerste Aortenstenosen, einer eine Trisomie 18 und einer einen ausgeprägten Hydrops fetalis bei Monosomie X. Es gab insgesamt 46 Lebendgeburten (48 %) (Abb. 9).

Sechs Elternpaare der lebend geborenen Kinder (13 %) entschieden sich für Compassionate Care mit einer Lebenserwartung der Neugeborenen von einigen Tagen.

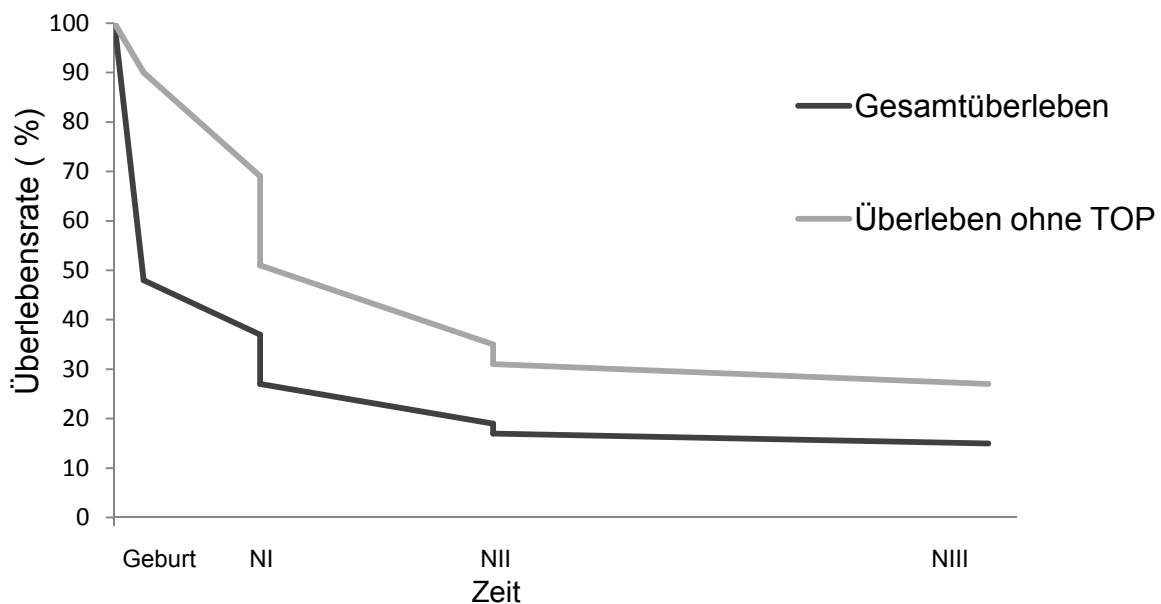
40 Kinder wurden mit dem Ziel einer operativen Therapie (ITT) geboren. Die durchschnittliche Entbindungswoche der Kinder mit ITT lag bei 38 SSW. Drei Kinder wurden vor 34 SSW geboren. Die Neugeborenen, die später geboren wurden, hatten ein Durchschnittsgeburtsgewicht von 3090 g (Breite von 2110 bis 4360 g). Von den 40 Fällen mit ITT verstarben fünf Neugeborene präoperativ. Eines davon auf Grund einer nicht behandelbaren Trikuspidalinsuffizienz, eines trotz durchgeführter Septostomie an Herzversagen, zwei an Sepsis und Multiorganversagen und bei Einem wurde die Therapie nach einem Infarkt der Arteria cerebri posterior eingestellt. 35 Kinder wurden operiert (Abb. 10).



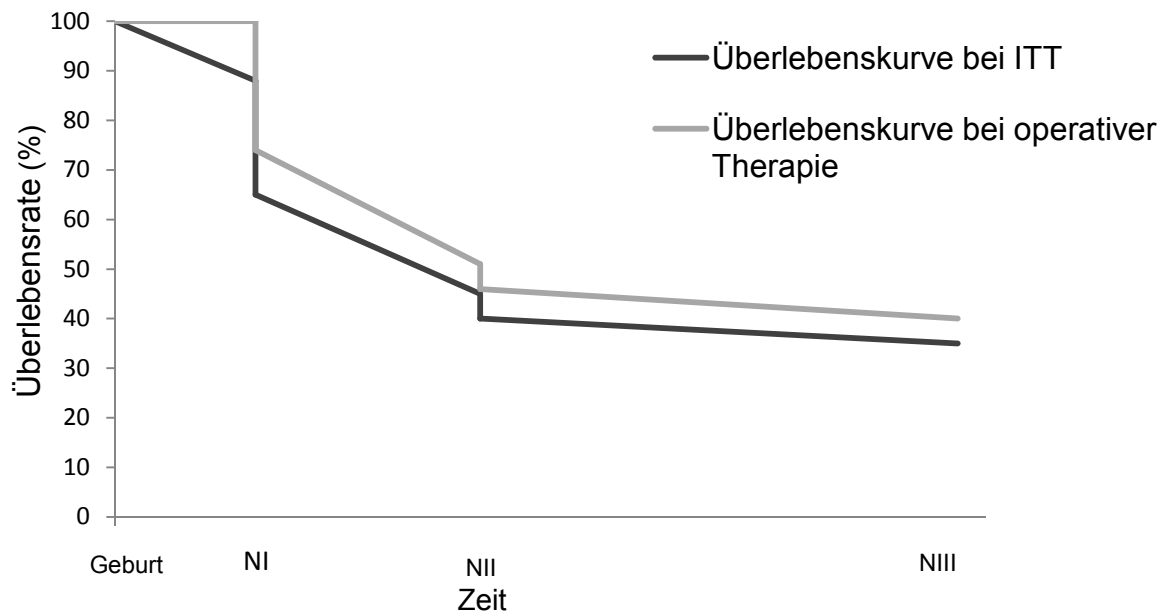
**Abb. 10:** Verlauf der lebendgeborenen Kinder; Gesamtanzahl Lebendgeborene n=46; Lebendgeborene mit CC n=6, Lebendgeborene mit ITT, aber verstorben vor der ersten Operation n=5; Lebendgeborene, die einer Operation zugeführt wurden n=35; ITT: Intention to treat; CC: Compassionate Care; n: Fallzahl

Von den 35 Kindern, die einer Operation unterzogen wurden, starben acht perioperativ bei der NI und eines bei der Hybrid Operation. Das entspricht einer Mortalitätsrate von 26 % (9/35) der operierten Kinder nach NI bzw. der Hybrid Operation. Acht Kinder verstarben im Zeitraum zwischen der NI und der NII. Die Überlebensrate der operierten Kinder bis vor der NII betrug folglich 51 % (18/35). Je zwei Kinder verstarben perioperativ bei der NII und im Zeitraum zwischen NII und NIII. Kein Kind verstarb perioperativ bei der NIII. Die Gesamtüberlebensrate aller 95 Fälle betrug damit 15 % (14/95) (Abb. 11). Von den 14 nach dem Krankenhausaufenthalt der NIII lebenden Kindern wurden acht im Universitätsklinikum Bonn und sechs in der Asklepios Klinik Sankt Augustin behandelt.

Die Überlebensrate der operierten Kinder betrug insgesamt 40 % (14/35), respektive 35 % (14/40) aus einer ITT Perspektive (Abb. 12).



**Abb. 11:** Überlebenskurve aller Fälle und Überlebenskurve unter Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche (TOP); Fallzahl gesamt n=95; Fallzahl bei Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche n=51; NI, II, III: Norwood-; Glenn-; Fontan-Operation

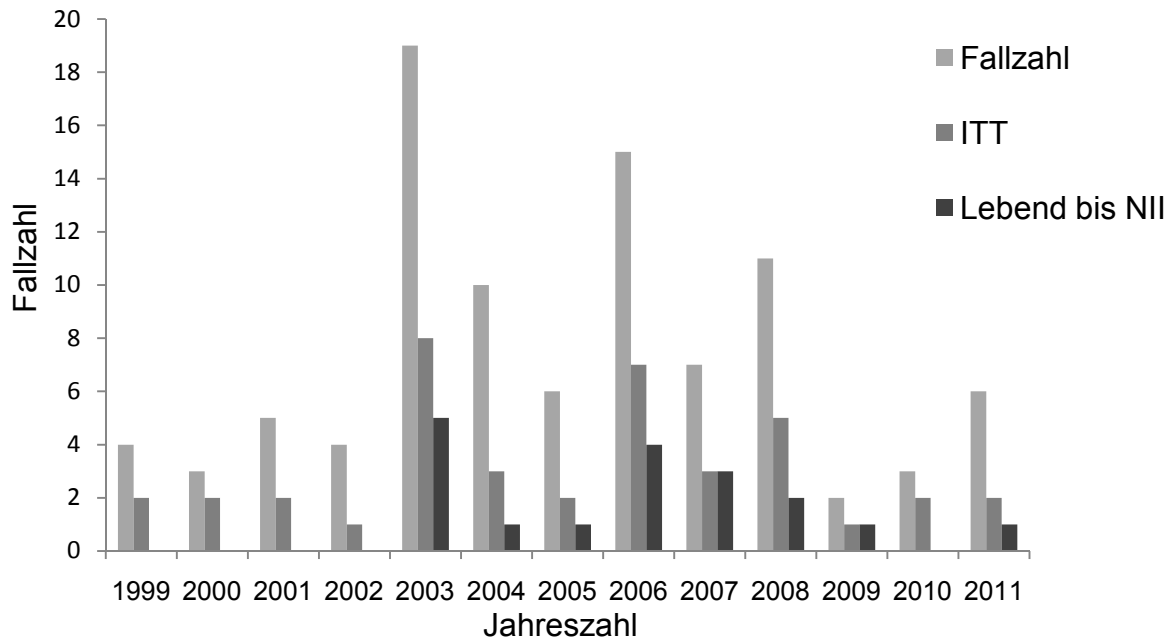


**Abb. 12:** Überlebenskurven der Neugeborenen mit ITT und der operierten Neugeborenen; Intention to treat (ITT) n=40, operierte Kinder n=35; NI, II, III: Norwood-; Glenn-; Fontan-Operation

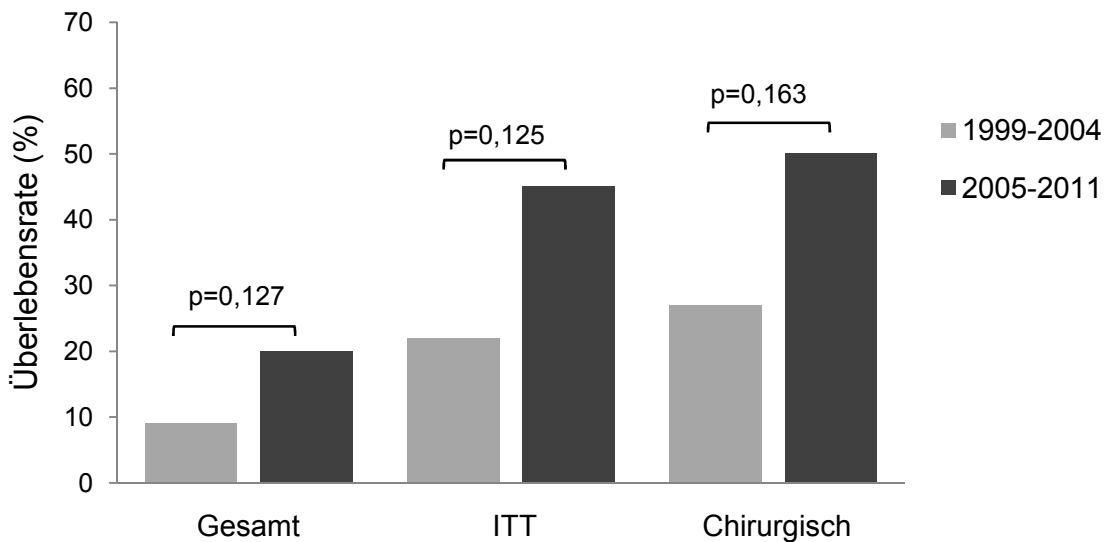
### 3.2 Entwicklungen über den Studienzeitraum

Da im letzten Jahrzehnt die Modifikationen des Norwood-Verfahrens zu steigenden Überlebensraten geführt haben, wurde der Datensatz auf Entwicklungen im zeitlichen Ablauf analysiert (Abb. 13).

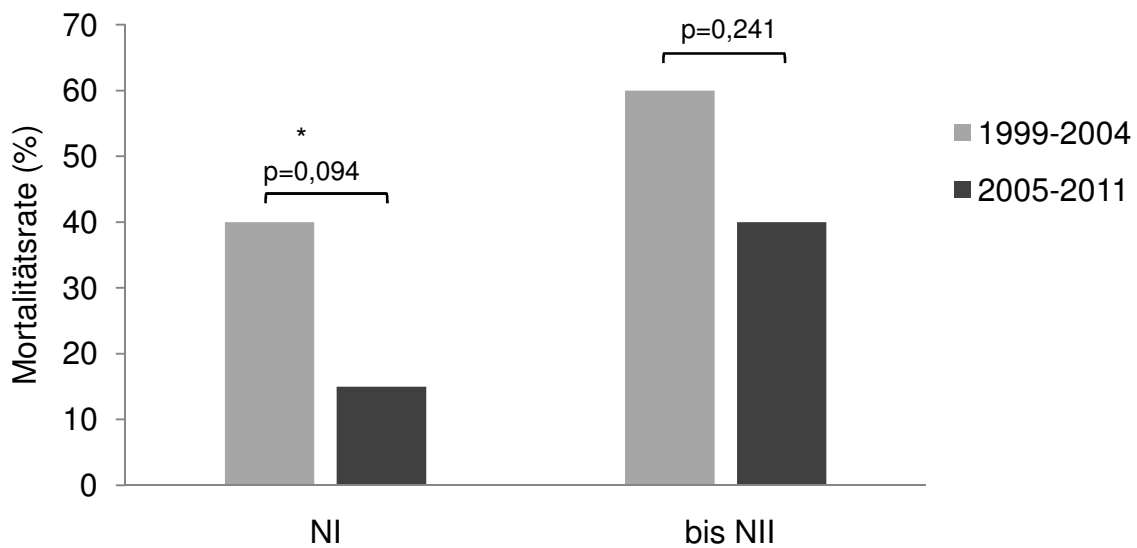
Um die Veränderungen über die Studienzeit darzulegen, wurde zunächst ein Vergleich mit ähnlich langem Zeitraum und Stichprobengröße gewählt. Die Gesamtüberlebensrate der Kinder nach Komplettierung der NIII stieg zwischen den Zeitperioden 1999-2004 und 2005-2011 von 9 % (4/45) auf 20 % (10/50). Von der ITT Perspektive stieg die Überlebensrate nach der NIII von 22 % (4/18) auf 45 % (10/22). Die Überlebensrate derer, die einer Operation unterzogen wurden; stieg von 27 % (4/15) in der Periode von 1999-2004 auf 50 % (10/20) in der Periode von 2005-2011. Diese Werte zeigen eine Tendenz, sind aber statistisch nicht signifikant (Abb. 14).



**Abb. 13:** Fallzahl gesamt, Anzahl der Neugeborenen mit ITT und Anzahl der überlebenden Neugeborenen bis vor der NII im zeitlichen Verlauf; Fallzahl gesamt n=95, ITT n=40, lebend bis NII n=18; ITT: Intention to treat; NII: Glenn-Operation; n: Fallzahl



**Abb. 14:** Vergleich der Überlebensraten 1999-2004 und 2005-2011  
1999-2004 Fallzahl gesamt n=45, ITT n=18; operierte Neugeborene n=15  
2005-2011 Fallzahl gesamt n=50, ITT n=22; operierte Neugeborene n=20  
Gesamt: Überlebensrate aller 95 Fälle; ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen

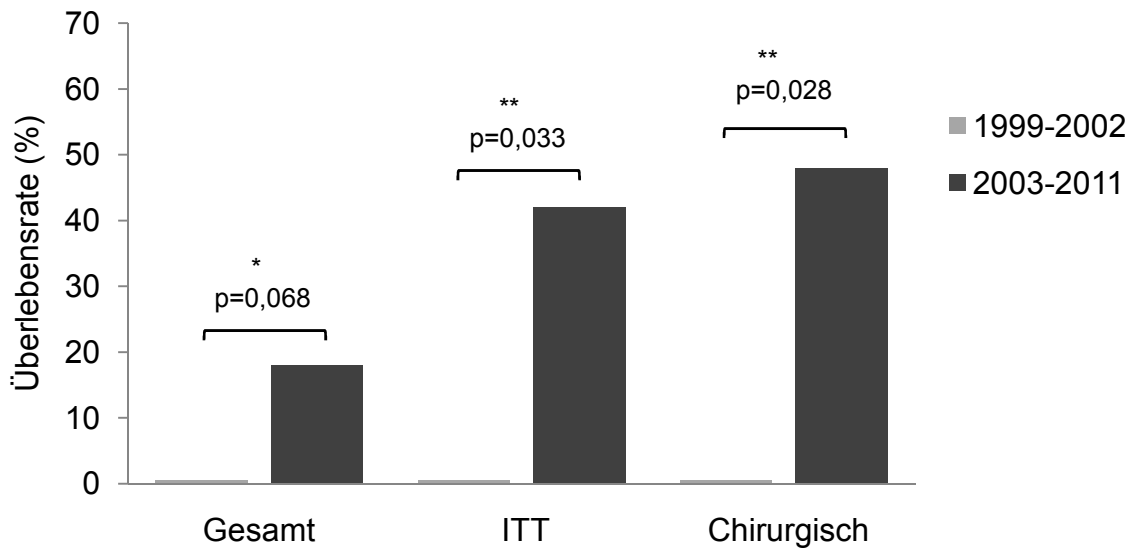


**Abb. 15:** Vergleich der Mortalitätsraten 1999-2004 und 2005-2011

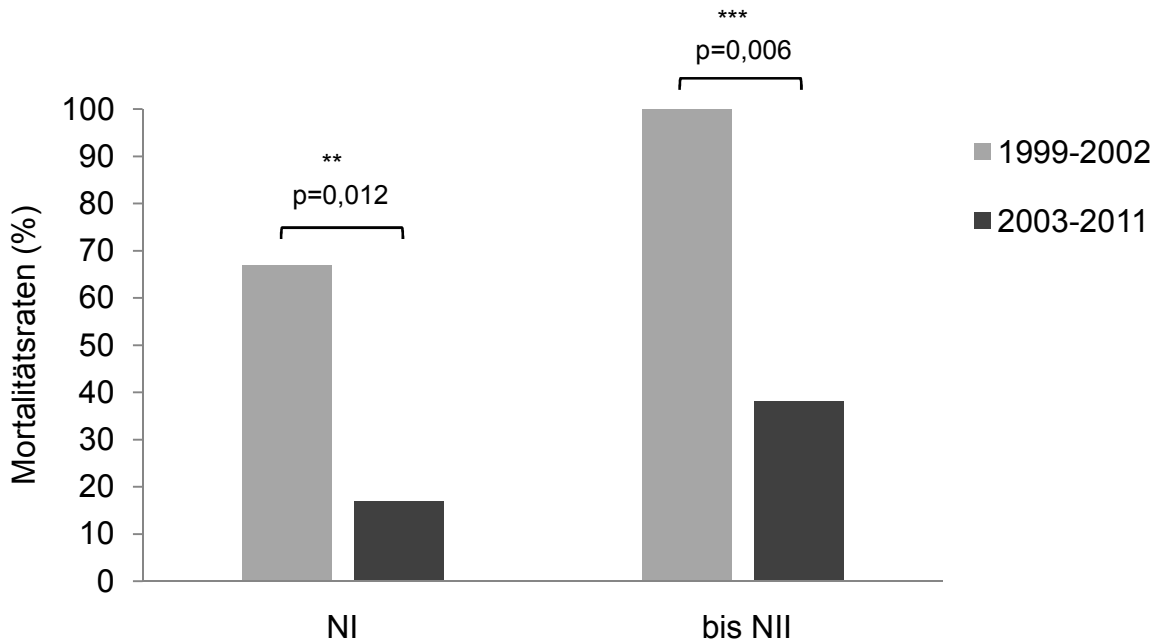
1999-2004 Fallzahl operierte Neugeborene n=15; 2005-2011 Fallzahl operierte Neugeborene n=20; NI: Mortalitätsrate der operierten Neugeborenen perioperativ der NI; bis NII: Mortalitätsrate der operierten Neugeborenen bis zur NII (verstorben perioperativ der NI oder zwischen NI und NII)

Die Mortalitätsrate der NI fiel in der zweiten Periode (2005-2011) marginal signifikant auf 15 % (3/20), während sie zwischen 1999-2004 noch 40 % (6/15) betragen hatte. Die Mortalitätsrate der operierten Kinder bis zum Zeitpunkt vor der NII fiel nicht signifikant von 60 % (9/15) in den Jahren 1999-2004 auf 40 % (8/20) von 2005-2011. Auch diese Veränderungen zeigen eine Tendenz, aber keine statistische Signifikanz (Abb. 15).

Eine Verschiebung des Zeitfensters auf die Jahre 1999-2002 und 2003-2011 zeigt dagegen signifikante Verbesserungen trotz unterschiedlicher Stichprobengröße. Die Zahl der Kinder, die kurz nach einer komplettierten NIII noch leben, stieg in den Jahren von 1999-2002 von keinem lebenden Kind (0/6) auf 48 % (14/29) der operierten Kinder in den Jahren 2003-2011 (Abb. 16). Die Mortalitätsrate der NI sank in den Perioden signifikant von 67 % (4/6) auf 17 % (5/29). Im Zeitraum von 1999-2002 überlebte kein Kind bis zur NII. In den Jahren 2003-2011 dagegen überlebten mit 62 % (18/29) sehr signifikant mehr der operierten Kinder bis zur NII (Abb. 17).



**Abb. 16:** Vergleich der Überlebensraten 1999-2002 und 2003-2011  
1999-2002 Fallzahl gesamt n=16, ITT n=7, operierte Neugeborene n=6  
2003-2011 Fallzahl gesamt n=79, ITT n=33, operierte Neugeborene n=29  
Gesamt: Überlebensrate aller 95 Fälle; ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen



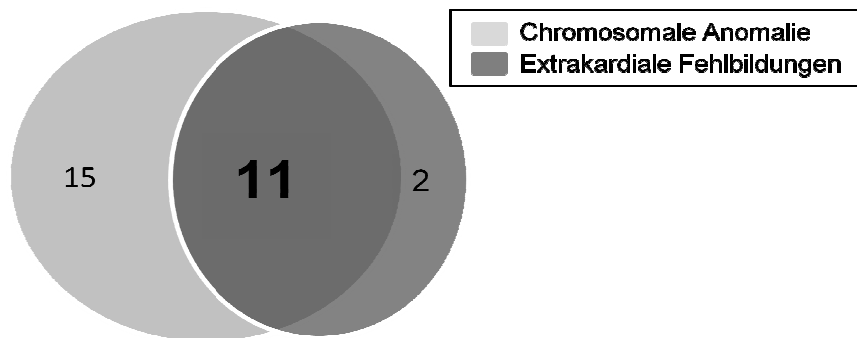
**Abb. 17:** Vergleich der Mortalitätsraten 1999-2002 und 2003-2011  
1999-2002 Fallzahl operierte Neugeborene n=6; 2003-2011 Fallzahl operierte Neugeborene n=29; NI: Mortalitätsrate perioperativ der NI; bis NII: Mortalitätsrate der operierten Neugeborenen bis zur NII (verstorben perioperativ der NI oder zwischen NI und NII)

### 3.3 Risikofaktoren

Nach der Analyse des kompletten Datensatzes werden im Folgenden die Fälle nach etwaigen Risikofaktoren klassifiziert und analysiert. Ziel ist es nach der pränatalen Diagnose, eine differenzierte Beratung und Prognose für Standard- und Hochrisikofälle geben zu können.

#### 3.3.1 Extrakardiale Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen

Aufgrund der häufigen Überschneidungen von extrakardialen Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen werden diese im gleichen Abschnitt behandelt (Abb. 18).



**Abb. 18:** Überschneidung der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und chromosomalen Anomalien; Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen n=26; Fälle mit chromosomalen Anomalien n=13; Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und chromosomalen Anomalien n=11

Extrakardiale Fehlbildungen fanden sich bei 27 % der Feten (26/95). Die Schwere und Anzahl der Fehlbildungen variierte stark, von der Urethra Stenose bis hin zu multiplen Fehlbildungen mit Syndromcharakter. Eine detaillierte Beschreibung der extrakardialen Fehlbildungen findet sich in Anhang 1.

In 11 von 26 Fällen waren die extrakardialen Fehlbildungen mit Chromosomenaberrationen vergesellschaftet. Keiner der 11 Feten mit extrakardialen Fehlbildungen und Chromosomenanomalie wurde lebend geboren. In 15 Fällen wurden zwar extrakardiale Fehlbildungen, aber keine Chromosomenaberrationen diagnostiziert. Fünf dieser Feten

hatten multiple Fehlbildungen im Sinne eines Syndroms. Bei dreien wurde keine Chromosomenanalyse durchgeführt, die anderen zwei hatten nachweislich keine Chromosomenaberration. Insgesamt wurde in 81 % (21/26 Fällen) mit extrakardialen Fehlbildungen die Schwangerschaft unterbrochen und 8 % (2/26) der Feten verstarben intrauterin. Nur in drei von 26 Fällen (12 %) kam es zur Geburt (entsprechend 7 % der gesamten Lebendgeborenen). Keines der Neugeborenen überlebte bis zur Operation (Tab. 1).

Patient	Diagnose	Karyotyp	Therapie	Outcome
1	Hydrops fetalis, Hydronephrose links, Hypoplasie Niere rechts	46 XY	Palliativ	Verstorben
2	Dandy Walker, multiple Auffälligkeiten	46 XY	Palliativ	Verstorben
3	SUA, Hydrops fetalis	46 XY	Keine OP	Präoperativ verstorben

**Tab. 1:** Verlauf der lebendgeborenen Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen

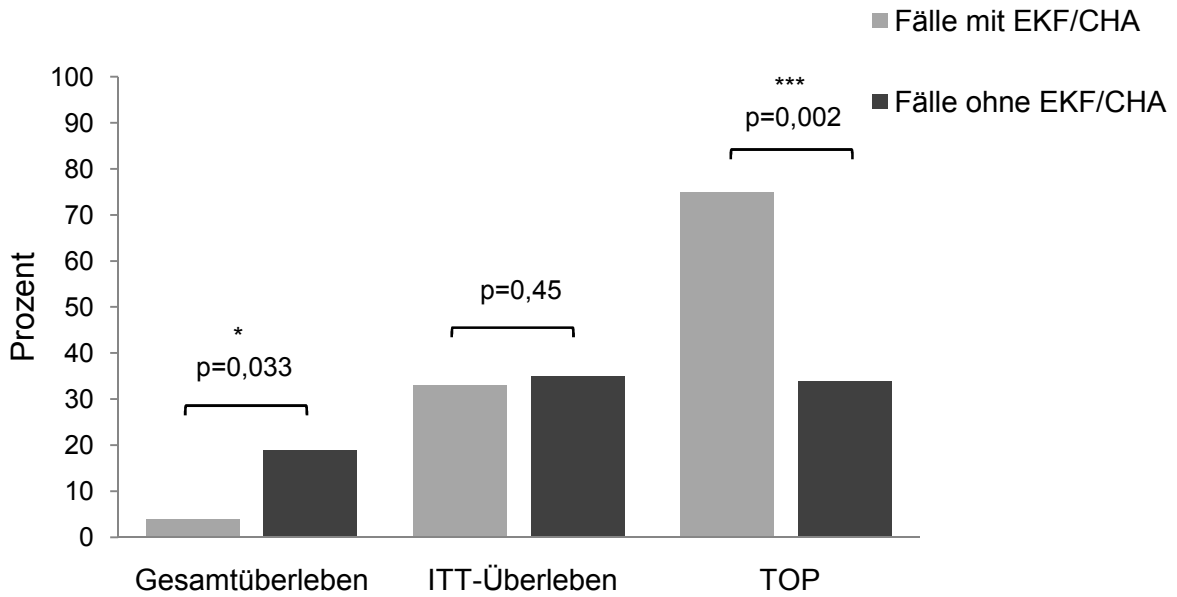
Im gesamten Datensatz war der Karyotyp in 51 % der Fälle (48/95) bekannt. Davon hatten 36 Fälle einen unauffälligen Befund. In der Gruppe mit unauffälligem Befund wurden 47 % der Schwangerschaften (17/36) terminiert und ein Fetus verstarb intrauterin. In 50 % der Fälle (18/36) kam es zur Lebendgeburt (diese Werte weichen nicht signifikant von denen des kompletten Datensatzes ab). In 12 Chromosomenanalysen wurde eine Karyotyp-Veränderung diagnostiziert, davon neun numerische Chromosomenanomalien (viermal Monosomie X, dreimal Trisomie 18 und zweimal Trisomie 13). Keiner der Feten wurde lebend geboren. Zwei verstarben intrauterin, bei den anderen wurde die Schwangerschaft abgebrochen. Ein Fetus wies eine partielle Trisomie 3q und eine partielle Mono-



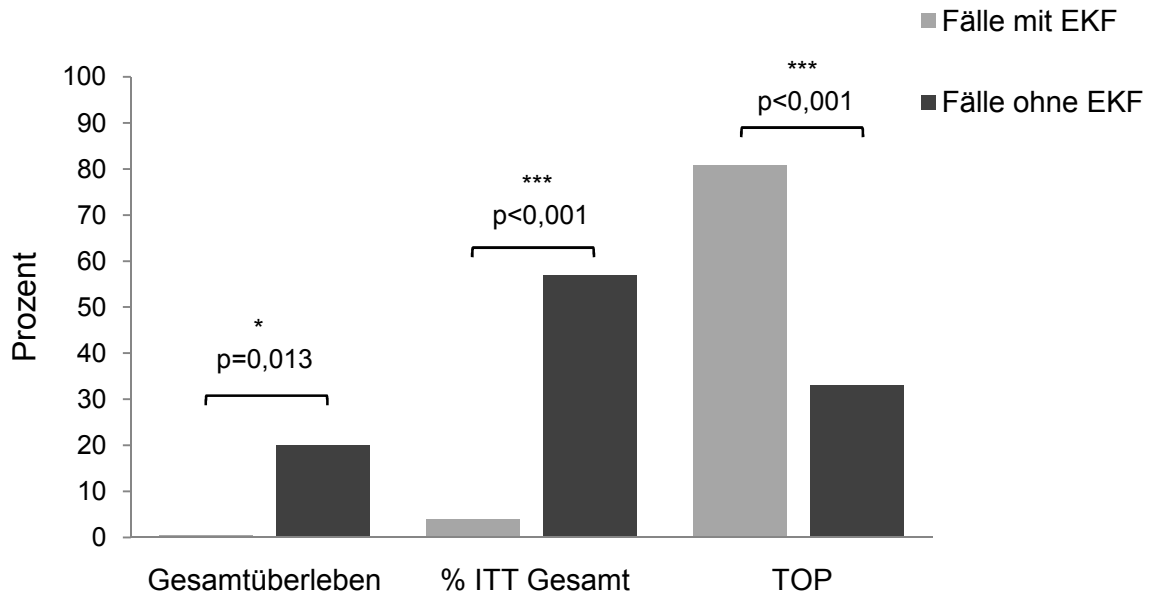
somie 4p mit multiplen extrakardialen Fehlbildungen auf. In einem Fall wurde ein Smith-Lemli-Opitz-Syndrom anhand des Fehlbildungsmusters diagnostiziert, aber nicht molekular genetisch bestätigt. Beide Schwangerschaften wurden terminiert. Die TOP-Rate in der Kohorte mit Karyotyp-Veränderungen lag damit bei 69 % (8/12). Lebendgeboren wurde ein Neugeborenes mit postnatal bestätigter Mikrodeletion 22q11, Di George Syndrom und ein Fet mit Karyotyp 46, XY, inv. (3) (p11q12) ohne Krankheitswert. Der Erstgenannte hatte zusätzlich noch ein hoch restriktives Foramen ovale und verstarb perioperativ bei der NI. Letztgenannter hatte keine zusätzlichen intra- oder extrakardialen Fehlbildungen und lebte nach NIII.

Werden die Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und/oder Chromosomenaberration aus dem Datensatz zusammengefasst, ist die Überlebensrate nach NIII signifikant geringer als bei den Feten ohne solche Aberrationen. Die Überlebensrate aus der ITT Perspektive lag bei 33 % (1/3). Die Fallzahl ist mit nur drei Fällen aber zu klein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen. Die TOP-Rate ist mit 75 % (21/28) sehr signifikant höher als in der Gruppe ohne extrakardiale oder chromosomale Veränderungen (Abb. 19).

Bei Trennung der beiden Gruppen beträgt die TOP-Rate in der Gruppe mit extrakardialen Fehlbildungen 81 % (21/26). Dies ist ein signifikanter Anstieg im Vergleich zu den Fällen des Datensatzes ohne extrakardiale Fehlbildungen. Die Anzahl der Feten mit ITT ist in der Gruppe mit extrakardialen Fehlbildungen mit 4 % (1/26) sehr signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe mit 57 % (39/69). Kein Kind aus der Kohorte mit extrakardialen Fehlbildungen überlebte bis zur NIII. Der Vergleich muss aufgrund der unterschiedlichen TOP- und ITT-Rate vorsichtig gezogen werden. Trotzdem scheint in der Gruppe ohne extrakardiale Fehlbildungen die Gesamtüberlebensrate mit 20 % (14/69) signifikant größer zu sein. Die Überlebensrate von einer ITT Perspektive ist nicht aussagekräftig, da die Fallzahl der Kohorte mit extrakardialen Fehlbildungen auf drei Fälle sinkt (Abb. 20).

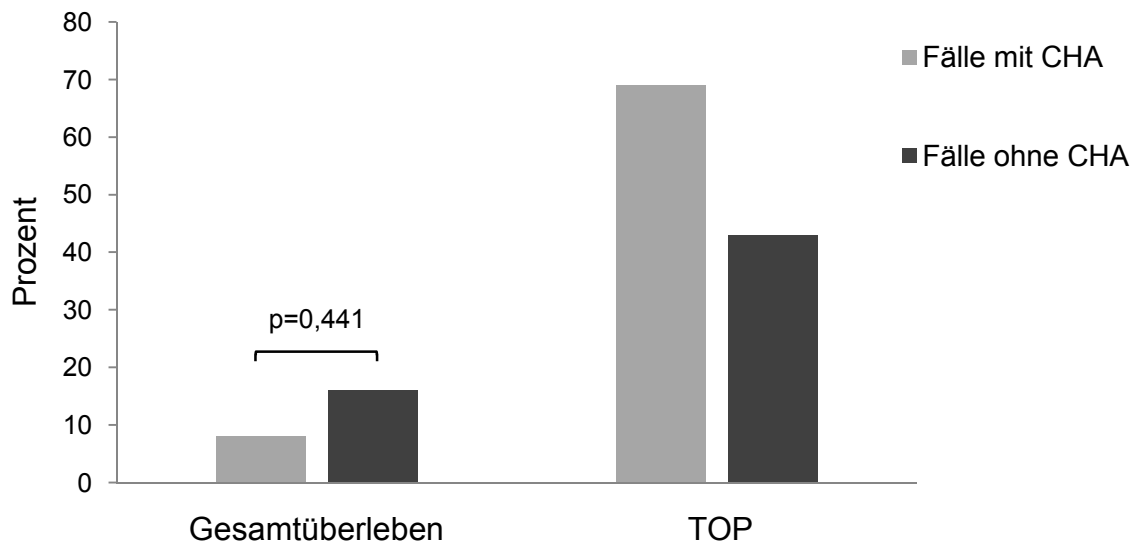


**Abb. 19:** Vergleich der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen (EKF) und/oder Chromosomenanomalien (CHA) und ohne EKF oder CHA; Fälle mit EKF/CHA: Fallzahl gesamt n=28, ITT n=3; Fälle ohne EKF/CHA: Fallzahl gesamt n=67, ITT n=37; Gesamtüberleben: Überlebensrate aller Fälle; ITT-Überleben: Überlebensrate der Fälle mit ITT; TOP: Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an den 28 bzw. 67 Fällen



**Abb. 20:** Vergleich der Fälle mit Extrakardiale Fehlbildungen (EKF) und ohne EKF; Fälle mit EKF n=26, Fälle ohne EKF n=69; Gesamtüberleben: Überlebensrate aller Fälle; % ITT Gesamt: Anteil der Fälle mit Intention to treat (ITT) an allen diagnostizierten 26 Fällen mit EKF bzw. an den 69 Fällen ohne EKF; TOP: Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an den 26 bzw. 69 Fällen

Die TOP-Rate in der Kohorte mit Karyotyp-Veränderungen lag mit 69 % (9/13) marginal signifikant höher als in der Kohorte ohne festgestellte Chromosomenanomalie mit 43 % (35/82). Die Gesamtüberlebensrate in der Gruppe der Feten mit Chromosomenaberration betrug 8 % (1/13), wobei das einzig überlebende Neugeborene eine Karyotyp-Veränderung ohne Krankheitswert hatte. Die Überlebensrate war nicht signifikant niedriger als in der Kohorte ohne Chromosomenaberration, die Fallzahl war mit zwei Lebendgeborenen aber auch zu klein um signifikante Ergebnisse zu liefern (Abb. 21).

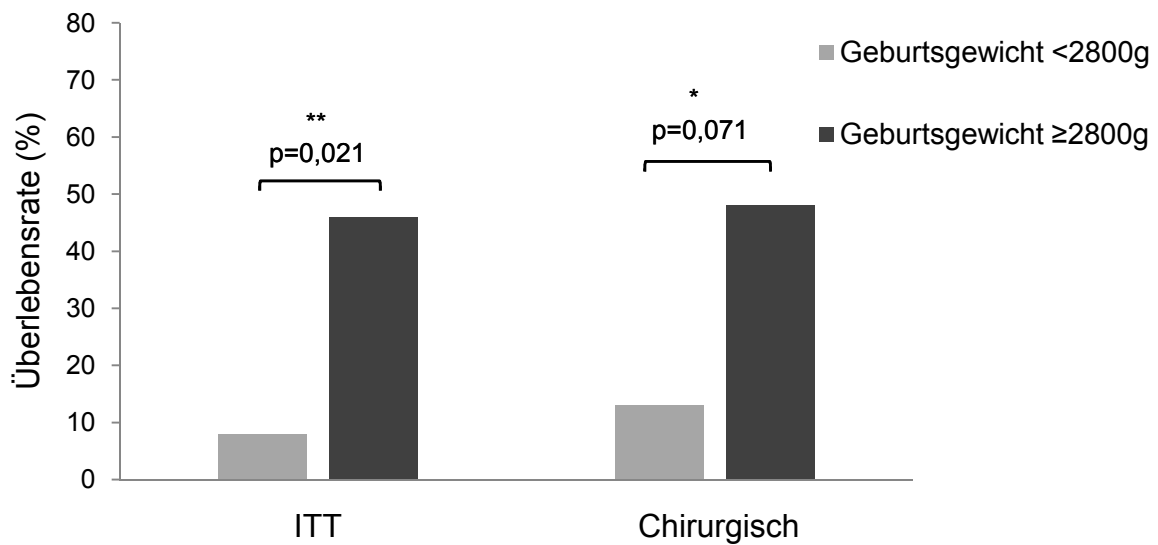


**Abb. 21:** Vergleich der Fälle mit Chromosomenanomalien (CHA) und ohne CHA; Fälle mit CHA n=13; Fälle ohne CHA n=82; Gesamtüberleben: Überlebensrate aller Fälle; TOP: Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an den 13 bzw. 82 Fällen

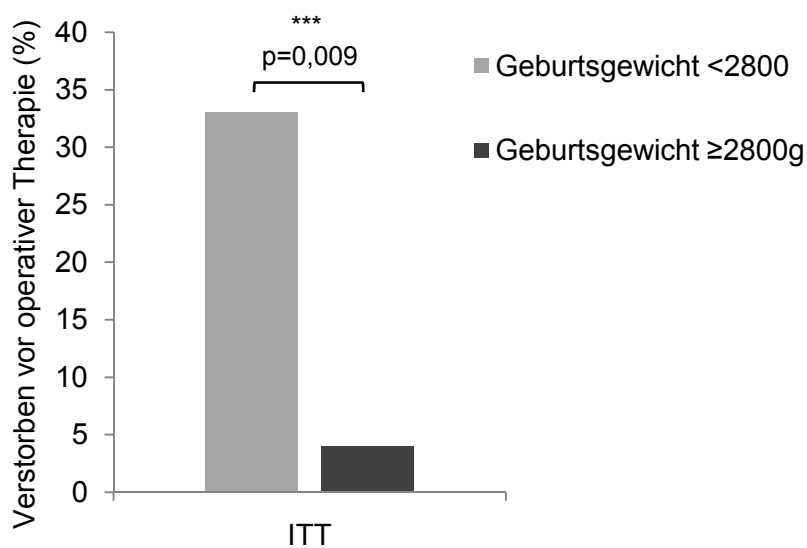
### 3.3.2 Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht

Von den 46 Lebendgeburten wurden vier vor 34 SSW mit geboren. Die Entbindung erfolgte durchschnittlich mit 31 SSW. Drei der Frühgeborenen wurden mit ITT geboren. Zwei davon verstarben vor der ersten Operation an Sepsis und Multiorganversagen, eines verstarb in der Periode zwischen NI und NII. Das vierte Frühgeborene erhielt Compassionate Care. Keines der Frühgeborenen überlebte bis zur NIII. Da die Fallzahl zu klein ist, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, erfolgt die Analyse hier nur deskriptiv.

Zusätzlich zu den drei Frühgeborenen (Geburt mit < 34 SSW) mit ITT wurden noch neun andere Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 2800 g und ITT geboren. Von diesen insgesamt zwölf Neugeborenen mit < 2800 g Geburtsgewicht verstarben vier (33 %) vor der ersten Operation. Acht Kinder (67 %) wurden operiert. 88 % der operierten Neugeborenen (7/8) verstarben vor der NIII. Ein Kind lebte nach NIII. Die Überlebensrate der Neugeborenen mit ITT bei einem Geburtsgewicht von < 2800 g ist mit 8 % (1/12) signifikant kleiner im Vergleich zu 46 % (13/28) bei Neugeborenen mit  $\geq$  2800 g Geburtsgewicht. Auch die Überlebensrate der Neugeborenen, die einer Operation zugeführt wurden, ist in der Gruppe mit < 2800 g mit 13 % (1/8) marginal signifikant kleiner als 48 % (13/27) bei den operierten Neugeborenen mit  $\geq$  2800 g (Abb. 22). Im gesamten Datensatz verstarben fünf Neugeborene mit ITT vor der ersten Operation. Vier der Fünf hatten ein Geburtsgewicht von < 2800 g. Die Anzahl der Neugeborenen mit ITT, die vor der ersten Operation verstarben, ist damit in dieser Gruppe mit 33 % (4/12) sehr signifikant größer als bei Neugeborenen mit höherem Geburtsgewicht (Abb. 23).

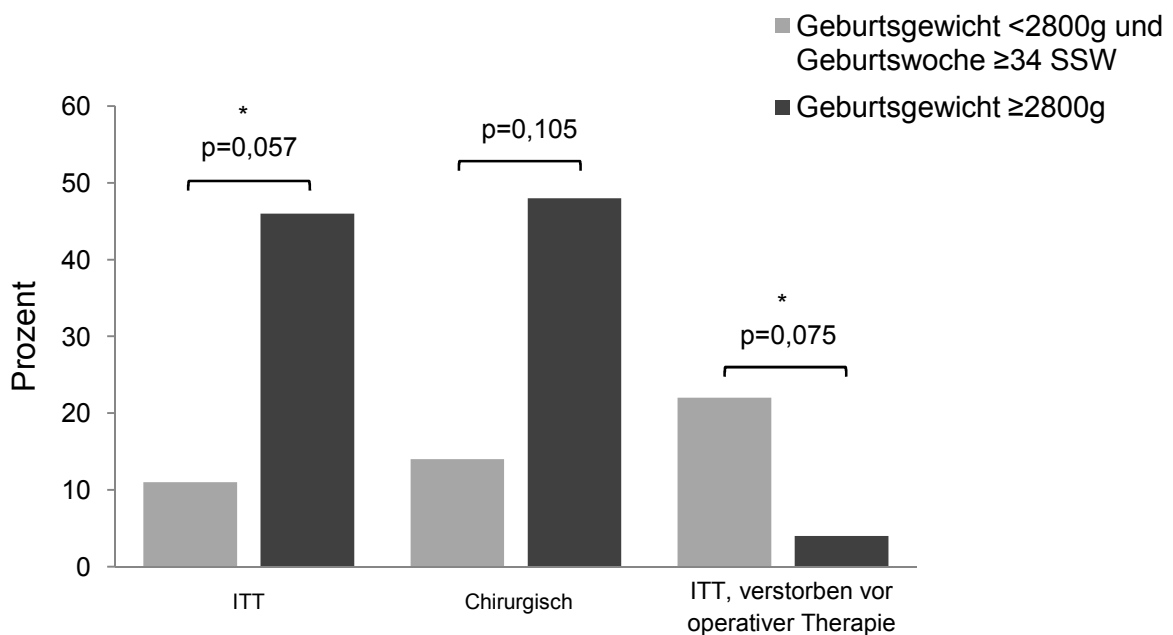


**Abb. 22:** Vergleich Überlebensrate der Fälle mit Geburtsgewicht < 2800 g und ≥ 2800 g  
Fälle mit Geburtsgewicht < 2800 g: Fallzahl ITT n=12, operierte Neugeborene n=8  
Fälle mit Geburtsgewicht ≥ 2800 g: Fallzahl ITT n=28, operierte Neugeborene n=27  
ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen



**Abb. 23:** Vergleich Anzahl der Fälle mit Intention to treat (ITT), die vor der operativen Therapie versterben: Bei Geburtsgewicht < 2800 g und ≥ 2800 g; Fälle mit ITT < 2800 g n=12; Fälle mit ITT ≥ 2800 g n=28

Bei Ausschluss der Frühgeborenen bleibt die Überlebensrate aus ITT Perspektive in der Gruppe mit Geburtsgewicht < 2800 g und Geburtswoche  $\geq$  34SSW marginal signifikant kleiner als bei den Neugeborenen mit  $\geq$  2800 g. Dagegen ist die Überlebensrate der operierten Neugeborenen nicht mehr signifikant kleiner als bei den Kindern mit  $\geq$  2800 g Geburtsgewicht. Die Anzahl der Neugeborenen mit ITT, die vor der ersten Operation verstarben, ist marginal signifikant erhöht (Abb. 24).



**Abb. 24:** Vergleich der Fälle mit Geburtsgewicht < 2800 g und Geburtszeitpunkt  $\geq$  34 Schwangerschaftswochen (SSW) versus die Fälle mit Geburtsgewicht  $\geq$  2800 g  
Geburtsgewicht < 2800 g und Geburt  $\geq$  34 SSW: ITT n=9, chirurgische Therapie n=7  
Geburtsgewicht  $\geq$  2800 g: ITT n=28, chirurgische Therapie n=27  
ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen; ITT, verstorben vor operativer Therapie: Anzahl der Fälle mit ITT, die vor einer operativen Therapie verstarben

### 3.3.3 Zusätzliche intrakardiale Fehlbildungen

#### *Hochrestriktives oder verschlossenes Foramen Ovale*

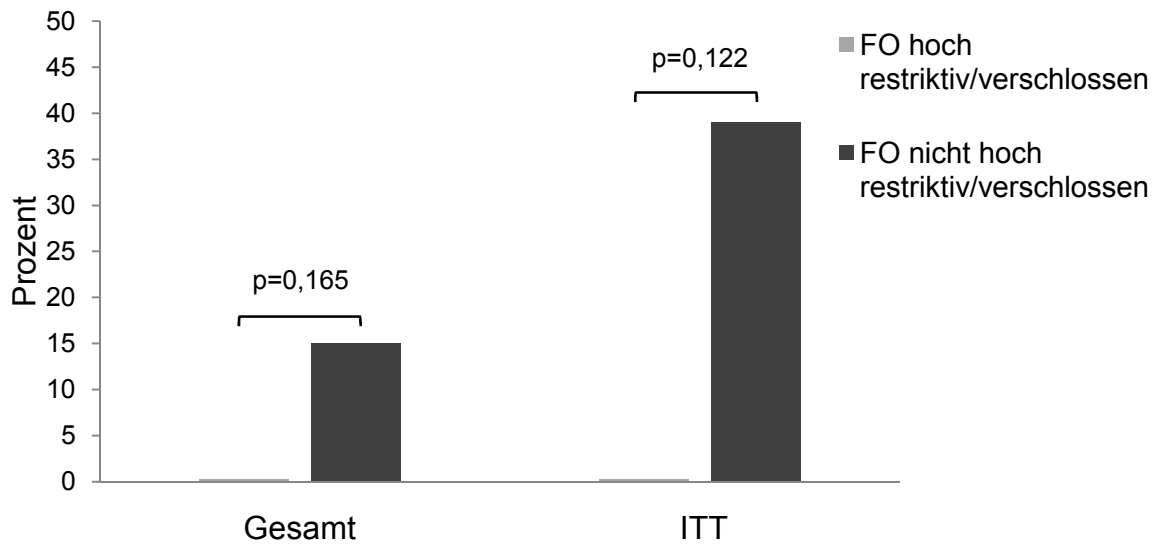
Im gesamten Datensatz wurde in 11 % der Fälle (10/95) pränatal ein verschlossenes (drei Fälle) bzw. ein hoch restriktives Foramen ovale (sieben Fälle) diagnostiziert. In zwei der zehn Fälle wurde neben dem hoch restriktivem Foramen ovale eine Chromosomenaberration festgestellt (einmal eine Monosomie X und einmal ein Di George Syndrom). Insgesamt verstarben von den zehn Feten drei intrauterin, einer davon an Herzinsuffizienz nach dem Versuch einer Aortenklappensprengung. In einem weiteren Fall wurde die Schwangerschaft unterbrochen. Sechs Kinder wurden lebend geboren. Von diesen erhielten zwei Compassionate Care. Von den vier Lebendgeborenen mit ITT überlebte keines bis zur NIII. Eines verstarb trotz rasch durchgeführter operativer Septostomie vor der ersten Operation. Von den drei Neugeborenen, die einer Operation zugeführt wurden, verstarb je eines prä- bzw. postoperativ der NI und eines postoperativ der NII. In der Subgruppe der Feten mit verschlossenen Foramen ovale (3/10) erhielten zwei Neugeborene Compassionate Care und einer verstarb intrauterin. Keiner der Fälle erhielt eine operative Therapie. Eine Zusammenfassung der zehn Fälle liefert Tab. 2.

Im Vergleich der Fälle mit verschlossenem/hoch restriktivem Foramen ovale mit den Fällen ohne oder nur mit leichter Restriktion ist die Differenz in der Gesamtüberlebensrate von 0 % zu 16 % (14/85) nicht signifikant. Die Ergebnisse aus der ITT Perspektive sind aufgrund der kleinen Fallzahl ebenfalls nicht signifikant (Abb. 25). Die Zahl der IUFT ist in der Kohorte der Fälle mit verschlossenem/hoch restriktivem Foramen dagegen sehr signifikant höher im Vergleich zu den Fällen ohne Restriktion (Abb. 26).

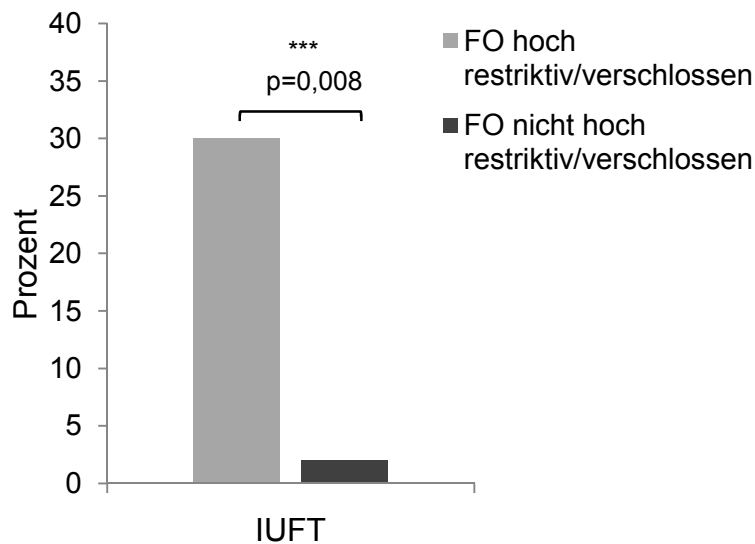
Fall	FO	Morphologie	Therapie	Outcome
1	Verschluss	Schwere AS	/	IUFT
2	Verschluss	AS, Hydrothorax	/	CC
3	Verschluss	AA	/	CC
4	Restriktion	Hypoplasie Aorta ascendens, VSD, Hydrops fetalis	/	IUFT
5	Restriktion	Schwere AS	Intrauterine Valvuloplastie	IUFT
6	Restriktion	AA, MA	Postnatale Septostomie	Verstorben prä- NI
7	Restriktion	AS, MD	Norwood	Verstorben zw. NI und NII
8	Restriktion	AS, MS, Di George Syndrom	Norwood	Verstorben peri- NI
9	Restriktion	AS	Norwood	Verstorben zw. NII und NIII
10	Restriktion	Hypoplasie Aorta ascendens/ Aortenbogen	/	TOP

**Tab. 2:** Verlauf der Fälle mit hoch restriktivem oder verschlossenem Foramen ovale; AS: Aortenstenose; AA: Aortenatresie; VSD: Ventrikelseptumdefekt; MA: Mitralatresie; MD: Mitraldysplasie; CC: Compassionate Care; IUFT: Intrauteriner Fruchttod; TOP: Schwangerschaftsabbruch; NI,II,III: Norwood-, Glenn-, Fontan-Operation





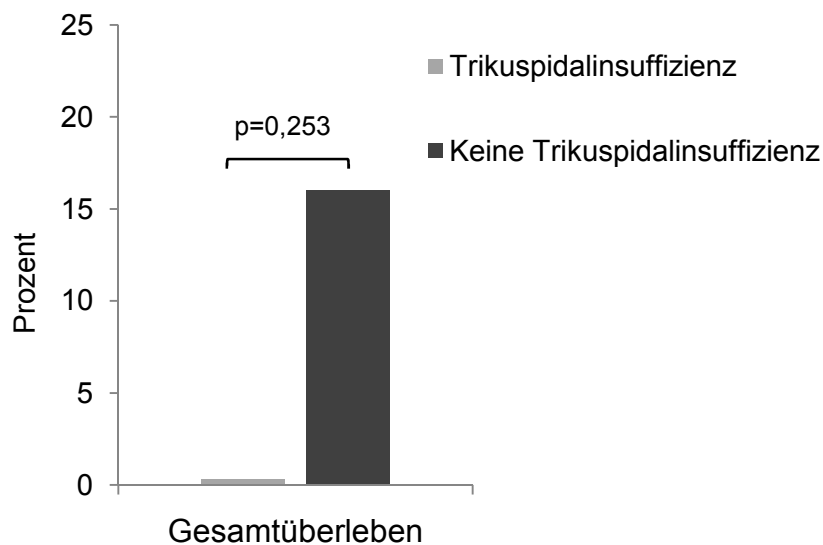
**Abb. 25:** Vergleich Überlebensraten der Fälle mit und ohne hoch restriktivem bzw. verschlossenem Foramen ovale (FO); FO hochrestriktiv/verschlossen: Fallzahl gesamt n= 10, ITT n=4; FO nicht oder leicht restriktiv: Fallzahl gesamt n=85, ITT n=36  
Gesamt: Überlebensrate aller Fälle; ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit ITT



**Abb. 26:** Vergleich Anzahl der Fälle mit intrauterinen Fruchttod (IUFT) in den Gruppen mit und ohne hoch restriktivem bzw. verschlossenem Foramen ovale (FO); FO hoch restriktiv/verschlossen: Fallzahl gesamt n= 10; FO nicht hoch restriktiv/verschlossen: Fallzahl gesamt n=85

### *Trikuspidalinsuffizienz*

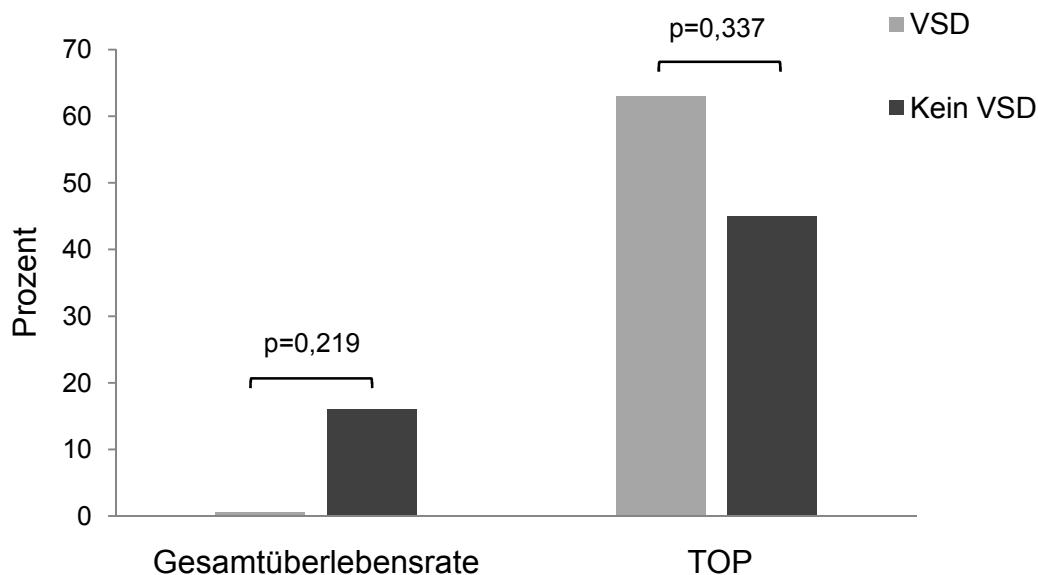
In den 95 analysierten Fällen fanden sich sieben Feten (7 %) mit Trikuspidalinsuffizienz. Drei der sieben wiesen außerdem multiple extrakardiale Fehlbildungen und/oder eine Chromosomenabberation auf. Die drei Schwangerschaften wurden beendet. Ein Fet mit schwerer Aortenstenose und Trikuspidalinsuffizienz verstarb intrauterin. Drei Kinder wurden lebend geboren. Eines der Neugeborenen war aufgrund der Trikuspidalinsuffizienz inoperabel und verstarb ohne weiterführende Therapie. Zwei Neugeborene wurden dem Norwood-Verfahren zugeführt. Beide verstarben vor der NIII. Kein Fall mit Trikuspidalinsuffizienz lebte bis zur NIII. Durch die geringe Fallzahl sind die Unterschiede zwischen den Fällen mit und ohne Trikuspidalinsuffizienz nicht statistisch signifikant (Abb. 27).



**Abb. 27:** Vergleich Gesamtüberlebensrate der Fälle mit und ohne Trikuspidalinsuffizienz (TI); Fallzahl mit TI n=7; Fallzahl ohne TI: n=88

### Ventrikelseptumdefekt

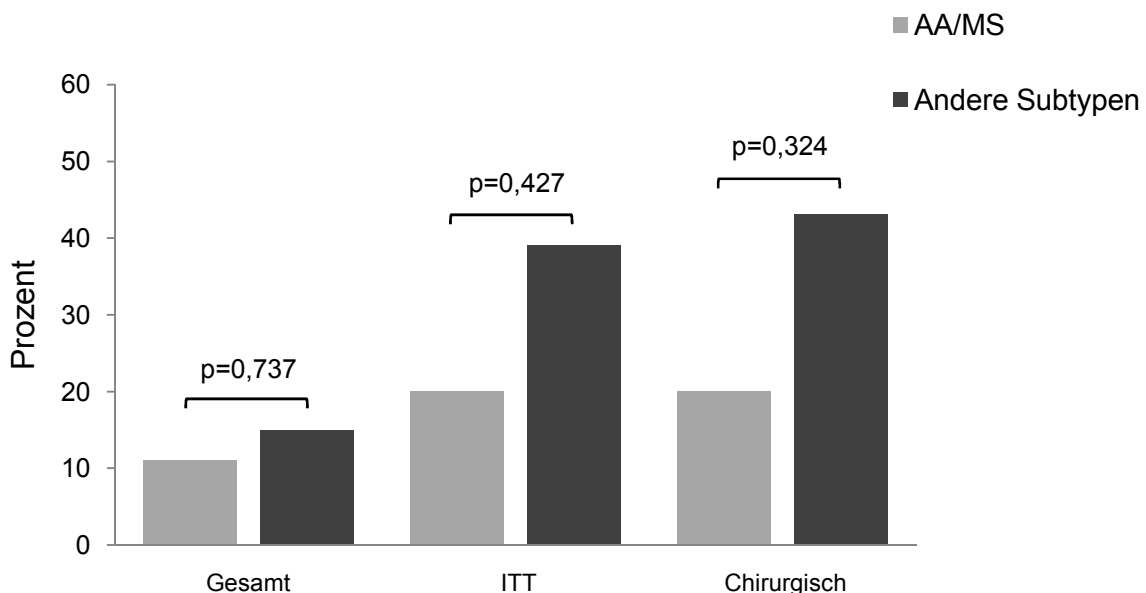
In acht von den 95 Fällen (8 %) mit HLHS lag zusätzlich ein VSD vor. Bei drei Feten trat der VSD im Rahmen einer numerischen Chromosomenaberration (Trisomie 13 und zweimal Trisomie 18) auf. In einem Fall hatte der Fet eine multizystische Niere. Vier Feten hatten ein isoliertes HLHS. Zwei Kinder wurden lebend geboren, eines mit 28 SSW und eines mit 38 SSW. Ersteres verstarb vor der NI, das andere perioperativ bei der NI. Einer der acht Feten mit VSD verstarb intrauterin. Die anderen fünf Schwangerschaften wurden abgebrochen (TOP-Rate von 63 % (5/8)). Aufgrund der kleinen Fallzahl variierte weder die TOP- noch die Überlebensrate signifikant zwischen den Fällen mit und ohne VSD (Abb. 28).



**Abb. 28:** Vergleich der Fälle mit und ohne Ventrikelseptumdefekt (VSD) Fälle mit VSD n=8, Fälle ohne VSD n=87; Gesamtüberlebensrate: Überlebensrate der 8 bzw. 87 Fälle; TOP: Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an den 8 bzw. 87 Fällen

### 3.3.4 Anatomischer Subtyp der Aortenatresie und Mitralstenose

Im gesamten Datensatz lag bei 9 % (9/95) der Feten eine Aortenatresie mit Mitralstenose respektive Mitraldysplasie oder Mitralhypoplasie dem HLHS zugrunde. Keiner der Fälle wies zusätzlich eine Chromosomenaberration oder extra- bzw. intrakardiale Fehlbildungen auf. In vier der neun Fälle wurde die Schwangerschaft abgebrochen, entsprechend einer TOP Rate von 44 %. Die fünf Lebendgeborenen wurden dem Norwood-Verfahren zugeführt. Vier der Lebendgeborenen verstarben vor der NIII. Ein Kind überlebte die NIII. Das entspricht einer Gesamtüberlebensrate von 11 % (1/9). Diese Rate ist nicht signifikant niedriger als die 15 % (13/86) der anderen anatomischen Subtypen. Sowohl die Überlebensrate aus der ITT Perspektive, als auch die der operierten Kinder mit AA/MS betrug 20 % (1/5). Auch diese Werte sind nicht signifikant niedriger als die 37 % (13/35) Überlebensrate aus ITT Perspektive bzw. die 43 % (13/30) der operierten Neugeborenen mit anderen anatomischen Subtypen. Zwei der Feten hatten eine LV-VCC. Beide wurden lebend geboren und operiert. Ein Neugeborenes mit LV-VCC überlebte die NIII, das andere verstarb perioperativ der NII (Abb. 29).

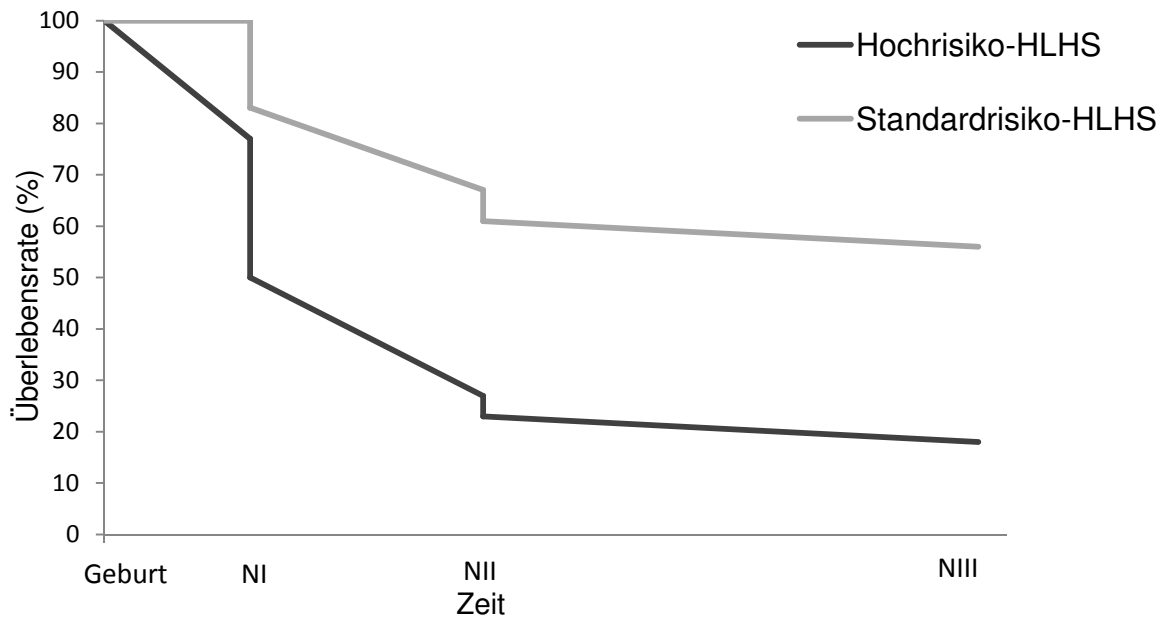


**Abb. 29:** Vergleich Überlebensraten der Fälle mit Aortenatresie (AA) und Mitralstenose (MS) versus mit anderen anatomischen Subtypen; AA/MS: Fallzahl gesamt n=9, ITT n=5, operierte Neugeborene n=5; Nicht AA/MS: Fallzahl gesamt n=86, ITT n=35, operierte Neugeborene n=30; Gesamt: Überlebensrate aller Fälle ; ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen

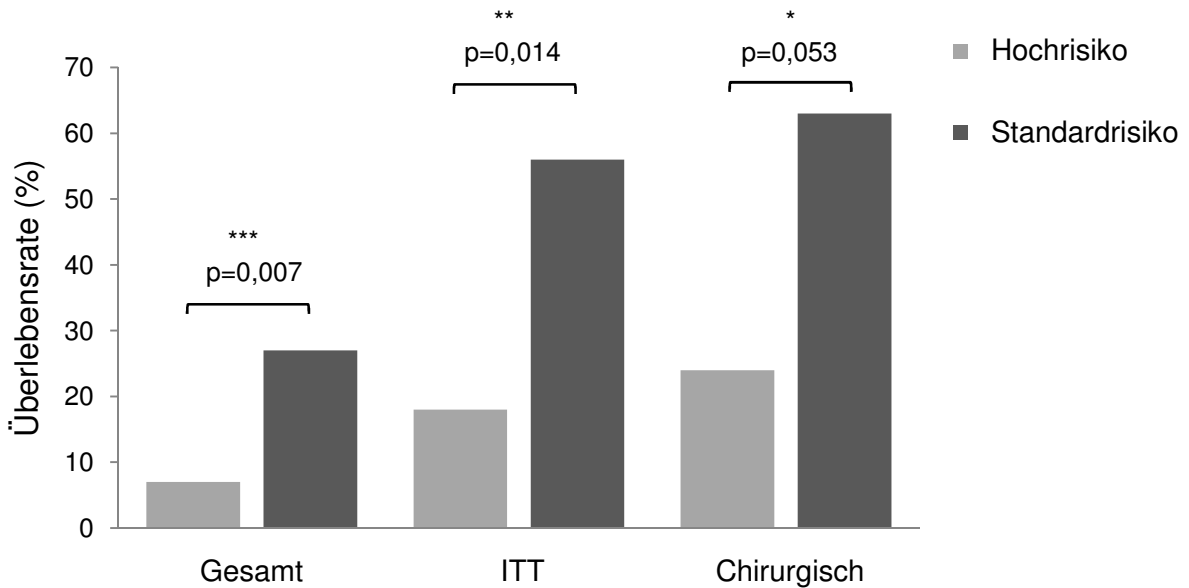
### **3.4 Vergleich Hoch- und Standardrisiko Patientenkohorte**

Um den Verlauf der Fälle mit Hochrisiko-HLHS im Vergleich zum Standardrisiko-HLHS zu analysieren, wurde der Datensatz in zwei Gruppen unterteilt. Die erste (im Folgenden als Hochrisikogruppe bezeichnet) beinhaltete 58 Fälle mit HLHS, die mindestens eines der folgenden zusätzlichen Merkmale aufwiesen: Intra- oder extrakardiale Fehlbildungen, Chromosomenanomalie, AA/MS Morphologie, Geburtswoche  $\leq 34$ . SSW. oder Geburtsgewicht  $< 2800$  g. Die zweite Gruppe beinhaltete 37 Fälle mit Standardrisiko-HLHS ohne die oben genannten Merkmale.

Von den insgesamt 14 Kindern, die nach NIII noch lebten, fanden sich 10 in der Gruppe mit Standardrisiko-HLHS und 4 in der Hochrisikokohorte. Die Gesamtüberlebensrate war damit in der Standardrisikogruppe mit 27 % (10/37) sehr signifikant höher als in der Hochrisikogruppe mit 7 % (4/58 Fällen). Die Überlebensrate von einer ITT Perspektive lag in der Gruppe der Fälle mit Standardrisiko mit 56 % (10/18) signifikant höher als in der Gruppe mit hohem Risiko mit 18 % (4/22) (Abb. 30). Die Überlebensrate der Neugeborenen, die mindestens einmal operiert wurden, war mit 56 % (10/18) in der Standardrisikogruppe im Vergleich zu 24 % (4/17) in der Hochrisikogruppe marginal signifikant erhöht (Abb. 31).



**Abb. 30:** Vergleich der Überlebenskurven der Fälle mit Intention to treat (ITT) bei Hochrisiko-HLHS und bei Standardrisiko-HLHS; Fälle mit Hochrisiko-HLHS: ITT n=22; Fälle mit Standardrisiko-HLHS: ITT n=18; NI, II, III: Norwood-, Glenn-, Fontan-Operation

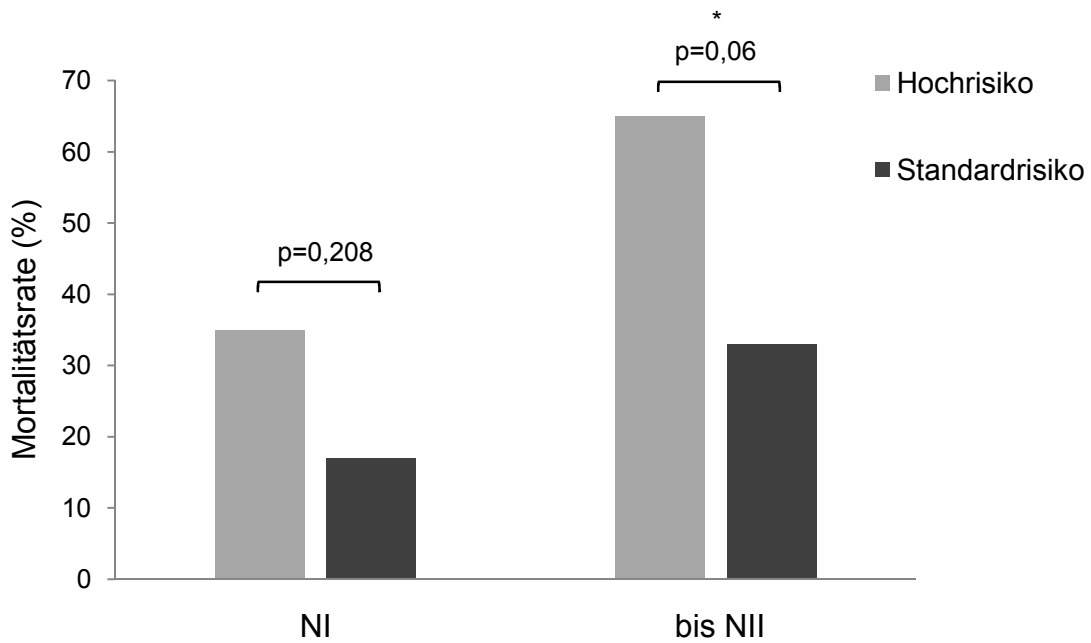


**Abb. 31:** Vergleich Überlebensraten der Fälle mit Hochrisiko-HLHS und Standardrisiko-HLHS; Hochrisiko-HLHS: Fallzahl gesamt n=58, ITT n=22, operierte Neugeborene n=17 Standardrisiko-HLHS: Fallzahl gesamt n=37, ITT n=18, operierte Neugeborene n=18 Gesamt: Überlebensrate aller Fälle; ITT: Überlebensrate der Neugeborenen mit Intention to treat; Chirurgisch: Überlebensrate der operierten Neugeborenen

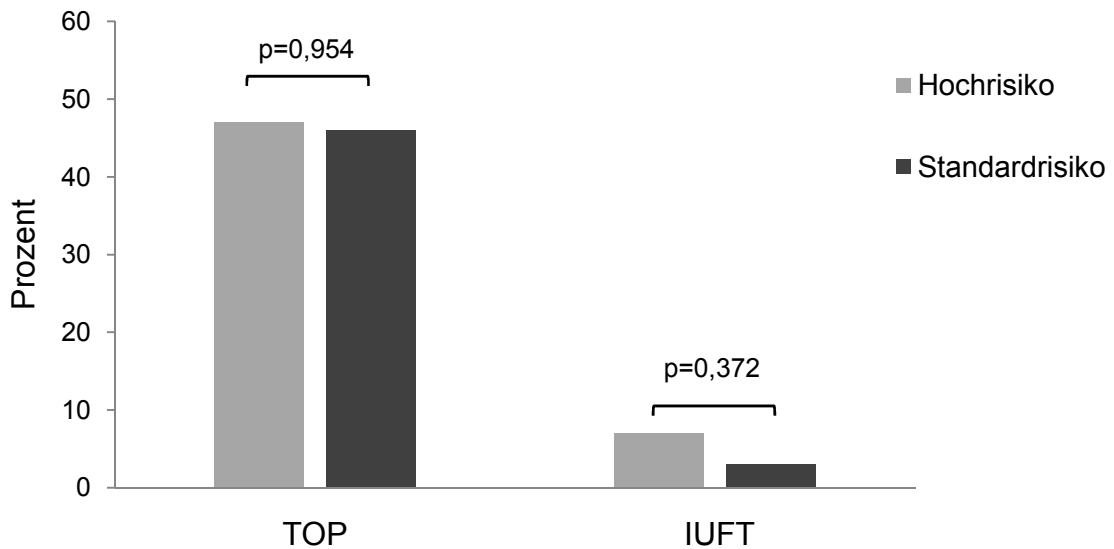
Die Mortalitätsrate der NI lag in der Hochrisikogruppe mit 35 % (6/17 der operierten Kinder) nicht signifikant höher als in der Gruppe mit Standardrisiko mit 17 % (3/18 der operierten Kinder). Die Mortalitätsrate bis vor der NII betrug in der Hochrisikogruppe 65 % (11/17) und lag damit marginal signifikant höher als in der Standardrisikogruppe mit 33 % (6/18) (Abb. 32).

Die TOP-Rate in den beiden ursprünglichen Gruppen ist mit 47 % (27/58) in der Hochrisikogruppe und 46 % (17/37) in der Standardrisikokohorte nahezu identisch. In der Gruppe mit Standardrisiko verstarb ein Fet intrauterin. In der Vergleichsgruppe waren es mit vier Fällen nicht signifikant mehr (Abb. 33).

In der Gruppe mit Standardrisiko hatten von den Lebendgeborenen mit 95 % (18/19 Fällen) nicht signifikant mehr Fälle eine ITT als in der Hochrisikogruppe mit 81 % (22/27 Fällen). In der Standardrisikogruppe wurden mit 95 % (18/19 der Lebendgeborenen) aber signifikant mehr Lebendgeborene operiert als in der Vergleichsgruppe mit 63 % (17/27). Von den Neugeborenen mit ITT verstarben in der Gruppe mit Hochrisiko-HLHS signifikant mehr Kinder vor der ersten Operation. Mit fünf Neugeborenen erhielten nicht signifikant mehr Neugeborene Compassionate Care in der Hochrisikogruppe als in der Standardrisiko Kohorte (Abb. 34).

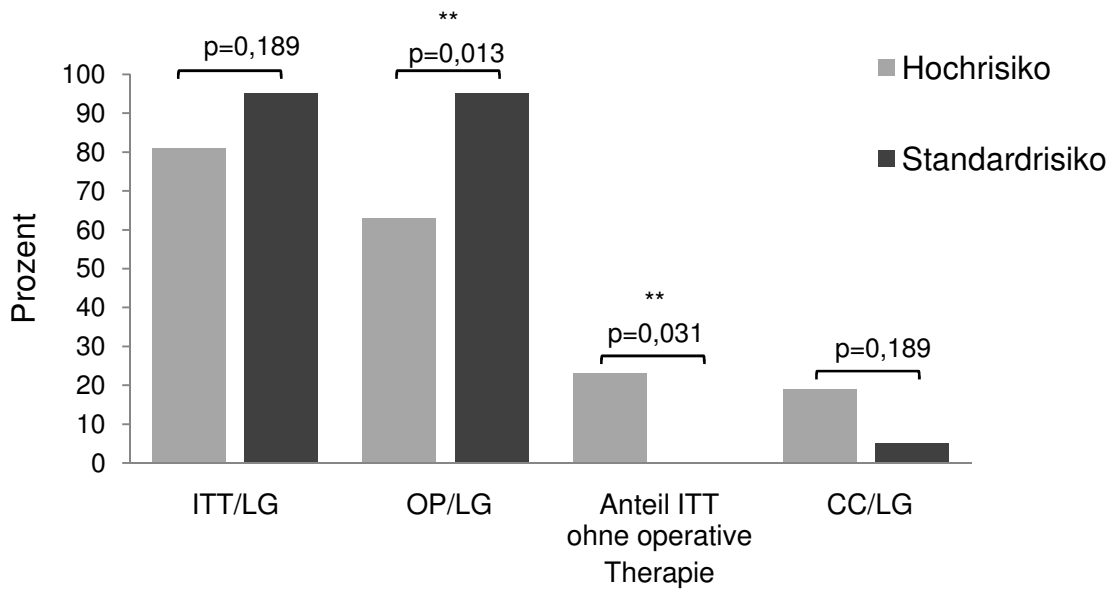


**Abb. 32:** Vergleich Mortalitätsraten der operierten Neugeborenen mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS; Hochrisiko-HLHS: Fallzahl operierte Neugeborene n=17 Standardrisiko-HLHS: Fallzahl operierte Neugeborene n=18; NI: Mortalitätsrate perioperativ der NI; bis NII: Verstorben perioperativ der NI oder zwischen NI und NII)



**Abb. 33:** Vergleich Anzahl der IUFT und TOP in den Gruppen mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS; Fallzahl Hochrisiko-HLHS n=58; Fallzahl Standardrisiko-HLHS n=37; TOP: Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an der Gesamtfallzahl; IUFT: Anteil der Fälle mit intrauterinem Fruchttod





**Abb. 34:** Vergleich der Verläufe der Lebendgeborenen (LG) mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS; Hochrisiko-HLHS: Fallzahl LG n= 27, ITT n=22, operiert n=17; Standardrisiko-HLHS: Fallzahl Lebendgeborene n=19, ITT n=18, operiert n=18; ITT/LG: Anteil der Neugeborenen mit ITT an allen Lebendgeborenen; OP/LG: Anteil der operierten Neugeborenen an allen Lebendgeborenen; Anteil ITT ohne operative Therapie: Anteil der Neugeborenen mit Intention to treat die vor der ersten Operation verstarben; CC/LG: Anteil der Neugeborenen, die Compassionate Care erhielten, an allen Lebendgeborenen

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich pränataler und kardiochirurgischer Studien

Das HLHS ist ein seltener Herzfehler, der ohne Therapie immer zum Tod des Neugeborenen führt. Mit Einführung des dreistufigen Norwood-Verfahrens wurde die erste Möglichkeit zur lebenserhaltenden Therapie der Patienten geschaffen. Während in den 80er und 90er Jahren insbesondere die NI noch mit sehr hohen Mortalitätsraten (teilweise > 50 %) behaftet war, weisen kardiochirurgische Studien heute Mortalitätsraten nach der NI von < 16 % in einzelnen Instituten in den USA vor (Pigula *et al.*, 2007; Pizarro *et al.*, 2003; Tabbutt *et al.*, 2012; Tweddell *et al.*, 2002). Trotz der chirurgischen Fortschritte bleibt die Gesamtüberlebensrate der Patienten mit HLHS aus der pränatalen Perspektive unserer Studie mit 15 % deutlich hinter den Ergebnissen der chirurgischen Studien zurück. Auch andere pränatale Studien aus Europa weisen mit < 30 % weit geringere Überlebensraten vor (Allan *et al.*, 1998; Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008) als die neueren kardiochirurgische Daten vermuten lassen. Die Differenz von kardiochirurgischen und pränatalen Studienergebnissen lässt sich durch mehrere Faktoren erklären (Tab. 3).

Erstens unterliegen die Kohorten aus kardiochirurgischen Studien einer größeren Selektion als die pränataler Studien. Hochrisikofälle sind in kardiochirurgischen Studien unter bzw. in pränatalen Studien deutlich überrepräsentiert. So zählen z.B. Neugeborene mit verschlossenen Foramen ovale zu den Patienten mit hohem Risiko und Mortalitätsraten bei ITT um 62 % (zwischen 50 % und 85 %) (Glatz *et al.*, 2007; Lowenthal *et al.*, 2012; Michelfelder *et al.*, 2005; Rychik *et al.*, 1999, Vogel *et al.*, 2011). Schon in utero kann ein verschlossenes bzw. hoch restriktives Foramen ovale die Entwicklung eines Hydrops fetalis und auch den IUFT auslösen (Coulson, 1994; Zimmer *et al.*, 1997). Soll der Fet nach der Geburt dem Norwood-Verfahren zugeführt werden, bedarf es bei den betroffenen Kindern einer fetalen Septoplastie, um die pulmonalvenöse Stauung zu reduzieren oder einer Septostomie direkt nach der Geburt, um das oxygenierte Blut dem Systemkreislauf zuzuführen (Kohl und Gembruch, 2006). Das erhöhte Risiko für den intrauterinen Fruchttod und die perinatale Mortalität führen dazu, dass ein großer Teil der betroffenen Kinder trotz ITT nicht bis zur ersten Operation überlebt. Folglich liegt der Anteil der Fälle mit verschlossenem Foramen ovale in pränatalen Studien bei bis zu 20 %,

während er in kardiochirurgischen Studien nur auf ca. 6 % der Fälle geschätzt wird (Galindo *et al.*, 2009; Michelfelder *et al.*, 2005; Rychik *et al.*, 1999). Im vorliegenden Datensatz wiesen 10 der 95 Fälle (11 %) ein verschlossenes bzw. ein hoch restriktives Foramen ovale auf. Von diesen wurden vier Kinder mit ITT geboren, eines verstarb vor der Operation und keines überlebte bis zur NIII. Zwei der zehn Neugeborenen erhielten Compassionate Care (33 % aller Neugeborenen, die Compassionate Care erhielten). Drei Feten verstarben intrauterin, davon eines nach einer fetalen Ballonvalvuloplastie. Damit hatten 60 % (3/5) der intrauterin verstorbenen Feten in der Gesamtkohorte ein hoch restriktives bzw. verschlossenes Foramen ovale.

Eine weitere Hochrisikosubgruppe der HLHS Patienten stellen Frühgeborene dar. Frühgeburtlichkeit beinhaltet geringeres Geburtsgewicht, Organunreife (insbesondere der Lunge) und damit verbunden erhöhte Morbidität und Mortalität (Soll, 2013; Costello *et al.*, 2010). Dies führt dazu, dass Frühgeborene auch bei ITT ein erhöhtes Risiko haben, vor der ersten Operation zu versterben und nicht von kardiochirurgische Studien erfasst zu werden (Atz *et al.*, 2010). Dasselbe gilt für Neugeborene mit extrakardialen Fehlbildungen (Atz *et al.*, 2010). Im vorliegenden Datensatz wurden 9 % (4/46) der Lebendgeburten vor 34 SSW geboren. Drei der vier kamen mit ITT zur Welt, aber nur eines der Frühgeborenen wurde operiert und verstarb vor der NIII. Die anderen zwei verstarben präoperativ. Insgesamt versterben laut pränataler Studien 5-12 % der Neugeborenen mit ITT vor der ersten Operation (Andrews *et al.*, 2001; Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Infolgedessen werden sie in kardiochirurgischen Studien nicht erfasst. Im vorliegenden Datensatz verstarben 13 % (5/40) der Neugeborenen mit ITT vor der ersten Operation.

Der zweite abgrenzende Faktor zu kardiochirurgischen Studien ist aus pränataler Perspektive die hohe Anzahl der Feten, die nicht lebend geboren werden bzw. die der Neugeborenen, die Compassionate Care erhalten. Von diesen beeinflusst besonders die hohe Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche die pränatalen Überlebensraten invers. Das HLHS kann meist im Vierkammerblickscreening in der 18.-20. SSW beschrieben werden und wird nun zunehmend häufig schon während Ersttrimester-Untersuchungen diagnostiziert (Allan *et al.*, 1994; Axt-Fliedner *et al.*, 2009; Rosenblatt *et al.*, 2010; Simpson, 2009). Eltern bekommen so früh die Gelegenheit sich für oder gegen einen Schwanger-

schaftsabbruch zu entscheiden. In dieser Studie wurden signifikant mehr Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt, wenn die Diagnose vor 22 SSW gestellt wurde. Zusätzlich lassen die geringen Überlebensraten aus pränatalen Studien den Umkehrschluss zu, dass Eltern sich trotz verbesserter kardiochirurgischer Ergebnisse gegen die Austragung des Kindes entscheiden. Auch bekannte Komplikationen und Spätfolgen des HLHS bzw. des Norwood-Verfahrens, wie neurologische und motorische Defizite, Herzrhythmusstörungen, Leberparenchymveränderungen und thrombembolische Ereignisse sowie Unsicherheiten über das kardiale Langzeitoutcome, tragen dazu bei, dass Eltern sich nach einer umfassenden Beratung nach wie vor für eine Beendigung der Schwangerschaft entscheiden. In unserem Datensatz wurden mit 46 % (44/95) fast die Hälfte der Schwangerschaften vorzeitig beendet. Ein eventuell durch bessere Operationsergebnisse beeinflusster Rückgang dieser Zahl über den Studienzeitraum konnte nicht festgestellt werden. Zusätzlich zu der Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche werden auch die Feten, die intrauterin versterben, und die Neugeborenen, welche Compassionate Care erhalten, nicht in den kardiochirurgischen Studien berücksichtigt. Im vorliegenden Datensatz verstarben 5 % (5/95) der Fälle intrauterin, und 13 % (6/46) der Lebendgeborenen erhielten Compassionate Care.

Als dritter Faktor wirkt sich die Größe und Erfahrung der durchführenden chirurgischen Zentren auf die Ergebnisse pränataler und kardiochirurgischer Studien aus. Insbesondere hohe Operationszahlen pro Zentrum scheinen Operationsergebnisse positiv zu beeinflussen (Hirsch *et al.*, 2008). Während in den USA durch die Regionalisierung hohe Fallzahlen mit bis zu 40 Norwood-Operationen pro Jahr an einem Zentrum anfallen, sind die Operationszahlen aus pränatalen Studien in Europa deutlich geringer (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Pigula *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010; Tweddell *et al.*, 2002). Die Operationen in der vorliegenden Arbeit wurden in sechs verschiedenen deutschen Zentren mit unterschiedlichen Operationszahlen durchgeführt. Exemplarisch sollen hier das Herzzentrum der Universität Bonn und die Asklepios Klinik in Sankt Augustin genannt werden. An der Universität Bonn wurden 27 N-I-Operationen zwischen Juni 1998 und Juli 2008 durchgeführt (Vlajnic, 2010). In der Asklepios Klinik in Sankt Augustin erhielten 26 Patienten zwischen Oktober 2002 und Januar 2005 eine Norwood Palliation (Photiadis *et al.*, 2006)

Die große Diskrepanz in den Ergebnissen kardiochirurgischer und pränataler Studien machen deutlich, dass werdende Eltern zum Zeitpunkt der pränatalen Diagnose auf Basis detaillierter pränataler Studienergebnisse beraten werden sollten. Kardiochirurgische Daten allein stellen zu diesem Zeitpunkt kein ausreichendes Beratungskonzept dar.

### **Ursachen der Diskrepanz kardiochirurgischer und pränataler Studien**

- I. Selektion
  - a. Überrepräsentation von Hochrisikofällen in PS
  - b. Berücksichtigung fetaler und präoperativen Mortalität bei ITT in PS
- II. Berücksichtigung der präoperativen Todesfälle ohne ITT in PS
  - a. TOP
  - b. IUFT
  - c. CC
- III. Fallzahl und Erfahrung der operierenden chirurgischen Zentren

---

**Tab. 3:** Ursachen der Diskrepanz kardiochirurgischer und pränataler Studienergebnisse; PS: Pränatale Studien; ITT: Intention to treat; TOP: Schwangerschaftsabbruch; IUFT: Intrauteriner Fruchttod; CC: Compassionate Care

## 4.2 Vergleich pränataler Studien

In der vorliegenden Studie beträgt die Gesamtüberlebensrate der pränatal diagnostizierten Fälle bis nach dem Krankenhausaufenthalt der NIII 15 % (14/95). Innerhalb der analysierten Periode stieg die Gesamtüberlebensrate von keinem lebenden Kind in den Jahren 1999-2002 auf 18 % in den Jahren 2003-2011. Die Überlebensrate bis vor der NII lag über den kompletten Zeitraum (1999-2011) bei 19 % (18/95) bzw. 23 % (18/79) in den Jahren 2003-2011. Von den Kindern, die in den Jahren 2003-2011 operiert wurden, überlebten 62 % (18/29) bis vor der NII. Verglichen mit den Ergebnissen aktueller kardiochirurgischer Studien scheinen diese Überlebensraten gering, andere pränatale Studien weisen jedoch ähnliche Ergebnisse auf. So zeigen Galindo *et al.* in ihrer vergleichbar angelegten Studie eine Überlebensrate nach NIII bzw. nach NII von 9 %, wobei keines der Kinder peri- oder postoperativ der NII verstarb (Galindo *et al.*, 2009). Andere pränatale Studien seit dem Jahr 1994 belegen Überlebensraten bis vor der NII bzw. Kurzzeit-Überleben nach der NI von 14 % bis 65 % (Tab. 4). Die große Breite innerhalb der pränatalen Ergebnisse erklärt sich durch Variation in den TOP- bzw. Compassionate Care- Raten, dem unterschiedlichen Anteil von Hochrisikopatienten und den verschiedenen chirurgischen Zentren. Außerdem beeinflussen Unterschiede in Einschlusskriterien und Zeitfenstern die Ergebnisse der verschiedenen Studien. Teilweise wird die Diskrepanz auch durch unterschiedliche Versorgungsstrukturen in den Ländern sowie den Aufbau der lokalen Zentren innerhalb Deutschlands hervorgerufen. Um die Überlebensraten trotzdem vergleichen zu können, werden im Folgenden die Unterschiede der pränatalen Studien in der TOP-Rate, dem Anteil der Lebendgeborenen, die Compassionate Care erhielten, sowie in der Anzahl der Feten mit extrakardialen Fehlbildungen und/oder Chromosomenaberration näher analysiert.

Im vorliegenden Datensatz lag die TOP-Rate bei 46 %. Die Raten anderer pränataler Studien variieren von 12 bis 57 % (Tab. 4). Dies ist beeinflusst durch kulturelle sowie institutionelle Unterschiede. So plädieren z.B. Rychik *et al.* klar für ein chirurgisches Vorgehen, was sich in einer TOP-Rate von nur 12 % widerspiegelt (Rychik *et al.*, 2010). Eine rückläufige TOP-Rate in den späteren Jahren der Studie, wie Rasiah *et al.* sie aufzeigen, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden (Rasiah *et al.*, 2008).

Der Anteil der Feten mit extrakardialen Fehlbildungen lag in der vorliegenden Kohorte bei 27 % (26/95) der gesamten Fälle. Chromosomenaberrationen wurden in 25 % (12/48) der Fälle mit bekanntem Karyotyp festgestellt, wobei sich diese Zahl mit der der extrakardialen Fehlbildungen zum großen Teil überschneidet. Die Menge der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und/oder diagnostizierten Chromosomenaberrationen ist mit 30 % (28/95) sehr hoch und beeinflusst die Gesamtüberlebensrate negativ. Andere Studien beschreiben extrakardiale Fehlbildungen in 4-33 % sowie Chromosomenanomalien in 9-19 % der Fälle mit bekanntem Karyotyp (Tab. 5). Häufig beobachtete Chromosomenanomalien bei HLHS sind Monosomie X, Trisomie 18 und 13, Smith Lemli Opitz sowie das Jacobsen Syndrom (Allan *et al.*, 1994; Hyett *et al.*, 1999; Ye *et al.*, 2010). Außer das Jacobsen Syndrom finden sich alle der genannten Chromosomenaberrationen auch in dieser Studie.

Des Weiteren werden die Überlebensraten in pränatalen Studien davon beeinflusst, wie viele der Elternpaare von Lebendgeborenen sich gegen eine Therapie und für Compassionate Care entscheiden. In unserer Kohorte erhielten 13 % (6/46) der Lebendgeborenen Compassionate Care. Dies ist vereinbar mit Zahlen aus anderen pränatalen Studien, die CC-Raten zwischen 4 % und 33 % der Lebendgeborenen aufzeigen (Axt-Fliedner, 2012; Brackley *et al.*, 2000; Galindo *et al.*, 2009; Rasiah *et al.*, 2008; Rychik *et al.*, 2010). Interessant ist die Beobachtung, dass in den Studien mit den höchsten Überlebensraten die wenigsten Neugeborenen Compassionate Care erhielten (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Rychik *et al.*, 2010). Allerdings schlossen die Studiengruppen um Axt-Fliedner *et al.* und Rychik *et al.* die Feten die außerhalb der Studienzentren weiterbetreut wurden (n=16 bzw. n=12), aus der Berechnung der Überlebensraten bzw. von der kompletten Analyse aus (Axt-Fliedner *et al.*, 2012; Rychik *et al.*, 2010). Es ist anzunehmen, dass diese Fälle noch Schwangerschaftsabbrüche und Neugeborene, die Compassionate Care erhielten, umfassen.

Erstautor	Zeitfenster	Land	Fallzahl	TOP (%)	Überlebensrate (%)			ITT (n)	CC (n)
					Gesamt	ITT	Chirurgisch		
SV Rasiah	2000-2004	GB	79	25	25 <sup>1</sup>	47 <sup>1</sup>	65 <sup>1</sup>	49	10
KJ Brackley	1994-1999	GB	87	44	14 <sup>2</sup>	25 <sup>2</sup>	33 <sup>2</sup>	37	11
A Galindo	1998-2006	ESP	101	57	9 <sup>3</sup>	36 <sup>3</sup>	39 <sup>3</sup>	25	12
R Axt-Fliedner	1994-2011	GER	105	16	41 <sup>4</sup>	64 <sup>4</sup>	81 <sup>4</sup>	67	4
LD Allan	1993-1996	USA	30	13	30 <sup>5</sup>	38 <sup>5</sup>	50 <sup>5</sup>	24	2
J Rychik	2004-2009	USA	240	12	65 <sup>6</sup>	80 <sup>6</sup>	85 <sup>6</sup>	191	10
Diese Studie	1999-2011	GER	95	46	15	35	40	40	6

**Tab. 4:** Vergleich der Ergebnisse pränataler Studien: Schwangerschaftsverläufe und Outcome

<sup>1</sup>30 Tage Überleben NI; <sup>2</sup>Lebend nach NI/II/III entsprechend Lebensalter bei Studienende; <sup>3</sup>Lebend nach NII bzw. NIII entsprechend Lebensalter bei Studienende; <sup>4</sup>Lebend nach NI bzw. bis NII entsprechend Lebensalter bei Studienende; <sup>5</sup>Lebend nach NI; <sup>6</sup>Krankenhausüberleben NI bzw. überleben bis NII, bei Beobachtung im Krankenhaus zwischen NI und NII; Fallzahl: Gesamtfallzahl der jeweiligen Studie  
 TOP (%): Anteil der Schwangerschaftsabbrüche an Gesamtfallzahl; Gesamt (%): Überlebensrate aller Fälle; ITT (%)= Überlebensrate der Feten mit Intention to treat  
 Chirurgisch (%)=Überlebensrate der Neugeborenen, die einer Operation unterzogen wurden; ITT(n)= Fallzahl der Feten mit ITT; CC(n)=Anzahl der Neugeborenen, die Compassionate Care erhielten



Erstautor	Zeitfenster	Fallzahl	IAS( %)	IUFT( %)	EFB( %)	CHA( %)	FG( %)	LIFU(n)
S V Rasiah	2000-2004	79	k.A.	5	k.A.	13	9	2
K J Brackley	1994-1999	87	k.A.	1	21	12	17	3
A Galindo	1998-2006	101	19	7	33	14	3	k.A.
R Axt-Fliedner	1994-2011	105	31 <sup>2</sup>	1	4	19	6	5 <sup>3</sup>
L D Allan	1993-1996	30	20 <sup>2</sup>	0	7	10	4	/
J Rychik	2004-2009	240	7	1	15	9	3	12 <sup>1</sup>
Diese Studie	1999-2011	100	11	5	27	25	9	5

**Tab. 5:** Vergleich der Ergebnisse pränataler Studien: Risikofaktoren

<sup>1</sup>Kein Lost in follow up, aber Ausschluss der Feten, die in anderen Zentren weiter betreut wurden (n=12); <sup>2</sup>Fälle mit restriktivem (nicht explizit hochrestriktiv definiertes) Foramen ovale; <sup>3</sup>Nichtberücksichtigung der Feten die in anderen Zentren weiter betreut wurden, in der Überlebensrate (n=16); Fallzahl: Gesamtfallzahl der jeweiligen Studie; IAS ( %): Anteil Fälle mit hochrestriktivem bzw. intaktem interatrialem Septum an Gesamtfallzahl; IUFT ( %): Anteil der intrauterin verstorbenen Feten an Gesamtfallzahl; EFB ( %): Anteil Fälle mit Extrakardialen Fehlbildungen an Gesamtfallzahl; CHA ( %): Anteil der Fälle mit Chromosomenaberration an Gesamtfallzahl; FG ( %): Anteil Frühgeborener an Lebendgeburten; LIFU(n): Anzahl Fälle Lost in follow up; k.A.: keine Angabe

Um die Ergebnisse pränataler Studien besser zu vergleichen, bietet es sich an, den Verlauf der Patienten zu untersuchen, die mit einer ITT geboren werden. Dies schließt Differenzen in den Überlebensraten aus, die sich durch TOP-Raten und Anzahl der Lebendgeborenen mit Compassionate Care ergeben. Berücksichtigt wird dabei nicht, ob die Eltern der Neugeborenen sich pränatal für Compassionate Care entschieden oder initial eine ITT Intention hatten. Die Überlebensrate der Neugeborenen, die mit ITT geboren wurden, lag in dieser Studie bei 35 % (14/40) nach NIII. Insgesamt wurde ein Anstieg von keinem lebenden Kind in den Jahren 1999-2002 auf 42 % (14/33) zwischen 2003-2011 beobachtet. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse, wobei einige Überlebensraten aus der ITT Perspektive über 50 % angeben (Tab. 4).

Wird nur die Überlebensrate der operierten Kinder analysiert, werden alle Fälle mit präoperativer Mortalität aus der Untersuchung ausgeschlossen. Die Überlebensrate der Neugeborenen, die einer Operation zugeführt wurden, betrug in unserer Studie im gesamten Zeitraum 40 % (14/35) nach NIII. Innerhalb des Zeitintervalls stieg die Rate von 0 % in den Jahren 1999-2002 auf 48 % (14/29) in den Jahren 2003-2011. Die Überlebensrate aller operierten Neugeborenen bis vor der NII lag bei 51 %, mit einem Anstieg von 0 % in den Jahren 1999-2002 auf 62 % (18/29) in den Jahren 2003-2011. Vergleichbare Studien liefern Ergebnisse bis vor der NII bzw. Kurzzeitüberleben nach NI von 38 % bis 85 % (Tab. 4).

In den Jahren 2009-2011 lag die Überlebensrate bis zur NII in unserem Datensatz mit 75 % im Bereich der höchsten dokumentierten Ergebnisse, wobei zu beachten ist, dass in der Studie von Axt-Fliedner auch biventrikuläre Operationsergebnisse berücksichtigt werden (Axt-Fliedner *et al.*, 2012). Bei Nichtberücksichtigung der biventrikulär therapierten Fälle errechnet sich für die Studie von Axt-Fliedner *et al.* eine neue Überlebensrate bis vor der NII von 77 % anstelle der genannten 81 %. Die Studie der Gruppe Rychik *et al.* fällt durch ihre sehr große Fallzahl auf (Rychik *et al.*, 2010). Dies ist durch die Regionalisierung in den USA begründet, die zu höheren Operationszahlen pro Zentrum führt. Höhere Operationszahlen scheinen mit besseren Operationsergebnissen assoziiert zu sein (Hirsch *et al.*, 2008). Die Operationsergebnisse unserer Studie stammen aus deutschen Zentren mit deutlich niedrigeren Fallaufkommen pro Jahr. Eine Regionalisierung mit nur wenigen Zentren, in denen alle Neugeborenen mit HLHS in Deut-

schland operiert werden, erscheint in diesem Kontext wünschenswert, um bessere Ergebnisse und Vergleichbarkeit zu erzielen.

Die meisten oben zitierten pränatalen Studien beschränken die Analyse auf den Zeitraum bis nach der NI bzw. bis vor der NII (Tab. 4). In dieser Studie wird das Überleben bis zur NII einzeln analysiert, um die Vergleichbarkeit zu erhalten. Trotzdem stellt die NIII die Komplettierung des Norwood-Verfahrens dar und ist für das Langzeitüberleben notwendig. In der vorliegenden Studie beträgt die Differenz der Überlebensrate bis zur NII und nach der NIII 11 %. Andere Studien zeigen Mortalitätsraten von  $\leq 9$  % bis zur NIII und ein Mortalitätsrisiko der NIII von 3 % bis 4 % auf (Lai *et al.*, 2007; Mc Guirk *et al.*, 2006; Rogers *et al.*, 2012). Angesichts dieser Zahlen sollten Studien den Verlauf bis nach der NIII dokumentieren. Überlebensraten, die nur die Krankenhausmortalität der NI beschreiben, sind dementsprechend kritisch zu bewerten.

### **4.3 Risikofaktoren**

Der vorliegende Datensatz wurde auf verschiedene, in anderen Studien identifizierte Risikofaktoren untersucht. Den größten Anteil nahmen extrakardiale Fehlbildungen und chromosomale Anomalien ein. Von den Feten mit Chromosomenaberration lebte nur ein Neugeborenes nach der NIII. Von den Fällen mit extrakardialen Fehlbildungen überlebte keines alle drei Operationen. Die Gesamtüberlebensrate der Gruppe mit extrakardialen Fehlbildungen und/oder Chromosomenaberration war signifikant kleiner als die der Kohorte ohne solche Veränderungen. Der hohe Anteil und die schlechte Prognose der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und/oder Chromosomenaberration zeigt die Notwendigkeit von detaillierten, auch extrakardialen Ultraschallkontrollen bei Diagnose eines HLHS. Außerdem sollte den Eltern, nach ausführlicher Information, eine pränatale Chromosomenanalyse angeboten werden.

Neben den extrakardialen Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen zählen ein verschlossenes bzw. hoch restriktives Foramen ovale, die Trikuspidalinsuffizienz sowie die Entbindung vor der 34. SSW zu den Risikofaktoren der HLHS Patienten (Lowenthal *et al.*, 2012; Rychik *et al.*, 2010; Rychik *et al.*, 1999; Vlahos *et al.*, 2004). In unserem Datensatz zeigten sich für die drei letztgenannten Risikofaktoren die Tendenz (aufgrund der kleinen Fallzahlen, aber keine statistische Signifikanz) für eine erhöhte Mortalität im

Vergleich mit den Patienten ohne diese Risikofaktoren. Es wurde kein Kind mit verschlossenem Foramen ovale operiert und keines mit hochrestriktivem Foramen ovale lebte bis zur NIII.

Die Anzahl der Frühgeborenen an den Lebendgeborenen mit ITT lag in der vorliegenden Studie bei 8 % (3/40). Keines der Frühgeborenen überlebte bis zur NIII. Auch von den Feten mit zusätzlicher Trikuspidalinsuffizienz lebte keines bis zur NIII. Diese Beobachtungen sind in Einklang mit denen von Rychik *et al.* (Rychik *et al.*, 2010). Sie definierten als Hochrisikogruppe die Feten, die mindestens ein Merkmal der extrakardialen Fehlbildungen, Chromosomenaberration, intaktes/hochrestriktives Foramen ovale, relevante Trikuspidalinsuffizienz sowie Frühgeburtslichkeit mit Entbindungswoche vor der 34. SSW aufwiesen. Für diese Hochrisikogruppe zeigten sie signifikant schlechtere Überlebensraten auf als für die Gruppe mit Standardrisiko (Rychik *et al.*, 2010).

Die in einigen Studien als Risikoanatomie beschriebene Variante der Aortenatresie mit Mitralstenose hatte in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Nachteile gegenüber den Fällen mit anderer Anatomie (Glatz *et al.*, 2008; Pigula *et al.*, 2007; Vida *et al.*, 2007). Dies ist in Einklang mit der Beobachtung von Pigula *et al.*, dass eine AA/MS Anatomie nur dann ein höheres Risiko beinhaltet, wenn zusätzlich eine LV-VCC vorliegt. In unserer Kohorte lag nur in zwei Fällen eine LV-VCC vor. Von diesen beiden Fällen starb ein Neugeborenes perioperativ bei der NII. Das andere Neugeborene lebte nach der NIII. Insgesamt ist eine Bewertung der Risikoanatomie AA/MS in dieser Studie nur begrenzt möglich, da die Fallzahl mit fünf Lebendgeburten bei insgesamt neun Fällen und nur zwei Fällen mit LV-VCC sehr gering war.

Als ein weiterer Risikofaktor für HLHS Patienten gilt ein geringeres Geburtsgewicht (Azackie *et al.*, 2011; Pigula *et al.*, 2007, Tabbutt *et al.*, 2012). Dementsprechend hatte die Gruppe der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 2800 g aus dem vorliegenden Datensatz signifikant schlechtere Überlebensraten als die Kohorte mit  $\geq$  2800 g Geburtsgewicht.

Um zwischen Hochrisiko- und Standardrisiko-HLHS zu differenzieren, identifizierten wir zwei Gruppen. Die Hochrisikogruppe beinhaltete alle Fälle mit einem oder mehreren der oben genannten Risikofaktoren. Die Standardrisikogruppe umfasste die Fälle ohne die

genannten Risikofaktoren. Insgesamt war die Gesamtüberlebensrate in der Kohorte mit Standardrisiko sehr signifikant höher als in der Hochrisikogruppe (27 % versus 7 %). Aus der ITT Perspektive wurden ebenfalls sehr signifikant bessere Überlebensraten gefunden (55 versus 15 %). Diese Ergebnisse sollten in die Beratung der werdenden Eltern miteinbezogen werden und helfen ihnen eine realistische Einschätzung der Situation zu vermitteln.

#### **4.4 Diagnostik und Beratung**

Das HLHS zählt zu den schweren Vitien, die mit entsprechenden echokardiographischen Untersuchungen zu einem großen Anteil schon pränatal diagnostiziert werden. In Deutschland wird ein Ultraschallscreening in der 9.-12., der 19.-22. und in der 29.-32. SSW durchgeführt. Keine der Screening-Untersuchungen beinhaltet standardisiert einen fetalen Vierkammerblick (Mutterschafts-Richtlinien, 2012). Das HLHS wird aber insbesondere im Vierkammerblick normalerweise ab der 18.-20. SSW und zunehmend früher diagnostiziert (Allan *et al.*, 1994). Der fehlende Standard für die Untersuchung des fetalen Herzens im deutschen Screeningverfahren ist einer der Gründe dafür, dass das HLHS immer noch häufig postnatal diagnostiziert wird. So liegt der Anteil der operierten Neugeborenen mit pränataler Diagnose in Kramer *et al.* bei 33 % (Kramer *et al.*, 2006). Laut der PAN-Studie von Schwedler *et al.*, wurde bei 42 % der Neugeborenen mit schweren kongenitalen Herzfehlern in Deutschland, die Diagnose pränatal gestellt (Schwedler *et al.*, 2011). Bei durchgeführter fetaler Echokardiographie beträgt die Detektionsrate schwerer kongenitaler Herzfehler dagegen 77,5 % (Schwedler *et al.*, 2011). Eine standardisierte fetale Echokardiographie sollte folglich die Anzahl pränataler Diagnosen deutlich erhöhen.

In Deutschland werden Feten zumeist einer Echokardiographie unterzogen, wenn aufgrund einer positiven Familienanamnese, Auffälligkeiten in der körperlichen Entwicklung, der fetalen Strukturen, des Herzrhythmus oder des Verdachts auf eine Infektion ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Herzfehlers des Feten besteht (Chaoui *et al.*, 2008). Außerdem weisen in der Frühschwangerschaft Screeningmarker auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Herzfehler hin. Zum einen steigt das Risiko fetaler Herzfehler exponentiell mit der Nackentransparenz (NT) an (Geipel und Gembruch, 2012). Diese wird zwischen der 11.-14. SSW gemessen. Die Prävalenz fetaler Herzfehler nimmt bei einer

NT zwischen 2,5 und 3,4mm um das 2,5fache und bei einer NT  $\geq$  3,5mm auf das 10fache Risiko zu (Clur *et al.*, 2009). Das erhöhte Risiko gilt sowohl für Feten mit Chromosomenaberration als auch für Feten mit unauffälligen Chromosomensatz (Chaoui *et al.*, 2008; Orvos *et al.*, 2002; Yagel *et al.*, 2008). Die Messung der Nackentransparenz gehört in Deutschland nicht zum Standard des ersten Screening-Ultraschalls, wird jedoch zunehmend in Anspruch genommen und stellt so vermehrt eine Indikation zur fetalen Echokardiographie dar (Geipel und Gembruch, 2012; Mutterschaftsrichtlinien, 2012; Smrcek *et al.*, 2006). Im vorliegenden Datensatz wiesen sechs Feten ein Nackenödem von  $> 3,0$  mm auf. Von diesen hatten drei einen euploiden Chromosomensatz. Ein Fet hatte eine Trisomie 13, und bei zwei weiteren wurde die Schwangerschaft ohne Analyse des Chromosomensatzes abgebrochen.

Neben der vergrößerten Nackentransparenz wird eine Erhöhung der Pulsatilität im Ductus venosus als weiterer Screeningmarker für fetale Herzfehler im ersten Trimenon angesehen. Dieser erhöht das Prävalenz Risiko fetaler Herzfehler sowohl in Verbindung mit einer erhöhten Nackentransparenz als auch individuell (Clur *et al.*, 2009; Geipel und Gembruch, 2012; Haak *et al.*, 2003; Oh *et al.*, 2007; Timmermann *et al.*, 2010). Der dritte Screeningmarker ist eine Trikuspidalklappenregurgitation in Verbindung mit einer erhöhten Nackentransparenz (Faiola *et al.*, 2005; Huggon *et al.*, 2003). Studien erwarten eine höhere Detektionsrate fetaler Herzfehler, wenn alle drei Marker im ersten Trimester bewertet werden (Favre *et al.*, 2003; Oh *et al.*, 2007; Martinez *et al.*, 2010).

Die Autoren Geipel und Gembruch empfehlen bei einer NT  $\geq$  95. Perzentile eine fetale Echokardiographie in der 20. SSW durchzuführen (Geipel und Gembruch, 2012). Bei einer NT  $\geq$  99. Perzentile bzw. einer NT  $\geq$  95. Perzentile und einer Trikuspidalklappenregurgitation bzw. einer erhöhten Pulsatilität im Ductus venosus empfehlen Studien eine fetale Echokardiographie schon im ersten bzw. im frühen zweiten Trimenon durchzuführen (Clur *et al.*, 2009; Geipel und Gembruch, 2012). Diese frühe fetale Echokardiographie ist möglich, da nach 10 SSW das fetale Herz seine endgültige anatomische Form für die Schwangerschaft erreicht hat. Durch hochauflösende, hochfrequente Ultraschalltechniken können spezialisierte Zentren die fetale Herzanatomie schon zwischen der 11.-15. SSW darstellen und Fehlbildungen diagnostizieren (Axt-Fliedner und Gembruch, 2010). Dabei ist zwischen 11 und 13 SSW der transvaginale Ultraschall der

transabdominalen Methode überlegen (Smrcek *et al.*, 2006). Ab 15 SSW ist ein transabdominaler Ultraschall ausreichend, um die kardialen Strukturen darzustellen (Smrcek *et al.*, 2006). In den 90er Jahren konnte der Vierkammerblick in der 11. und 12. SSW nur in 17 % bis 30 % der Fälle dargestellt werden, während Yagel *et al.* 2007 eine Quote von 95 % erreichten (Bronstein *et al.*, 1992; Dolkart und Reimers., 1991; Yagel *et al.*, 2007). Zwischen der 13. und 15. SSW konnte in den Studien in allen Fällen die komplette Anatomie des Herzens sowie der Vierkammerblick dargestellt werden (Bronstein *et al.*, 1992; Dolkart und Reimers, 1991; Sinkovskaya *et al.*, 2010; Yagel *et al.*, 2007). Einschränkung für eine fetale Echokardiographie im ersten Trimenon wirken sich ein hoher BMI der Mutter sowie eine kleine Größe des Feten aus (Haak *et al.*, 2002; Huggon *et al.*, 2002). Die frühe Darstellung der Herzstrukturen lässt eine frühe Diagnose kongenitaler Herzfehler zu. So können 70 % bis 84 % der pränatal diagnostizierten kongenitalen Herzfehler im ersten Trimenon festgestellt werden (Axt-Fliedner *et al.*, 2008; Becker und Wegner, 2006; McAuliffe *et al.*, 2005; Volpe *et al.*, 2011). Unter diesen Herzfehlern sind insbesondere solche, die wie das HLHS, gut im Vierkammerblick diagnostiziert werden können (Axt-Fliedner *et al.*, 2009; Syngelaki *et al.*, 2011). Die frühe Diagnose führt zu dem, dass Feten mit Herzfehlern, die eine therapeutische Intervention benötigen, von besser geplantem peri- sowie postnatalem Management profitieren (Kumar *et al.*, 1999; Mahle *et al.*, 2001). Zum anderen haben Eltern frühzeitig die Möglichkeit, Informationen zu erhalten und Entscheidungen zu treffen. Dies könnte dazu führen, dass die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche steigt. Auch in der vorliegenden Studie war die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche bei früher Diagnose signifikant höher als bei Diagnose nach 22 SSW. Viele Herzfehler entwickeln sich, wie das HLHS aus einer Aortenstenose, erst im Laufe der Schwangerschaft und die Detektionsrate kongenitaler Herzfehler steigt mit der Zeit weiter an (Axt-Fliedner *et al.*, 2009; Gembruch und Geipel 2009). Folglich sollte immer nach der fetalen Echokardiographie im ersten Trimenon eine weitere Kontrolle im Laufe der Schwangerschaft um die 20. SSW durchgeführt werden (Axt-Fliedner *et al.*, 2009; Gembruch und Geipel, 2009; McAuliffe *et al.*, 2005; Syngelaki *et al.*, 2011).

Jede fetale Echokardiographie ist abhängig von der Expertise, mit der sie ausgeführt wird. So ist die pränatale Diagnose des HLHS nicht nur abhängig von den Inhalten der

Screening- und echokardiographischen Untersuchungen, sondern auch vom Wissen und Erfahrung des Untersuchers. Trotz allgemein verbesserter Diagnosestellung erhöhen Fortbildungen und Training die Detektionsrate in Zentren immer noch signifikant (Barron *et al.*, 2009; Bull, 1999, Tegnander und Eik-Nes, 2006).

Es ist belegt, dass pränatal diagnostizierte HLHS Patienten sich präoperativ in einem besseren Allgemeinzustand befinden als Neugeborene mit postnatal diagnostiziertem HLHS (Eapen *et al.*, 1998; Feinstein *et al.*, 2012; Kipps *et al.*, 2011 Mahle *et al.*, 2001; Tworetzky *et al.*, 2001). Dies wird dem Anschluss an eine Intensivstation mit allen Möglichkeiten der Behandlung, unter anderem dem direkten Beginn der Prostaglandin E2 Therapie und der Kontrolle und Anpassung des Säure-Basen Haushaltes, zugerechnet. Die zu erwartenden höheren Überlebensraten für pränatal diagnostizierte im Vergleich zu postnatal diagnostizierten Fällen mit HLHS sind jedoch bisher nicht einwandfrei belegt worden (Feinstein *et al.*, 2012; Kipps *et al.*, 2011 Mahle *et al.*, 2001; Satomi *et al.*, 1999; Tworetzky *et al.*, 2001). Zweifelsfrei erlaubt die pränatale Diagnose eine ausführliche, interdisziplinäre Beratung der Eltern ohne größeren Zeitdruck. Diese erfolgt an der Uniklinik Bonn durch spezialisierte Frauenärzte der Pränatalmedizin, Geburtshelfer sowie durch das kinderkardiologische- und kardiochirurgische-Team. Auch psychosoziale Unterstützung wird allen Eltern angeboten. Prognosen und Therapieoptionen sowie Optionen zur Beendigung der Schwangerschaft und zur palliativen Pflege nach Geburt werden nondirektiv erörtert und Entscheidungen können im entsprechend größeren Zeitfenster getroffen werden.

Um Prognosen für HLHS Patienten noch genauer darzustellen, sind in der Zukunft Studien zu Langzeitüberlebensraten unter Einschluss der Lebensqualität auch im höheren Alter notwendig. Außerdem dürfen Untersuchungsergebnisse, die Defizite in der neurologischen Entwicklung (sowohl der motorischen als auch der kognitiven) von Kinder mit HLHS nach univentrikulärer Palliation beschreiben, den Eltern nicht vorenthalten werden (Bordacova *et al.*, 2007; Herberg und Hövels-Gürich, 2012; Hövels-Gürich, 2012; Sara-juuri *et al.*, 2007; Tabbutt *et al.*, 2008). Die verbesserten kardiochirurgischen Daten allein sind nicht als ausreichende Information der Eltern anzusehen.



Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Überlebensraten aus der pränatalen Perspektive noch immer nicht mit den deutlich besseren Prognosen aus kardiochirurgischen Studien vergleichbar sind. Da die Diagnose HLHS oft pränatal gestellt wird, sollten die werdenden Eltern zu diesem Zeitpunkt auch auf der Basis pränataler Untersuchungsergebnisse beraten werden. Dies gibt den Betroffenen die Möglichkeit, die Situation realistisch einschätzen zu lernen und eine informierte Entscheidung zu treffen, ohne die chirurgischen Möglichkeiten zu überschätzen. Die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche wird voraussichtlich erst dann zurückgehen, wenn Langzeituntersuchungen vorliegen und den Eltern mehr Sicherheit bezüglich der Prognose gegeben werden kann. Außerdem müssen sich die kardiochirurgischen Daten so weit verbessern, dass behandelnde Krankenhäuser mit höherem Evidenzgrad die chirurgische Therapie uneingeschränkt empfehlen können. In den letzten Jahren des Untersuchungszeitraumes zeigte sich ein Trend zu höheren Überlebensraten. In der Zukunft müssen weiterführende Studien durchgeführt werden, um diesen zu belegen. Diese Arbeit legt außerdem dar, wie die pränatale Diagnostik von Risikofaktoren zu einer differenzierten Beratung beitragen kann. Die individuelle Anatomie und das Fehlbildungsmuster jedes einzelnen Feten muss berücksichtigt und die Beratung und Prognose den speziellen Umständen angepasst werden.

## 5. Zusammenfassung

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom gehört zu den proportional am häufigsten pränatal diagnostizierten Herzfehlern. Eine pränatale Diagnose des HLHS erlaubt die detaillierte Beratung der Eltern, eventuelle intrauterine Eingriffe und die Planung des peri- und postnatalen Managements. In den letzten zehn Jahren wurde, dank verbesserter therapeutischer Möglichkeiten, über höhere Überlebensraten des Norwood-Verfahrens berichtet. Ziel dieser Studie ist die Analyse des Outcomes sowie des Einflusses von Risikofaktoren auf den Verlauf nach pränataler Diagnose eines HLHS.

Zu diesem Zweck wurden retrospektiv alle 100 Fälle mit pränataler HLHS-Diagnose in der Universitätsfrauenklinik Bonn zwischen 1999 und 2011 untersucht. 5 Fälle konnten nicht weiter verfolgt werden. Die Überlebensraten wurden nicht zwischen den Operationszentren diskriminiert.

Die Diagnose wurde durchschnittlich mit 22 Schwangerschaftswochen (SSW) gestellt. Insgesamt wurde in 47 % (44/95) der Fälle die Schwangerschaft beendet. Bei einer Diagnose vor 22 SSW wurden signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als bei späterer Diagnosestellung. Die Gesamtüberlebensrate nach der Fontan-Operation betrug 15 % (14/95), die Überlebensrate der Fälle mit Intention-to-treat (ITT) 35 % (14/40) und die der operierten Neugeborenen 40 % (14/35). Eine Compassionate Care Versorgung wurde bei 13 % (6/46) der Lebendgeborenen durchgeführt. Im Vergleich der frühen Studienjahre von 1999-2002 mit dem Zeitraum von 2003-2011 stieg die Überlebensrate der Fälle mit ITT und die der operierten Neugeborenen signifikant auf 42 % (14/33) respektive 48 % (14/29). Eine Veränderung des Anteils der abgebrochenen Schwangerschaften wurde nicht festgestellt. Als signifikante Risikofaktoren wurden extrakardiale Fehlbildungen und/oder Chromosomenaberration und ein Geburtsgewicht < 2800 g identifiziert. Unter den Fällen mit einem verschlossenen bzw. hochrestriktiven Foramen ovale, einer Trikuspidalinsuffizienz oder einer Geburtswoche <34 SSW lebte kein Kind nach der Fontan-Operation. Diese Ergebnisse zeigen eine Tendenz, sind jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht signifikant. Die in der Literatur als Risikotyp beschriebene Anatomie der Aortenatresie und Mitralstenose wirkte sich nicht signifikant negativ auf die Überlebensrate aus. Der Vergleich der Hochrisikogruppe (58 Fälle mit

mindestens einem Risikofaktor) und der Standardrisikogruppe (37 Fälle ohne Risikofaktoren) zeigte signifikant niedrigere Überlebensraten für die Hochrisikogruppe. Der Anteil der Schwangerschaftsabbrüche unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.

Die Überlebensraten dieser Studie zeigen eine hohe Diskrepanz zu kardiochirurgischen Studienergebnissen. Dies ist insbesondere der Selektion, dem Ausschluss von Schwangerschaftsabbrüchen und Compassionate Care sowie den unterschiedlichen chirurgischen Zentren in den kardiochirurgischen Studien geschuldet.

Folglich sollten Eltern zum Zeitpunkt der pränatalen Diagnose eines HLHS auf der Basis pränataler und nicht kardiochirurgischer Studien beraten werden. Folgeuntersuchungen mit Chromosomenanalyse und Diagnostik assoziierter intra- und extrakardialer Anomalien müssen nach pränataler Diagnose eines HLHS angeboten werden. Die aufgeführten Ergebnisse können die Ärzte bei der differenzierten Beratung der Eltern unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie und der vorliegenden Risikofaktoren sowie bei der Einschätzung einer realistischen Prognose unterstützen.

## 6. Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Vierkammerblick eines Feten mit HLHS bei Aortenatresie, Mitralstenose und Endokardfibroelastose in 19+1 SSW	9
Abb. 2: Farbdoppler Darstellung eines intakten atrialen Septums in 23+1 Schwangerschaftswochen	10
Abb. 3: Farbdoppler Darstellung einer Linksventrikulären Koronarfistel in 36+1 Schwangerschaftswochen	11
Abb. 4: Anzahl der analysierten pränatalen HLHS-Diagnosen pro Jahr	20
Abb. 5: Anzahl der Diagnosen pro SSW	22
Abb. 6: Vergleich Diagnosezeitpunkt (Durchschnittliche-Schwangerschaftswoche bei Diagnose) zwischen 1999-2002 und 2003-2011	22
Abb. 7: Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche pro Schwangerschaftswoche	23
Abb. 8: Vergleich Rate der Schwangerschaftsabbrüche bei Diagnose $\leq 22$ SSW und $> 22$ SSW	24
Abb. 9: Verlauf nach Diagnosestellung	24
Abb. 10: Verlauf der lebendgeborenen Kinder	25

Abb. 11:	Überlebenskurve aller Fälle und Überlebenskurve unter Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche	26
Abb. 12:	Überlebenskurven der Neugeborenen mit ITT und der operierten Neugeborenen	27
Abb. 13:	Fallzahl gesamt, Anzahl Neugeborener mit ITT und Anzahl der überlebenden Neugeborenen bis vor der NII im zeitlichen Verlauf	28
Abb. 14:	Vergleich der Überlebensraten 1999-2004 und 2005-2011	28
Abb. 15:	Vergleich der Mortalitätsraten 1999-2004 und 2005-2011	29
Abb. 16:	Vergleich der Überlebensraten 1999-2002 und 2003-2011	30
Abb. 17:	Vergleich der Mortalitätsraten 1999-2002 und 2003-2011	30
Abb. 18:	Überschneidung der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen und chromosomalen Anomalien	31
Abb. 19:	Vergleich der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen (EKF) und Chromosomenanomalien (CHA) und ohne EKF oder CHA	34
Abb. 20:	Vergleich der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen (EKF) und ohne EKF	34
Abb. 21:	Vergleich der Fälle mit Chromosomenanomalien (CHA) und ohne CHA	35

Abb. 22:	Vergleich Überlebensraten der Fälle mit Geburtsgewicht < 2800g und ≥ 2800g	37
Abb. 23:	Vergleich Anzahl der Fälle mit Intention to treat (ITT) die vor der operativen Therapie versterben bei Geburtsgewicht < 2800g und ≥ 2800 g	37
Abb. 24:	Vergleich der Fälle mit Geburtsgewicht < 2800g und Geburtswoche ≥ 34 SSW versus die Fälle mit Geburtsgewicht ≥ 2800 g	38
Abb. 25:	Vergleich Überlebensraten der Fälle mit und ohne hochrestriktivem bzw. verschlossenem Foramen ovale (FO)	41
Abb. 26:	Vergleich Anzahl der Fälle mit intrauterinem Fruchttod IUFT in den Gruppen mit und ohne hochrestriktivem bzw. verschlossenem Foramen ovale (FO)	41
Abb. 27:	Vergleich Gesamtüberlebensrate der Fälle mit und ohne Trikuspidalinsuffizienz	42
Abb. 28:	Vergleich der Fälle mit und ohne Ventrikelseptumdefekt	43
Abb. 29:	Vergleich Überlebensraten der Fälle mit dem anatomischen Subtyp AA/MS versus mit anderen anatomischen Subtypen	44
Abb. 30:	Vergleich Überlebenskurven der Fälle mit Intention to treat bei Hochrisiko-HLHS und bei Standardrisiko-HLHS	46
Abb. 31:	Vergleich Überlebensraten der Fälle mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS	46

Abb. 32:	Vergleich Mortalitätsraten der operierten Neugeborenen mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS	48
Abb. 33:	Vergleich Anzahl der IUFT und TOP in den Gruppen mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS	48
Abb. 34:	Vergleich Verläufe der Lebendgeborenen mit Hochrisiko-HLHS und mit Standardrisiko-HLHS	49

## 6.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Verlauf der lebendgeborenen Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen	32
Tab. 2: Verlauf der Fälle mit hochrestriktivem oder verschlossenen Foramen ovale	40
Tab. 3: Ursachen der Diskrepanz kardiochirurgischer und pränataler Studienergebnisse	53
Tab. 4: Vergleich der Ergebnisse pränataler Studien: Schwangerschaftsverläufe und Outcome	56
Tab. 5: Vergleich der Ergebnisse pränataler Studien: Risikofaktoren	57
Tab. 6: Verläufe der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen	73



### 6.3 Verläufe der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen

EFB	Zusätzliche Fehlbildungen	CHA	n	TOP	IUFT	ITT	CC
Hygroma collie	+flaches Profil mit Mikrognathie, Hydro-nephrose beidseits, Plexus choroideus Zyste rechts	nein	1	1			
NT > 3mm	+keine zusätzlichen +Laterale Halszysten +Multizytische Niere rechts +Zehen Polydaktylie, vergrößerte hyper-reflektive Nieren, deutliche Hypospadie +Bds Pyelektasie, Hände: Polydactylie bds +Hygroma collie	nein n.u. n.u. SLOS Partielle Trisomie 3q, part. Monosomie 4p nein	6	6			
Urethra Stenose	+Harnblasen Ektasie Wiegenkurven-fersen bds	nein	1	1			
Doppelniere	+SUA	Monosomie X	1	1			
Thymus Agenesie	+SUA	n.u.	1	1			
Multiple		Trisomie 13 Trisomie 18	10 2 3	8	1		1
	Dandy Walker Malformation, Singuläre Nabelschnurarterie, Gesicht: flaches Profil, Mikrognathie, multizystische Niere rechts, hypoplastische Niere links	nein					
	Nierenagenesie rechts, LKG-Spalte links, Borderline-Ventrikulomegalie, SUA rechts	n.u.					
	VACTERL Assoziation	n.u.					
	Retrogenie, schmale Nase, dysplas-tische Ohren, Finger immer in Beuge-haltung, verkürzte Diaphysenlängen der Röhrenknochen, Zehenflexion mit Fuß-ödem	n.u.					
	Plane Apex nasi, Klinodaktylie Klein-finger bds, Griechischer Fuß bds, Seichtes Foramen caecum lingue per-sistens, Säbelscheidentrachea, Lappungsanomalie der Lungen bds	nein					
Gesamt			29	22	2	3	2

**Tab. 6:** Verläufe der Fälle mit extrakardialen Fehlbildungen

EFB= Extrakardiale Fehlbildungen; CHA=Chromosomenanomalien; n= Fallzahl; TOP=Schwangerschaftsabbruch; IUFT= Intrauteriner Fruchttod; ITT=Intention to treat; CC= Compassionate Care; Fälle mit mehreren Fehlbildungen werden nur einmal aufgeführt

## 7. Literaturverzeichnis

Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AMM, Anderson RH, Cook AC, Nuala LK. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1452-1458

Allan LD, Apfel HD, Prinz BF. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart* 1998; 79: 371-373

Allan L. Left heart malformations. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, Hrsg. *Fetal Cardiology*. London: Martin Dunitz, 2003: 211-221

Andrews R, Tulloh R, Sharland G, Simpson J, Rollings S, Baker E, Qureshi S, Rosenthal E, Austin C, Anderson D. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 474-477

Atz AM, Trivison TG, Williams IA, Pearson GD, Laussen PC, Mahle WT, Cook AL, Kirsh JA, Sklansky M, Khaikin S, Goldberg C, Frommelt M, Krawczeski C, Puchalski MD, Jacobs JP, Baffa JM, Rychik J, Ohye RG. Prenatal diagnosis and risk factors for pre-operative death in neonates with single right ventricle and systemic outflow obstruction: screening data from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1245-1250

Axt-Flidner R, Lietz J, Hartge D, Krapp M, Geipel A, Germer U, Gembruch U. Detection rate of early fetal echocardiography and spectrum of congenital heart disease. 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 24.-28.8.2008, Chicago, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: S 264

Axt-Flidner R, Chiriac A, Gembruch U. First and early second trimester fetal heart scanning. *Ultraschall Med*. 2009;30: 364-375

Axt-Fliedner R, Gembruch U. Nuchal Translucency and Fetal Cardiac Malformations. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 144-150

Axt-Fliedner R, Enzensberger C, Vogel M, Fass N, Kawecki A, Kohl T, Widriani E, Germer U, Gembruch U, Weichert J, Krapp M, Degenhardt J. Fetal diagnosis of hypoplastic left heart, associations and outcomes in the current era. *Ultraschall Med* 2012; 33: E51-E56

Azacie A, Johnson NC, Anagnostopoulos PV, Egrie GD, Lavrsen MJ, Sapru A. Cardiac surgery in low birth weight infants: current outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 409-413

Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrom. *Lancet* 2009; 374: 551-564

Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 613-618

Bordacova L, Docolomanska D, Masura J. Neuropsychological outcome in children with hypoplastic left heart syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 203-206

Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, Brawn WJ, Sethia B, Stumper O, Holder R, Wyldes MP, Whittle MJ. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet* 2000; 356: 1143-1147

Bronshtein M, Siegler E, Eshcoli Z, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound measurements of the fetal heart at 11 to 17 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 1992; 9: 38-42

Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1242-1247

Chaoui R, Heling K, Mielke G, Hofbeck M, Gembruch U. Qualitätsanforderungen der DEGUM zur Durchführung der fetalen Echokardiographie. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 197-200

Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenat Diagn* 2009; 29: 739-748

Costello JM, Polito A, Brown DW, McElrath TF, Graham DA, Thiagarajan RR, Bacha EA, Allan CK, Cohen JN, Laussen PC. Birth before 39 weeks gestation is associated with worse outcomes in neonates with heart disease. *Pediatrics* 2010; 126: 277-284

Coulson CC, Kuller JA. Nonimmune hydrops fetalis secondary to premature closure of the foramen ovale. *Am J Perinatol* 1994; 11: 439-440

Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 688-691

Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998; 15: 237-242

Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 22-27

Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, Tanghe M, Cancellier M, Nisand I. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 239-243

Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafañe J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR. HLHS: Current Considerations and Expectations. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: S1-42

Feit LR, Copel JA, Kleinman CS. Foramen ovale size in the normal and abnormal human fetal heart: an indicator of transatrial flow physiology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 313-319

Galindo A, Nieto O, Villagr  S, Gra eras A, Herraiz I, Mendoza A. Hypoplastic left heart syndrome diagnosed in fetal life: associated findings, pregnancy outcome and results if palliative surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 560-566

Geipel A, Gembruch U. Screening performance of first trimester nuchal translucency, ductus venosus blood flow and tricuspid regurgitation for cardiac defects. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012; 216: 157-161

Gembruch U, Geipel A. Indication for fetal echocardiography: screening in low and high risk population. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U, eds. *Fetal Cardiology*. Martin Dunitz, Taylor & Francis Group, London 2009, 111-130

Glatz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, Rome JJ, Montenegro L, Spray TL, Rychik J. Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1633-1638

Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS. Impact of mitral stenosis and aortic atresia on survival in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 2057-2062

Haak MC, Twisk JW, Van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 9-13

Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 22-29

Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071-1073

Hakacova N, Lakomy M, Kovacikova L. Arrhythmias after Fontan-Operation: Comparison of lateral tunnel and extracardiac conduit. *J Electrocardiol* 2008; 41: 173-177

Herberg U, Hövels-Gürich H. Neurological and psychomotor development of foetuses and children with congenital heart disease--causes and prevalence of disorders and long-term prognosis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012; 216: 132-140

Hirsch JC, Gurney JG, Donohue JE, Gebremariam A, Bove EL, Ohye RG. Hospital mortality for Norwood and arterial switch operations as a function of institutional volume. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 713-717

Hirsch JC, Copeland G, Donohue JE, Kirby RS, Grigorescu V, Gurney JG. Population-based analysis of survival for hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 57-63

Hövels-Gürich H. Psychomotorische Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler: Ursachen, Prävalenz und Prävention von Entwicklungsstörungen nach Herzoperation im Säuglingsalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012; 160: 118

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81-85

Idorn L, Jensen AS, Juul K, Reimers JI, Johansson PI, Sørensen KE, Ostrowski SR, Søndergaard L. Thromboembolic complications in Fontan patients: Population-based prevalence and exploration of the etiology. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 262-272

Jacobs ML, Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 457-464

Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan-Operation. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 375-384

Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, Bertram H, Wessel A, Hofbeck M. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan-Operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 569-575

Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117: 85-92

Kipps AK , Feuille C, Azakie A , Hoffman JI, Tabbutt S, Brook MM, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol* 2011; 108: 421-427

Klugman D, Donofrio MT, Zurakowski D, Jonas RA. Postoperative complications following the Fontan procedure: the role of aprotinin. *Perfusion* 2011; 26: 529-535

Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649-1653

Kohl T, Gembruch U. Intrauterine Therapie bei fetalen Herzfehlern. *Gynäkologe* 2006; 39: 67-77

Kramer HH, Jung O, Fischer G, Scheewe J. Behandlung des Hypoplastischen Linksherz-Syndroms, Aktuelle Aspekte. *Der Gynäkologe* 2006; 39: 78-85

Lai L, Laussen P, Cua C, Wessel DL, Costello JM, del Nido PJ, Mayer JE, Thiagarajan RR. Outcomes after bidirectional Glenn-Operation: Blalock-Taussig shunt versus right ventricle-to-pulmonary artery conduit. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1768-1773

Lowenthal A, Kipps AK, Brook MM, Meadows J, Azakie A, Moon-Grady AJ. Prenatal diagnosis of atrial restriction in hypoplastic left heart syndrome is associated with decreased 2-year survival. *Prenat Diagn* 2012; 32: 485-490

Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1277-1282

Martínez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, Puerto B, Gratacós E. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 267-272

Mc Auliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger LK. Early fetal echocardiography--a reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1253-1259

Mc Elhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, Marx GR, Mizrahi-Arnaud A, Lock JE, Tworetzky W. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1482-1490

Mc Elhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention. *Circulation* 2010; 121: 1256-1263



Mc Guirk SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R, de Giovanni JV, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart* 2006; 92: 364-370

Michelfelder E, Gomez C, Border W, Gottliebson W, Franklin C. Predictive value of fetal pulmonary venous flow patterns in identifying the need for atrial septoplasty in the newborn with hypoplastic left ventricle. *Circulation* 2005; 112: 2974-2979

Morris CD, Outcalt J, Menashe VD. Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics* 1990; 85: 977-983

Murdison KA, Baffa JM, Farrell PE Jr, Chang AC, Barber G, Norwood WI, Murphy JD. Hypoplastic left heart syndrome. Outcome after initial reconstruction and before modified Fontan procedure. *Circulation* 1990; 82: IV199-207

„Mutterschafts-Richtlinien“: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung in der Fassung vom 10. Dezember 1985 zuletzt geändert am 26. Juli 2012. *Bundesanzeiger AT* 29. August 2012 B5 in Kraft getreten am 30. August 2012

Natowicz M, Chatten J, Clancy R, Conard K, Glauser T, Huff D, Lin A, Norwood W, Rorke LB, Uri A, Weinberg P, Zackai E, Kelley RI. Genetic disorders and major extracardiac anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 698-706

Noonan AJ, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome: an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 1958; 5: 1029-1056

Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic Repair of Aortic Atresia - Hypoplastic Left Heart Syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 23-26

Oh C, Harman C, Baschat AA. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 192-196

Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pál A, Szabó J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses. The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 124-128

Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan-Operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 695-700

Photiadis J, Asfour B, Sinzobahamvya N, Fink C, Schindler E, Brecher AM, Urban AE. Improved hemodynamics and outcome after modified Norwood operation on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 976-981

Pigula FA, Vida V, Del Nido P, Bacha E. Contemporary result and current strategies in the management of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 238-244

Pizarro C, Malec E, Maher KO, Januszewska K, Gidding SS, Murdison KA, Baffa JM, Norwood WI. Right Ventricle, to pulmonary artery conduit improves outcome after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2003; 108: II155-160

Rasiah SV, Ewer AK, Miller P, Barron DJ, Brawn WJ, Kilby MD. Antenatal perspective of hypoplastic left heart syndrome: 5 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F192-197

Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, Spray TL, Nicolson SC, Rychik J, Rush CH, Gaynor JW, Goldberg DJ. 18 years of the Fontan-Operation at a single institution: results from 771 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1018-1025

Rosenblatt J, Fermont L, Saada P, Benifla JL, Jouannic JM. First trimester fetal cardiac scanning for fetuses at higher risk for congenital heart disease. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010; 38: 173-178

Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 554-560

Rychik J, Szwast A, Natarajan S, Quartermain M, Donaghue DD, Combs J, Gaynor JW, Gruber PJ, Spray TL, Bebbington M, Johnson MP. Perinatal and early surgical outcome for the fetus with hypoplastic left heart syndrome: a five-year single institutional experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 465-470

Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, Goldberg DJ, Cahill AM, Wells RG. The precarious state of the liver after a Fontan-Operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1001-1012

Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Eronen M, Mildh L, Mattila I, Valanne L, Lönnqvist T. Neurodevelopmental and neuroradiologic outcomes in patients with univentricular heart aged 5 to 7 years: related risk factor analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1524-1532

Satomi G, Yasukochi S, Shimizu T, Takigiku K, Ishii T. Has fetal echocardiographie improved the prognosis of congenital heart disease? Comparison of patients with hypoplastic left heart syndrome with and without prenatal diagnosis. *Pediatr Int* 1999; 41: 728-732

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 1111-1117

Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, Gaynor JW, Wernovsky G. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2007; 17: 189-195

Silva JP, Fonseca Ld, Baumgratz JF, Castro RM, Franchi SM, Lianza AC, Vila JH. Hypoplastic left heart syndrome: the report of a surgical strategy and comparative results of Norwood x Norwood-Sano approach. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22: 160-168

Simpson JM. Hypoplastic left heart syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000: 271-278

Simpson JM. Impact of fetal echocardiographie. *Ann Pediatr Cardiol* 2009; 2: 41–50

Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11 + 0 and 14 + 6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 676-681

Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Diedrich K, Gembruch U. Early fetal echocardiography: heart biometry and visualization of cardiac structures between 10 and 15 weeks gestation. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 173-182

Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Axt-Fliedner R, Diedrich K, Gembruch U. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 187–196

Soll RF. Elective High-Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Ventilation for Acute Pulmonary Dysfunction in Preterm Infants. *Neonatology* 2013; 103: 7-9

Strauss A. *Ultraschallpraxis-Geburtshilfe und Gynäkologie*. Berlin: Springer, 2008: 153-156

Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaidis KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90-102

Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2008; 121: 476-483

Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU, Lu M, Pizarro C, Frommelt P, Goldberg CS, Graham EM, Krawczeski CD, Lai WW, Lewis A, Kirsh JA, Mahony L, Ohye RG, Simsic J, Lodge AJ, Spurrier E, Stylianou M, Laussen P. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 882-895

Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 8-14

Timmerman E, Clur SA, Pajkrt E, Bilardo CM. First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 668-675

Tweddell JS, Hoffman GM, Mussato KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RD, Ghanayem NS, Frisbee SJ, Litwin SB. Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 2002; 106: 182-89

Tworetzky W, Mc Elhinney DB, Reddy VM, Book MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1269-1273

Tworetzky W , Wilkins-Haug L , Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrom: candidate selection, technique and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125-2131

Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, Gauvreau K, Dorfman AL, Marx G, Geva T, Marshall AC, Pigula FA, Mayer JE, del Nido PJ, Fynn-Thompson F. Surgical outcome for patients with the mitral stenosis-aortic atresia variant of hypoplastic left heart syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 339-346

Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation* 2004; 109: 2326-2330

Vlajnic, Dejan: Die Norwood-I-Modifikation beim hypoplastischen Linksherz. Online-Publikationen an deutschen Hochschulen. Bonn, Univ., Diss., 2010. URN: urn:nbn:de:hbz:5N-23514

Vogel M, McElhinney DB, Wilkins-Haug LE, Marshall AC, Benson CB, Juraszek AL, Silva V, Lock JE, Marx GR, Tworetzky W. Aortic stenosis and severe mitral regurgitation in the fetus resulting in giant left atrium and hydrops: pathophysiology, outcomes, and preliminary experience with pre-natal cardiac intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011 18; 57: 348-355

Volpe P, Ubaldo P, Volpe N, Campobasso G, De Robertis V, Tempesta A, Volpe G, Rembouskos G. Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obstetricians in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1054-1061

Wallihan DB, Podberesky DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation: Spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 330-338

Wilkins-Haugh LE, Benson CB, Tworetzky W, Marshall AC, Jennings RW, Lock JE. In-utero intervention for hypoplastic left heart syndrome - a perinatologist's perspective. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 381-486

Yagel S, Cohen SM, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:183-190

Ye M, Coldren C, Liang LX, Mattina T, Goldmuntz E, Benson DW, Ivy D, Perryman MB, Garrett-Sinha LA, Grossfeld P. Deletion of ETS-1 a gene in the Jacobsen syndrom critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 648-656

Yu JJ, Yun TJ, Yun SC, Im YM, Lee SC, Shin HJ, Ko HK, Park JJ, Seo DM, Kim YH, Ko JK, Park IS. Low pulmonary vascular compliance predisposes post-Fontan patients to protein-losing enteropathy. *Int J Cardiol* 2013; 165: 454-457

Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Prenatal restriction of the foramen ovale. *Arq Bras Cardiol*1997; 68: 285-288

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Ulrich Gembruch, der mir mit viel Expertise, guter Laune und tatkräftiger Hilfe diese Arbeit ermöglichte.

Außerdem gilt mein Dank Frau Katharina Frechen und Frau Claudia Büthke, die mir jederzeit geholfen und mich immer freundlich empfangen haben.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Beate und Wolfgang, für die Unterstützung und Wärme in jeder Lebenssituation. Ich bin dankbar so großartige Eltern zu haben, die fast alles richtig machen, dieses aber nie für sich beanspruchen.

Ich danke meinen Schwestern, Anne, Carola und Katharina, die immer für mich da sind, sich im richtigen Moment lustig machen und zupacken, wo es nötig ist. Ihr werdet immer mein zu Hause sein.

Ich danke meiner Oma Wahl, die zeigt wie viel Familie im Leben gibt und was wirklich zählt. Ich danke, in Erinnerung, meiner Oma Jette für den Erfahrungsschatz, den sie an uns weitergegeben hat.

Ich danke meinen wunderbaren Freundinnen, die mir in der Studienzeit und hoffentlich noch sehr lange danach, entspannende Abende, wilde Partys und vertraute Gespräche geschenkt haben. Ihr seid super!

Nicht zuletzt, danke ich Pim für das große Vertrauen zwischen uns, für die Akzeptanz meiner Fehler, für die weit reichende Hilfe und für den Teil meines Lebens, den nur er möglich macht.