

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität
zu Lübeck

(Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich)

**Fetale Echokardiographie an einem tertiären Zentrum für
Pränatale Diagnostik und Therapie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von

Julia Lietz

aus Stade

Lübeck 2008

1. Berichtstatter : Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner

2. Berichtstatter : Prof. Dr. med. Hasib Djonlagic

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.12.2008

**gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-**

1	Einleitung	1
2	Methoden und Patientenkollektiv	4
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	4
2.2	Gerätetypen	4
2.3	Ultraschalluntersuchung im B-Bild	5
2.4	Nackentransparenzmessung	5
2.5	Fetale Echokardiographie	6
2.5.1	Zweidimensionale Echokardiographie	6
2.5.2	Zweidimensionale Farbdoppler-Echokardiographie	7
2.5.3	Zweidimensionale, farbkodierte M-Mode-Doppler-Echokardiographie	8
2.5.4	Spectraldoppler-Echokardiographie	8
2.6	Dopplersonographie	8
2.7	Screening nach extrakardialen Anomalien	9
2.8	Karyotypisierung	9
2.9	Auswertung	9
3	Ergebnisse	10
3.1	Kinder mit kongenitalem Herzfehler und pränataler Diagnosestellung	10
3.1.1	Spektrum und Häufigkeit der diagnostizierten Herzfehler	10
3.1.2	Strukturelle Anomalien	11
3.2	Ersttrimester-Screening	17
3.2.1	Entdeckungsrate der frühen fetalen Echokardiographie zwischen der 11+0 bis 13+6 SSW	17
3.2.2	Nackentransparenzmessung der Feten mit kongenitalem Herzfehler zwischen der 11+0 und 13+6 SSW	18
3.2.3	Ductus venosus-Blutfluss bei Feten mit kongenitalem Herzfehler	20
3.2.4	Trikuspidalregurgitation bei Feten mit kongenitalem Herzfehler	21
3.2.5	Karyotypisierung der Feten mit kongenitalem Herzfehler	22
3.2.6	Extrakardiale Anomalien bei Feten mit kongenitalem Herzfehler	23
3.2.7	Nackentransparenz, Karyotyp und Ductus venosus-Blutfluss bei Feten mit kongenitalem Herzfehler im 1. Trimenon	25
3.2.8	Karyotyp und extrakardiale Anomalien bei Feten mit kongenitalem Herzfehler im 1. Trimenon	28
3.2.9	Outcome der Feten mit pränatal diagnostiziertem Herzfehler	29
3.3	Kinder mit kongenitalem Herzfehler und postnataler Diagnosestellung	30
3.3.1	Spektrum und Häufigkeit der diagnostizierten Herzfehler	30
3.3.2	Strukturelle Herzfehler	30
3.3.3	Zusätzlich postpartal diagnostizierte Herzfehler	32
3.3.4	Outcome der Feten mit postnatal diagnostiziertem Herzfehler	33
3.4	Häufigkeitsverteilung kongenitaler Herzfehler im Gesamtkollektiv	34
3.5	Diagnostische Aussagekraft des Ersttrimester-Screenings in Bezug auf kongenitale Herzfehler	35

3.5.1	Frühe fetale Echokardiographie.....	35
3.5.2	Fetale Echokardiographie	35
3.5.3	Fetale Echokardiographie und Nackentransparenzmessung zwischen der 11+0 und 13+6 SSW	36
3.5.4	Fetale Echokardiographie und Karyotypisierung	36
3.5.5	Fetale Echokardiographie und Ductus venosus-Blutfluss	36
3.5.6	Fetale Echokardiographie und Trikuspidalregurgitation	36
3.5.7	Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung und DV-Blutfluss.....	37
3.5.8	Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung und Karyotyp	37
3.5.9	Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung, Karyotyp und DV-Blutfluss.....	37
4	Diskussion.....	39
4.1	Spektrum, Häufigkeit und Diagnosezeitpunkt kongenitaler Herzfehler.....	39
4.2	Ersttrimester-Screening	43
4.2.1	Nackentransparenzmessung.....	43
4.2.2	Ductus venosus-Blutfluss	45
4.2.3	Trikuspidalregurgitation	46
4.2.4	Karyotypisierung	47
4.2.5	Extrakardiale Anomalien	48
4.2.6	Fazit zur Ersttrimesterdiagnostik.....	50
5	Zusammenfassung.....	53
6	Abkürzungsverzeichnis.....	55
7	Literaturverzeichnis.....	57
8	Anhang.....	66
9	Danksagung.....	77
10	Lebenslauf.....	78

1 Einleitung

Herzfehler gehören mit einer Prävalenz von 3-8 auf 1000 Lebendgeborene zu den häufigsten kongenitalen Anomalien (Ferencz et al., 1985; Hoffmann, 1990; Ferencz et al., 1993; Garne et al., 2001; Hoffmann und Kaplan, 2002). Noch höher ist die Rate anzunehmen, bezieht man die Aborte und Totgeburten mit ein (Becker et al., 1995). Histopathologische Untersuchungen abortiver Feten zeigten eine bis zu 20-fach höhere Rate an kardialen Anomalien im Vergleich zu Lebendgeborenen, was einer Prävalenz von bis zu 154/1000 entspricht (Hoffmann et al., 1978; Gerlis, 1985; Chaoui und Gembruch, 1997). Angeborene Herzfehler sind für >20% der durch kongenitale Anomalien verursachten perinatalen Todesfälle, sowie für >50 % der fehlbildungsbedingten Todesfälle in der Kindheit verantwortlich (Young und Clarke, 1987; Allan et al., 2001; Bhat und Sahn, 2004). Kardiovaskuläre Fehlbildungen kommen bis zu 8-fach häufiger als chromosomale Anomalien und bis zu 4-fach häufiger als Neuralrohrdefekte vor (Lian et al., 1986; Devine und Simpson, 2000).

Die fetale Echokardiographie im 2. und 3. Trimenon ist in spezialisierten Zentren eine etablierte Methode, um in hoher Anzahl ein breites Spektrum kongenitaler Herzfehler zu diagnostizieren (Allan, 1995; Gembruch, 1997; Carvalho, 2001). Fortschritte in der Technologie hochauflösender Ultraschallgeräte mit transvaginalen und transabdominalen Sonden sowie der Einsatz des Farbdopplers ermöglichen es mittlerweile, eine hohe Detektionsrate schon im 1. bzw. frühen 2. Trimenon zu erreichen (Dolkart et al., 1992; Bronshstein et al, 1991, Gembruch et al., 1993; Bronshstein, 1993; Achiron et al., 1994a,b; Yagel et al., 1997; Carvalho et al., 1998; Zosmer et al., 1999; Gembruch et al., 2000; Haak et al., 2002b; Huggon et al., 2002; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006a,b; Becker und Wegner, 2006). Zu diesem Zeitpunkt ist die Organogenese bereits abgeschlossen und die größeren Organsysteme können sonographisch suffizient dargestellt werden.

Diese frühe Diagnosestellung ermöglicht es, neben der ausführlichen, interdisziplinären Besprechung mit den werdenden Eltern, die Morbidität und Mortalität der betroffenen Neugeborenen zu senken und somit das Outcome dieser Kinder zu verbessern. Dies kann durch eine intensivere interdisziplinäre vorgeburtliche Betreuung durch Pränataldiagnostiker, Kinderärzte, Kinderkardiochirurgen und Humangenetiker und durch die Planung der Geburt in einem kinderkardiochirurgischen bzw. neonatalen Zentrum erzielt

werden. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit einer intrauterinen, transplazentaren pharmakologischen Therapie bei bestimmten bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen des Feten (Bonnet et al., 1999; Tworetzki et al., 2001; Verheijen et al., 2001; Jaeggi et al., 2001; Franklin et al., 2002; Fuchs et al., 2007). Sollte es sich um eine schwerwiegende Fehlbildung mit infauster Prognose handeln, besteht durch eine frühe Diagnosesicherung die Möglichkeit eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung medizinisch schonender und durch das frühere Schwangerschaftsalter psychologisch weniger eingreifend durchzuführen (Rodeck et al., 1984). Andererseits bedeutet auch ein unauffälliger Befund im Rahmen der frühen fetalen Herzdiagnostik eine psychische Entlastung für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft, gerade bei belasteter Anamnese. Um das Risiko für angeborene Herzfehler abschätzen zu können bzw. die Indikation für die detaillierte Untersuchung des fetalen Herzens zu stellen, werden Schwangere häufig in Hoch- und Niedrig-Risiko-Kollektive eingeteilt (Bromley et al., 1992; Gembruch und Geipel, 2005). Zu den Risikofaktoren zählen eine positive Familienanamnese bezüglich Herzfehlern, mütterliches Alter >35 Jahre, maternale Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Kollagenosen oder Phenylketonurie, Exposition mit teratogenen Substanzen, Röteln-, Cytomegalievirusinfektion, auffällige Serummarker und das Auftreten gehäuft mit kardialen Fehlbildungen assoziierter Anomalien. Es lassen sich allerdings nur etwa 10-15 % der Fälle mit kongenitalen Herzfehlern in eine der o.g. Gruppen einordnen (Cooper et al., 1995; Devine und Simpson, 2000).

Als zusätzliche Indikation zur Diagnose kongenitaler Herzanomalien ist die Messung einer erweiterten Nackentransparenz in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche (SSW) beschrieben worden. Sie korreliert nämlich nicht nur mit einem erhöhten Risiko für chromosomale Anomalien, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für angeborene Herzfehler bei unauffälligem Chromosomensatz (Hyett et al., 1999; Zosmer et al., 1999; Schwärzler et al., 1999; Mavrides et al., 2001; Ghi et al., 2001; Haak et al., 2002a; Fong et al., 2004; McAuliffe et al., 2004; Makrydimas et al., 2005; Allan, 2006, Weiner et al., 2007, Oh et al., 2007; Frey Tirri et al., 2007). Die Prävalenz der Vitien steigt zudem mit der Größe der Nackentransparenz an (Hyett et al., 1997; Souka et al., 1998; Mavrides et al., 2001; McAuliffe et al., 2004).

Einige Herzfehler gehen gehäuft mit einem bestimmten Karyotyp einher (Ursell et al., 1985; Copel et al., 1988; Ferencz et al., 1989; Allan et al., 1991; Nicolaides et al., 1992; Mennicke und Schwinger, 1997; Chaoui et al., 1999). So lassen sich z.B. bei Feten mit Trisomie 21 und Trisomie 18 häufig intrakardiale Shunts wie Ventrikelseptumdefekte

(VSD) oder Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) finden, bei Feten mit Turner-Syndrom liegen eher Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes vor (Gembruch et al., 1997; Tennstedt et al., 1999; Haak et al., 2002a; Huggon et al., 2002). Somit kann bei Verdacht auf einen solchen Herzfehler eine rasche Karyotypisierung veranlasst werden. Untersuchungen des Blutflusses im Ductus venosus während des 1. Trimenons der Schwangerschaft zeigen, dass bei Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz und unauffälligem Karyotyp eine Korrelation zwischen abnormalem Ductus venosus-Blutfluss, definiert als fehlender oder reverser Fluss während der Vorhofkontraktion am Ende der Diastole (sog. A-Welle) und Herzdefekten besteht (Matias et al., 1999; Favre et al., 2003; Haak et al., 2003).

Trotz all dieser erprobten Screening-Methoden sind kongenitale Herzfehler immer noch die am häufigsten übersehenen Fehlbildungen während des pränatalen Ultraschall-screenings (Ewigman et al., 1993; Yagel et al., 1997).

Neben der Notwendigkeit der technischen, apparativen Voraussetzungen und der anspruchsvollen Untersuchungstechnik der sequentiellen fetalen Echokardiographie ist das Potential einiger angeborener Vitien zur intrauterinen Progression (Yagel et al., 1997; Smrcek et al., 2003 und 2004; Fong et al., 2004) und der damit sekundär sonographisch erfassbaren morphologischen und/oder funktionellen Veränderungen für die mäßigen Detektionsraten angeborener Herzfehler in der Allgemeinpopulation durch wenig spezialisierte Untersucher verantwortlich. (Hornberger et al., 1995; Yagel et al., 1997, Gembruch et al., 2000; Smrcek et al., 2003).

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es zum einen, die Detektionsrate und die in-utero-Entwicklung von angeborenen fetalen Herzfehlern im Rahmen der fetalen Echokardiographie, mit einem besonderen Augenmerk auf die frühe fetale Echokardiographie, über einen langen Zeitraum am Bereich für Pränatale Medizin und spezielle Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik, UK-SH, Campus Lübeck zu evaluieren. Ferner wird die Assoziation von pränatal diagnostizierten Herzfehlern und einer erhöhten Nackentransparenz, chromosomalen Anomalien, einem pathologischen Ductus venosus-Blutfluss, bzw. extrakardialen Anomalien untersucht.

Es soll überprüft werden, inwieweit sich diese Parameter einzeln bzw. in Kombination als zusätzliche Screening-Methode zur Erkennung kongenitaler Herzfehler eignen.

2 Methoden und Patientenkollektiv

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Insgesamt konnten 22540 Einlingsschwangerschaften, bei denen zwischen dem 01.01.1993 und dem 30.06.2006 eine detaillierte zweidimensionale und farbdopplercodierte fetale Echokardiographie durchgeführt wurde, in diese retrospektive Studie mit eingeschlossen werden. Die Indikationen zur fetalen Echokardiographie wurden überwiegend aufgrund einer erhöhten Nackentransparenz, eines fortgeschrittenen maternalen Alters und einer familiären Häufung kongenitaler Anomalien gestellt. Die Messdaten wurden in dem tertiären Zentrum für pränatale Diagnostik und Therapie der Universität zu Lübeck (Leitung: Prof. Dr. R. Axt-Fliedner) erhoben, in einer computergestützten Datenbank (PIA Fetal Database) gesammelt und pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle zusammengestellt. Mittels des Statistikprogramms SPSS Version 14.0 wurde die Ausarbeitung und Beurteilung der Daten vorgenommen.

Das Patientengut des spezialisierten Lübecker Zentrums setzte sich aus einem gemischten Hoch- und Niedrig-Risiko-Kollektiv zusammen, wobei zu einem hohen Anteil Hochrisikopatientinnen untersucht wurden. Die jeweils erste Untersuchung pro Schwangerschaft kam zur Auswertung. Das Durchschnittsalter aller Schwangeren am Untersuchungszeitpunkt lag bei 31,7 Jahren (Spannweite: 13,6 bis 51,6 Jahre). Durchgeführt wurden die sonographischen Darstellungen der embryonalen bzw. fetalen Strukturen im 1. Trimenon zwischen der 11+0 und 13+6 SSW (Ø 12+4 SSW), im 2. Trimenon zwischen der 18+0 und 23+6 SSW (Ø 21+1 SSW), im 3. Trimenon ab der 28. SSW (Ø 33+6 SSW).

2.2 Gerätetypen

Alle in dieser Arbeit aufgeführten Untersuchungen wurden mit modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten durchgeführt. Das HDI 5000 der Firma ATL (Advanced Technology Laboratories, Solingen, Deutschland) verfügt über einen Multi-Hertz-Transducer mit 4-7 MHz im B-mode und 4 MHz im Doppler-Mode sowie einer Vaginalsonde mit 4-8 MHz im B-Mode und 5 MHz im Doppler-Mode.

Das Computer-Sonographie-System XP 128/10ob der Firma Acuson (Acuson Corporation, Mountain View, Kalifornien, USA) ist mit einer Abdominalsonde mit 5 MHz im B-Mode und 3,5 MHz im Doppler-Mode sowie einer Transvaginalsonde mit 5 MHz im B-Mode und 3,5 MHz im Doppler-Mode ausgestattet. Beide Geräte verfügen über eine Cine-loop-Option, über die die Möglichkeit besteht, Messungen in einer bestimmten Phase des Herzzykluses durchzuführen. Die Geräteeinstellung erfolgte mit Intensitätsbegrenzungen in den Grundeinstellungen des fetalen Herzprogrammes [laut Herstellerangaben $<100\text{mW/cm}^2$ (HDI 5000) bzw. $<50\text{mW/cm}^2$ (XP 128/10ob) „Spatial Peak Temporal Average“ für den Farb- und den gepulsten Doppler] unter Beachtung des ALARA-Prinzips (as low as achievable) (Gröger und Gemruch, 1997).

2.3 Ultraschalluntersuchung im B-Bild

Vor jeder fetalen Echokardiographie erfolgte eine allgemeine schematische Untersuchung des Feten. Beurteilt wurden die embryonale oder fetale Entwicklung, die Lokalisation der Plazenta, die Fruchtwassermenge und die Lage des Feten. Nach der Erfassung multipler biometrischer Daten, inklusiver Nackentransparenzmessung vor der vollendeten 14. SSW, erfolgte ein detaillierter Fehlbildungsultraschall in Anlehnung an den für das 2. Trimenon geltenden Standard der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM-Mitteilungen, 2001)

2.4 Nackentransparenzmessung

Die Nackentransparenzmessung (NT) erfolgte bei allen Feten vor der vollendeten 14. SSW in einem Mittsagittalschnitt entsprechend der Leitlinien der Fetal Medicine Foundation (Snijders et al., 1996). Es wurden mindestens zwei Messungen durchgeführt und der größte Durchmesser in ein elektronisches Datensystem eingegeben (PIA Fetal-Database). Werte über der 95. Perzentile im Verhältnis zur Scheitel-Steiß-Länge wurden als pathologisch eingestuft. Die NT-Messung wurde in die Risikokalkulation für das Vorliegen einer fetalen Trisomie mittels des computergestützten Kalkulationsprogrammes der Fetal Medicine Foundation mit einbezogen (Snijders et al., 1998).

2.5 Fetale Echokardiographie

2.5.1 Zweidimensionale Echokardiographie

Die fetale Echokardiographie beginnt zunächst mit der Untersuchung des Herzens im zweidimensionalen B-Bild entsprechend dem segmentalen Vorgehen. Dabei wird das fetale Herz in verschiedenen Schnittebenen untersucht (s. Abb. 1, Abb. 24 bis Abb. 34, Anhang), ausgehend von der Darstellung des viszeralen Situs mit Lokalisation der Position des Magens und des Herzens. Sukzessiv erfolgt durch Abkippen des Schallkopfes nach kranial die Darstellung der venoatrialen Verbindungen bis der Vierkammerblick (VKB, s. Abb. 17, Anhang) erreicht ist (Gembruch et al., 1993; Bronshstein et al., 1993; Achiron et al., 1994; Yagel et al., 2001; Smrcek et al., 2004). Diese Einstellung ermöglicht die Beurteilung folgender Parameter: Lage des Herzens im Thorax, Herzachse, Größe des Herzens, Rhythmus und Kontraktilität, Größe des linken und rechten Vorhofs, Größe des linken und rechten Ventrikels, Größenrelation der rechten und linken Herzhälfte, Position und Funktion der Trikuspidal- und Mitralklappe, Kontinuität des Ventrikelseptums, Position und Form des interatrialen Septums bzw. der Klappe des Foramen ovale, Verbindung der Lungenvenen mit dem linken Vorhof.

Von dieser Schnittebene aus können durch weiteres Abkippen des Schallkopfes nach kranial weitere Längs- und Querschnittebenen zur Darstellung des links- bzw. rechtsventrikulären Ausflusstraktes eingestellt werden. Standardschnittebenen sind dabei die lange Achse mit Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes und die kurze Achse mit Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Die am weitesten kranial gelegene Schnittebene stellt der 3-Gefäß-Blick im oberen Mediastinum dar, mit Darstellung des Truncus pulmonalis in direkter Kommunikation mit dem Ductus arteriosus, einem transversen Schnitt durch den Aortenbogen, der V. cava sup. und der Trachea (Yoo et al., 1997; Yoo et al., 1999; Yagel et al., 2001). Dabei sollte folgende Parameter beurteilt werden: Normaler Abgang der Aorta aus dem linken Ventrikel bzw. des Truncus pulmonalis aus dem rechten Ventrikel, Überkreuzung der beiden großen Arterien, Kaliberverhältnisse von Aorta und Truncus pulmonalis, Öffnungsbewegungen von Aorten- und Pulmonalklappe, Kontinuität des Ventrikelseptums im Bereich des Aortenabganges, normaler Verlauf und Kaliber der beiden großen Gefäße und der V. cava sup. im oberen Thorax, Einschätzung des Aortenisthmus und des Ductus arteriosus, Ausschluss von atypischen Gefäßen.

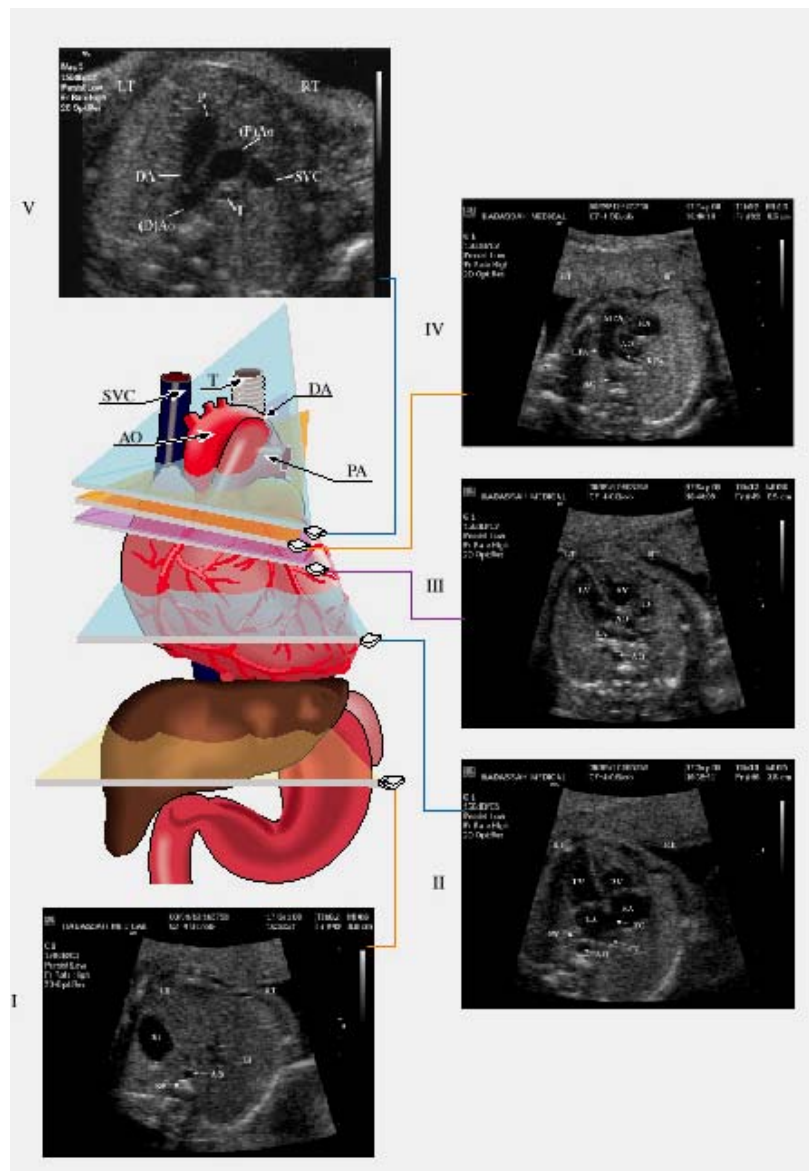


Abb. 1: Die fünf Schnittebenen der fetalen Echokardiographie (Yagel S, 2002)

2.5.2 Zweidimensionale Farbdoppler-Echokardiographie

Als zweiter Abschnitt der fetalen Herzuntersuchung folgt die Farbdoppler-Echokardiographie. Hierbei lassen sich Blutflussrichtung und -geschwindigkeiten sicher darstellen. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung des Blutflusses im fetalen Herzen und in den Gefäßen. Durch die Möglichkeit der Darstellung von Turbulenzen (s.Abb. 21, Anhang) ist die Farbdoppler-Echokardiographie außerdem sehr hilfreich bei der Diagnose von Stenosen, Shunts und Insuffizienzen. Das Farbfenster wird nach optimaler B-Bild-Darstellung so klein wie möglich gewählt und die Geschwindigkeitsskala den jeweiligen Blutflussgeschwindigkeiten angepasst, um Aliasing-Phänomene zu vermeiden.

2.5.3 Zweidimensionale, farbkodierte M-Mode-Doppler-Echokardiographie

Wird eine Klappeninsuffizienz nachgewiesen, so kann diese mittels zweidimensionaler, farbkodierter M-Mode-Doppler-Echokardiographie (M-Q-Mode) semiquantitativ erfasst werden. Die Kombination der Methoden der M-Mode-Echokardiographie und der farbkodierten Doppler-Echokardiographie ermöglichen die genaue zeitliche Zuordnung von Flussphänomenen zu den Phasen des Herzzyklus (Gembruch und Smrcek, 1997b; Smrcek et al., 1998; Smrcek und Gembruch, 1999). Dies gelingt durch die simultane Registrierung der Wand- und Klappenbewegung einerseits und der farbkodierten Flussgeschwindigkeiten andererseits, in dem man den Messstrahl entlang des regurgitierten Jets legt.

2.5.4 Spectraldoppler-Echokardiographie

Ein weiterer Schritt der fetalen Echokardiographie ist die Spectraldoppler-Untersuchung mit dem gepulsten Doppler. So lassen sich die in der zweidimensionalen Farbdoppler-Echokardiographie dargestellten Flussanomalien, wie sie z.B. innerhalb von Jets bei Insuffizienzen und Stenosen vorkommen, weiter verifizieren.

2.6 Dopplersonographie

Mit eingeschlossen in die detaillierte Fehlbildungsdiagnostik wurde, wenn möglich, auch eine Doppleruntersuchung des Ductus venosus, der Umbilicalgefäße und der uterinen Gefäße. Alle Messungen wurden während einer fetalen Ruhephase und in Apnoe durchgeführt.

Ermittelt wurden der Pulsatilitäts-Index (PI), der Resistance-Index (RI). Der Peak velocity index for veins (PVIV) wurde für die venösen Gefäße bestimmt. Als pathologischer Blutfluss im Ductus venosus galten ein reverser Fluss bzw. ein Nullfluss während der Vorhofkontraktion. Ein positiver Blutfluss wurde als unauffällig angesehen.

2.7 Screening nach extrakardialen Anomalien

Eine gründliche sonographische Erfassung aller anderen embryonalen bzw. fetalen Organsysteme wurde von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, um mögliche extrakardiale Anomalien zu diagnostizieren.

Diese Fehlbildungen wurden folgendermaßen klassifiziert: Multiple Fehlbildungen/Syndrome, Fehlbildungen der Kopf-Hals-Region, Hydrops fetalis, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, Wanddefekte, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), dorsonuchales Ödem, Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes, Neuralrohrdefekte, Thoraxanomalien und „andere“ Fehlbildungen.

2.8 Karyotypisierung

Bei der überwiegenden Anzahl der auffälligen Feten in der Frühschwangerschaft wurde nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung eine Karyotypisierung, abhängig vom Gestationsalter, mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durchgeführt.

2.9 Auswertung

Zusätzlich zu den o.g. Parametern wurden weitere Daten erhoben: Zeitpunkt (SSW) der Diagnosestellung, die Scheitel-Steiß-Länge, Trikuspidalregurgitation, Ausgang der Schwangerschaft, die neonatale Diagnose und die Bestätigung, ob die pränatale Diagnose richtig oder falsch war.

Um die Detektionsrate in-utero auszuwerten, wurden die pränatal erhobenen Diagnosen mit den postnatalen Diagnosen der Pädiater bzw. den Obduktionsergebnissen abortiver oder abgebrochener Schwangerschaften verglichen. Somit konnten Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt werden. Die Auswertung wurde mittels des Statistikprogrammes SPSS Version 14.0 vorgenommen. Ergebnisse.

3 Ergebnisse

3.1 Kinder mit kongenitalem Herzfehler und pränataler Diagnosestellung

3.1.1 Spektrum und Häufigkeit der diagnostizierten Herzfehler

In dem Zeitraum von Januar 1993 bis einschließlich Juni 2006 wurde bei 22540 Einlingschwangerschaften eine detaillierte fetale Echokardiographie durchgeführt und die ermittelten Daten retrospektiv ausgewertet.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 622 kardiale Fehlbildungen diagnostiziert. 527 (84,7 %) Herzfehler konnten pränatal detektiert werden. Davon 78 im 1., 226 im 2. und 223 im 3. Trimenon. Bei 14 der 527 pränatal entdeckten kardialen Anomalien konnten zusätzlich postpartal weitere Herzfehler festgestellt werden. In 91 (14,6 %) Fällen konnte die Diagnose eines kongenitalen Herzfehlers erstmals postpartal gestellt werden. Zusätzlich fielen vier weitere Herzfehler bei abortiven Feten (zwischen der 11+5 und 15+2 SSW) durch eine Obduktion auf (s. Abb. 2). Die Prävalenzrate für das Auftreten von Herzfehlern lag in diesem Kollektiv bei 27,6 pro 1000 Schwangerschaften, inkl. Aborten und Totgeburten (622/22540).

Am häufigsten in der Klassifikation der strukturellen Herzfehler lagen intrakardiale Shuntvitien mit einer Anzahl von 268 (50,9 %) vor, gefolgt von den Linksherzanomalien mit 83 Fällen (15,8 %).

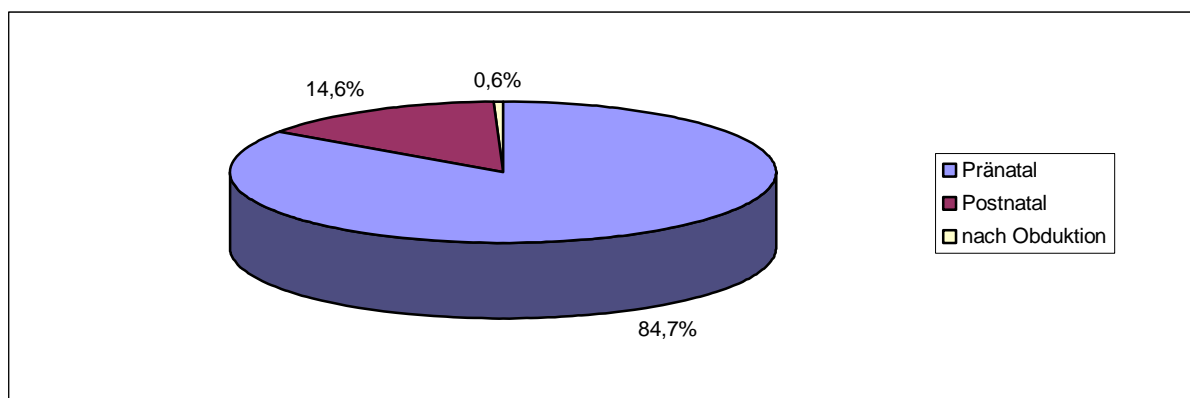


Abb. 2 Diagnosezeitpunkte kongenitaler Herzfehler

Bei 61 von 527 Feten (11,6 %) konnte eine Anomalie des Ausflusstraktes diagnostiziert werden, in 39 Fällen (7,4 %) eine Rechtsherzanomalie. 18 Feten wiesen eine Malposition des Herzens auf (3,4 %), sieben einen intrakardialen Tumor (1,3 %).

26 kardiale Anomalien wurden in die Gruppe der „anderen Herzfehler“ eingestuft. Dazu zählten u.a. nicht näher bezeichnete Herzfehler, eine Ektopia cordis, ein rechter Aortenbogen, eine Kardiomyopathie, eine Koronarfistel, eine persistierende linke obere Hohlvene, eine totale Lungenvenenfehleimündung und eine Myokarditis.

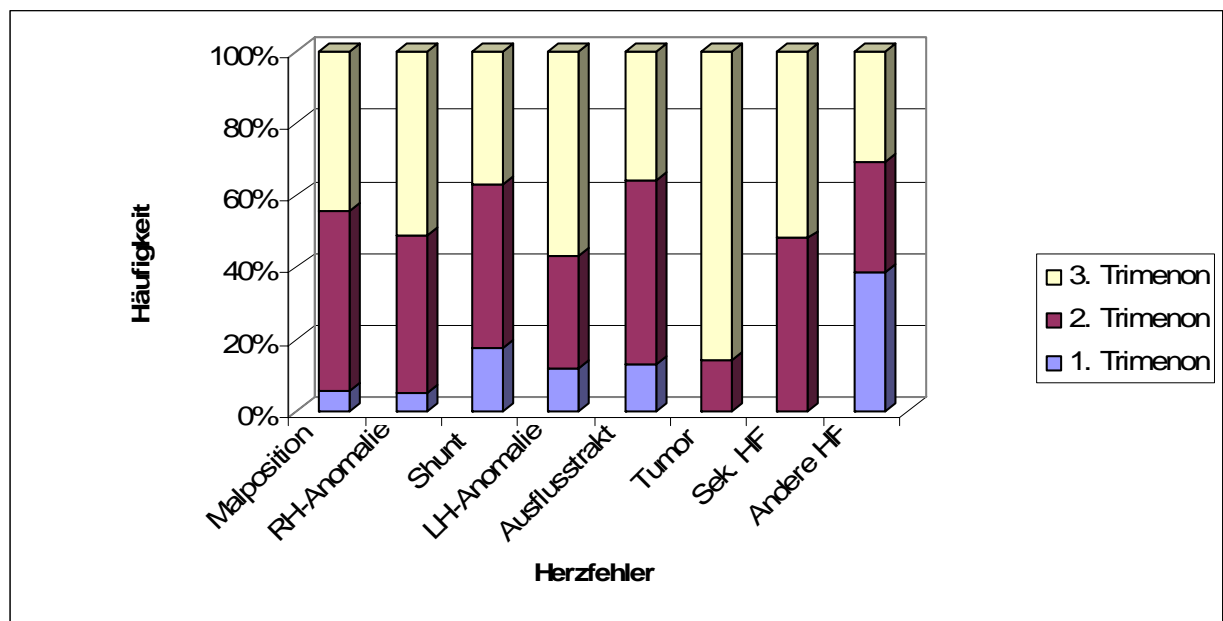


Abb. 3: Detektionsrate pränatal diagnostizierter Herzfehler

In die Kategorie der sekundären Herzfehler fielen 25 Feten. Dazu zählten eine Myokardhypertrophie und/ oder eine Kardiomegalie. Eine Übersicht zur pränatalen Detektionsrate und Häufigkeitsverteilung bieten Abb. 3 und Tab. 8.

3.1.2 Strukturelle Anomalien

3.1.2.1 Intrakardiale Shuntvitien

Insgesamt konnten 268 intrakardiale Shuntvitien pränatal diagnostiziert werden. 47 davon im 1., 122 im 2. und 99 im 3. Trimenon. Bei 217 Feten trat das Shuntvitium isoliert als VSD, AVSD (s.Abb. 20, Anhang), oder ASD auf. Mit 64,2 % kam der VSD am häufigsten vor. In 51 Fällen von Feten mit einem Shuntvitium fielen weitere kardiale Anomalien bzw.

kombinierte Vitien auf. Mit 50,9 % waren die Shuntvitien die am häufigsten detektierten Herzfehler in der Schwangerschaft.

3.1.2.2 Linksherzanomalien

In-utero diagnostiziert wurden 83 Linksherzanomalien (LH-Anomalien). Zu dieser Gruppe zählten Mitralatresien, -stenosen, Aortenstenosen (s.Abb. 22, Anhang), Aortenisthmusstenosen (=CoA) und das hypoplastische Linksherzsyndrom (s.Abb. 4).



Abb. 4: a) und b): Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit kaum darstellbarem linken Ventrikel

Zehn Anomalien konnten im 1. Trimenon detektiert werden, 26 im 2. und 47 im 3. Trimenon. 16,5 % aller pränatal festgestellten kardialen Anomalien waren Linksherzanomalien.

Mit 37 Fällen in dieser Gruppe trat überwiegend das hypoplastische Linksherzsyndrom auf, welches meist durch andere Anomalien des linken Herzens verursacht wurde und kombiniert mit diesen auftrat. Gefolgt von der Aortenisthmusstenose (n=36, s. Abb. 5) und der Aortenstenose (n=23).

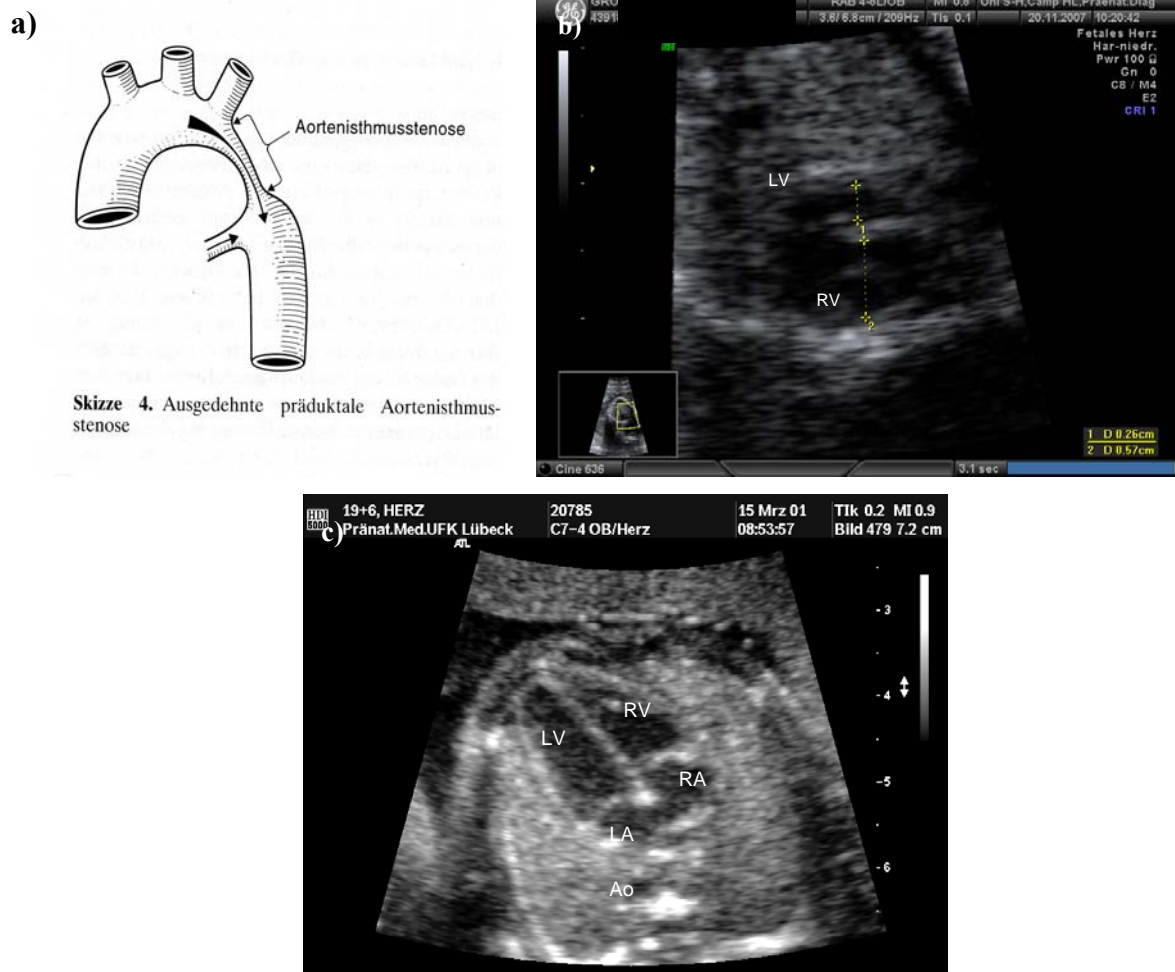


Abb. 5: Aortenisthmusstenose: a) schematische Darstellung; b) und c) echokardiographische Darstellung bei Monosomie X

3.1.2.3 Anomalien des Ausflusstraktes

In diese Diagnosegruppe fielen folgende Fehlbildungen: Double outlet right ventricle (DORV), Fallot'sche Tetralogie (TOF = PS, VSD, überreitende Aorta, Rechtsherzhypertrophie), die Transposition der großen Arterien (TGA, s.

Abb. 6 und Abb. 19, Anhang) und der Truncus arteriosus communis (TAC).

Von diesen 60 Herzfehlern erkannte man acht im 1. Trimenon, 31 im 2. und 22 im 3. Trimenon. 22 (36,7 %) davon waren Fallot'sche Tetralogien, 19 (31,7 %) Transpositionen der großen Arterien und in 20 Fällen fiel ein DORV auf. Einen TAC stellte man bei zehn Feten fest (16,7 %).



Abb. 6: a) und b) Dextro-Transposition der großen Arterien (d-TGA)

3.1.2.4 Rechtsherzanomalien

In der frühen fetalen Echokardiographie des 1. Trimenons fielen zwei Rechtsherzanomalien (RH-Anomalien) auf. In der mittleren Ultraschalluntersuchung waren es 17 und im 3. Trimenon 20. Unter den Rechtsherzanomalien befanden sich Trikuspidalklappen-dysplasien und -atresien (s.Abb. 23, Anhang), Pulmonalstenosen, -atresien, -dysplasien und ein Fall von Ebstein-Anomalie, einer Erkrankung, bei der die Trikuspidalklappe zur Herzspitze verlagert ist und die Segelklappen fehlgebildet sind. Meist besteht zusätzlich noch ein ASD oder ein offenes Foramen ovale. Gefolgt von der Pulmonalstenose mit 18 Fällen, diagnostizierte man 16 Feten mit einer Trikuspidalatresie. Selten waren die Fehlbildungen (Dysplasie oder Atresie) an der Pulmonalklappe (n=5) und die Ebstein-Anomalie (s.Abb. 7) in einem Fall.



Abb. 7: Ebstein-Anomalie: RV (rechter Ventrikel), AV (AV-Klappe), RA (rechter Vorhof)

3.1.2.5 Malpositionen des Herzens

Von den 18 diagnostizierten Malpositionen des fetalen Herzens fiel eine Anomalie im 1. Schwangerschaftsdrittel auf, neun wurden im 2. und acht im 3. Trimester entdeckt. Mit 13 Fällen trat vorwiegend die Dextroposition des Herzens in dieser Diagnosegruppe auf. Größtenteils verursacht durch eine kongenitale Zwerchfellhernie (n=5) oder einen Situs inversus totalis (n=2).

Bei fünf Feten wurde die Diagnose eines Heterotaxie-Syndrom gestellt. Das Heterotaxie-Syndrom ist definiert als eine abnorme Anordnung der rechten und linken Körperachse der inneren Organe. In Abgrenzung dazu müssen ein kompletter Situs solitus und ein kompletter Situs inversus betrachtet werden. Es gibt zwei mögliche Varianten des Heterotaxie-Syndroms: Den linksatrialen und den rechtsatrialen Isomerismus. Der linksatriale Isomerismus ist assoziiert mit gepaart auftretenden linksseitigen inneren Organen, wobei die rechtsseitigen Organe fehlen können. Beim rechtsatrialen Isomerismus ist die geschilderte Situation genau gegensätzlich. Beide Ausprägungen sind assoziiert mit komplexen kardialen Fehlbildungen (Berg et al., 2006).

3.1.2.6 Intrakardiale Tumoren

Pränatal konnten sieben Feten mit intrakardialen Tumoren diagnostiziert werden. In allen Fällen handelte es sich um Rhabdomyome. Sechs von sieben Tumoren wurden im 3., einer im 2. Trimenon (22+1 SSW) detektiert. Oft ist das Auftreten kardialer Rhabdomyome vergesellschaftet mit einer tuberösen Sklerose (Jozwiak et al., 2005; Chen et al., 2006; Gazit et al., 2007). Sie verursachen nur selten Beschwerden wie Herzrhythmusstörungen. Meistens schrumpfen die Tumore im Laufe der Kindheit und sind im jungen Erwachsenenalter z.T. nicht mehr nachweisbar (Becker, 2000; Pipitone et al., 2002).

3.1.2.7 Andere Herzfehler

Unter dem Begriff „andere Herzfehler“ konnten 26 Anomalien subsumiert werden. Dazu zählten mit einer Häufigkeit von sieben Fällen die Ektopia cordis. Jeweils vier Mal hat man ein Vitium cordis nicht näher bezeichnen können und eine Diskrepanz der Ventrikeldurchmesser finden können. Ein rechter Aortenbogen (RAA) wurde drei Mal diagnostiziert, jeweils zwei Mal eine totale Lungenvenenfehleitmündung (TAPVC), eine Kardiomyopathie, eine Koronarfistel und eine links persistierende obere Hohlvene

(LPSCV). In einem Fall fand man in der fetalen Echokardiographie Hinweise auf eine Myokarditis.

3.1.2.8 Sekundäre Herzerkrankungen

In die Gruppe der sekundären Herzerkrankungen fielen die Myokardhypertrophie einerseits und die Kardiomegalie andererseits. 25 Fälle wurden im 2. und 3. Trimenon gesichtet. Davon 19 Mal eine Myokardhypertrophie und in 6 Fällen eine Kardiomegalie. Eine Übersicht zur Häufigkeitsverteilung aller pränatal diagnostizierten Herzfehler bietet Abb. 8.

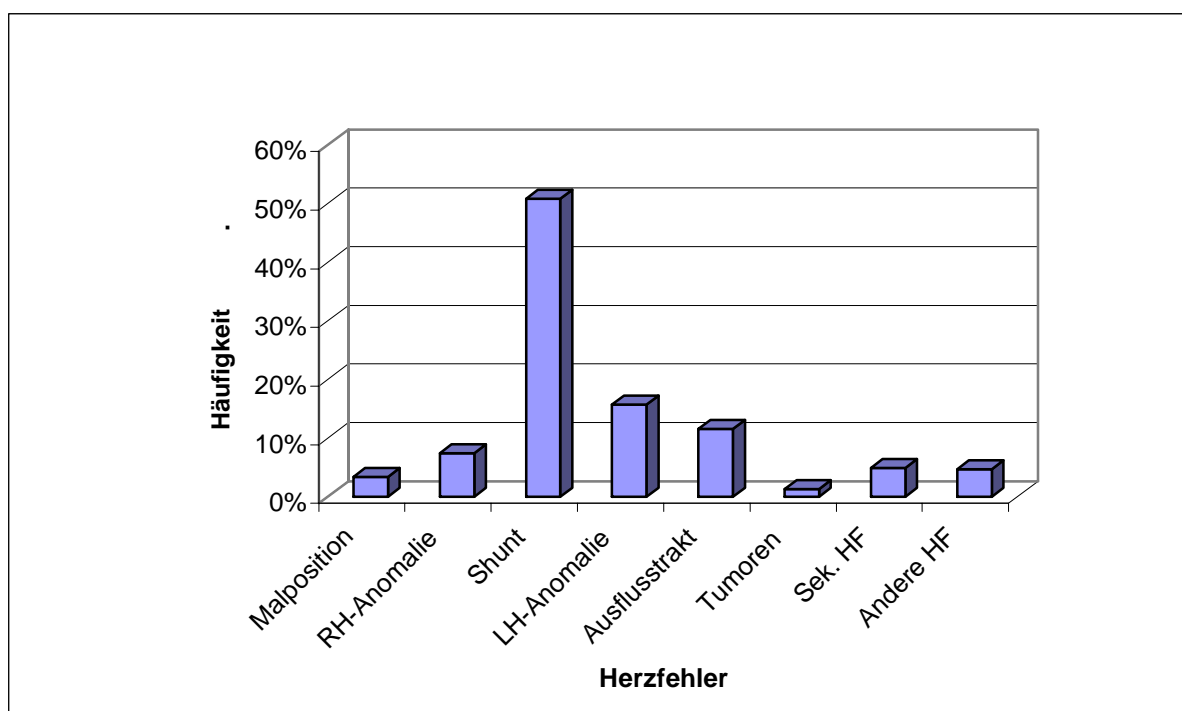


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung pränatal diagnostizierter Herzfehler

Verursacht wurden diese Erkrankungen durch folgende primäre Störungen: Nierendysplasie/-agenesie (n=11), Stoffwechselerkrankungen (n=2), Hydrops fetalis (n=1), AV-Block (n=3), diabetische Fetopathie (n=1), obere Einflusstauung (n=1), intracerebrale Gefäßmissbildungen (n=1), Hypoxie (n=1) oder idiopathisch (n=4).

3.2 Ersttrimester-Screening

3.2.1 Entdeckungsrate der frühen fetalen Echokardiographie zwischen der 11+0 bis 13+6 SSW

Betrachtete man nur die 3521 Schwangeren aus dem Gesamtkollektiv von 22540, bei denen im 1. Trimenon eine fetale Echokardiographie durchgeführt wurde und die im weiteren Schwangerschaftsverlauf wiederholt kontrolliert wurden, gelangte man zu einer Gesamtanzahl von 104 Herzfehlern während des Beobachtungszeitraumes.

Zwischen der 11.-14. SSW konnten 78 fetale Herzfehler diagnostiziert werden was einer Detektionsrate von 75 % entsprach. Vierzehn weitere kardiale Anomalien wurden im 2. Trimenon (13,5 %) und fünf im 3. Trimenon (4,8 %) echokardiographisch dargestellt (s. Abb. 9)

Insgesamt konnten somit 97 Herzfehler (93,3 %) in-utero diagnostiziert werden. Bei einem Neugeborenen bestätigte sich die pränatal gestellte Diagnose eines VSD postpartal nicht. Postpartum wurde in sieben Fällen (6,7 %) ein Herzfehler durch einen Pädiater festgestellt. Bei fünf Neugeborenen handelte es sich um z.T. sehr kleine Vorhof- bzw. Ventrikelseptumdefekte und in zwei Fällen um eine milde Pulmonalstenose. Nach einem Schwangerschaftsabbruch bzw. einem Abort im 1. Trimenon wurde bei vier Feten eine kardiale Fehlbildung durch eine Obduktion festgestellt.

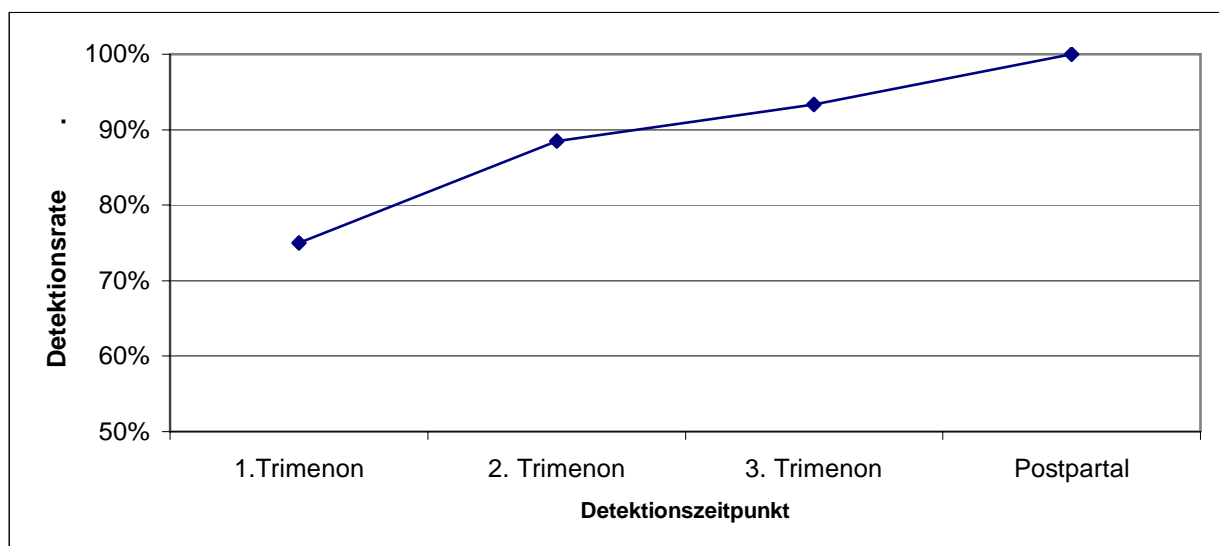


Abb. 9: Kummulative Detektionsrate kongenitaler Herzfehler

3.2.2 Nackentransparenzmessung der Feten mit kongenitalem Herzfehler zwischen der 11+0 und 13+6 SSW

Die Nackentransparenz (NT) als sonographischer Marker für chromosomale Anomalien und körperliche Fehlbildungen (s.

Abb. 10) wurde zwischen der 11+0 und 13+6 SSW bei 71 von 78 Feten mit kardialer Anomalie gemessen.

Die Scheitel-Steiß-Länge variierte bei diesen Feten zwischen 33,6 mm und 85,5 mm. Der Mittelwert betrug 59,2 mm. Die Spannweite der NT betrug 14,1 mm bei einem gemessenen Minimum von 1 mm und einem Maximum von 15,4 mm. Der Mittelwert war 5,56 mm. Als pathologisch galten Messwerte >95. Perzentile in Bezug auf die jeweilige Scheitel-Steiß-Länge. In diese Kategorie fielen 61 der 71 Feten (85,9 %).

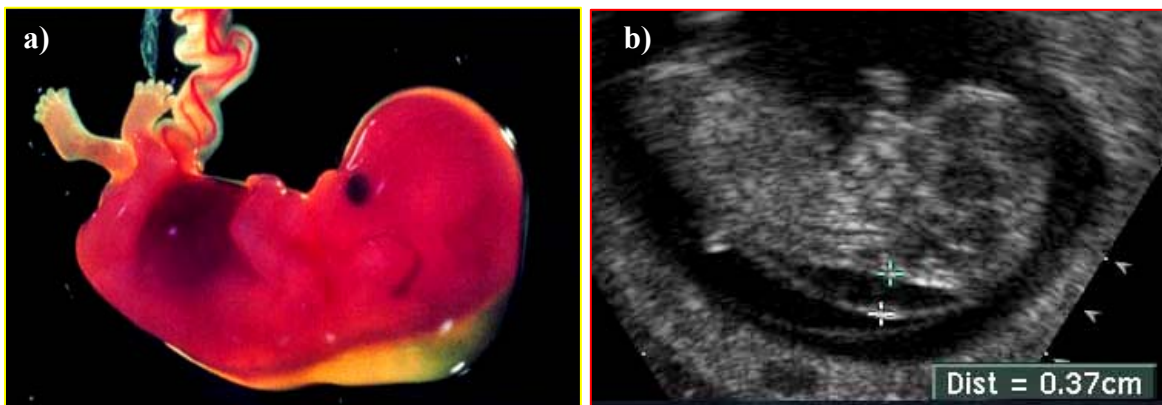


Abb. 10: a) Fet mit erhöhter Nackentransparenz (Moore et al., 2001), b) Sonographische Darstellung eines Feten mit erhöhter NT im 1. Trimenon.

Zehn von 71 Feten wiesen eine unauffällige Nackentransparenz auf. In vier von zehn Fällen wurde ein VSD diagnostiziert, in jeweils einem Fall ein AVSD, eine Trikuspidaldysplasie, ein Truncus arteriosus communis (TAC), eine Ektopia cordis, ein VSD in Kombination mit einer Aortenstenose und ein AVSD mit einer Aortenisthmusstenose und einem hypoplastischen Linksherzsyndrom.

61 der 71 Feten fielen durch erhöhte NT-Messwerte auf. Insgesamt wurde bei 29/61 Feten (47,54 %) ein AVSD entdeckt, bei elf (18,03 %) ein VSD. Mehrfach kamen noch eine CoA (n=4), eine Ektopia cordis (n=4) und eine Fallot'sche Tetralogie (n=3) vor. In der Summe wurden in dieser Gruppe 40 Shuntvitien (65,57 %), neun Linksherzanomalien (14,75 %), vier Anomalien des Ausflusstraktes und acht weitere Herzfehler diagnostiziert. 88,4 % hatten eine NT zwischen 2,5 und 8,4 mm. Unter den acht Fällen mit einer NT > 8,5 mm (11,6 %), befanden sich drei AVSD, zwei CoA, und jeweils einmal eine

Ektopia cordis, eine Aortenstenose mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) und ein Fet mit einem DORV in Kombination mit einem HLHS.

Im Vergleich zu den Feten mit CHD, wiesen 2955 von 3306 Feten mit unauffälligem Herzbefund im 1. Trimenon eine NT<95. Perzentile auf (89,4 %). 412 lagen mit ihren Messwerten oberhalb der 95. Perzentile.

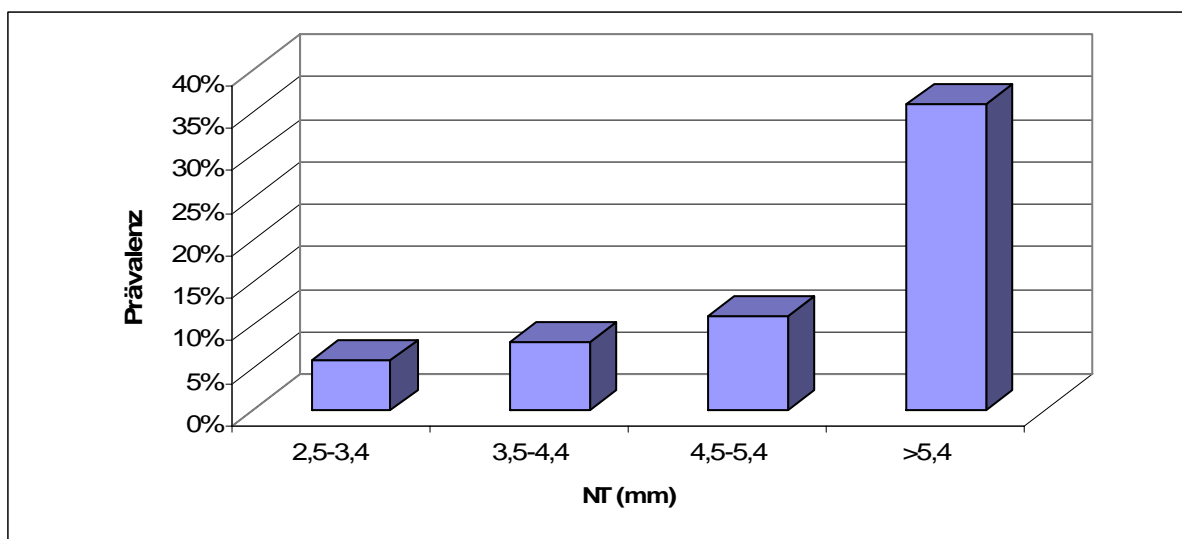


Abb. 11: Prävalenz kongenitaler Herzfehler bei steigender Nackentransparenz

Die Prävalenz in diesem Kollektiv für einen angeborenen Herzfehler bei einer NT<95. Perzentile lag bei 3,3 pro 1000. Sie erhöhte sich mit steigender NT (s. Abb. 11) und betrug bei Werten über der 95. Perzentile 148 pro 1000 Schwangerschaften (s. Tab. 1)

Tab. 1: Prävalenz kongenitaler Herzfehler bei steigender NT von Feten im 1. Trimenon

NT (mm)	n	n mit CHD	Prävalenz pro 1000
<95. Perzentile	2965	10	3,3
2,5-3,4	222	6	27
3,5-4,4	68	8	117,6
4,5-5,4	36	11	305,6
>5,4	86	36	418,6
gesamt	3377	71	21

3.2.3 Ductus venosus-Blutfluss bei Feten mit kongenitalem Herzfehler

Bei 45 von 78 kardial auffälligen Feten wurde im 1. Trimenon eine Farbdoppleruntersuchung des Ductus venosus durchgeführt (s. Abb. 12). Ein positiver antegrader Blutfluss konnte in elf von 45 Fällen bestätigt werden (24,5 %). 32 Feten (71,1 %) zeigten einen pathologischen reverse flow in der Dopplersonographie und zwei einen sog. zero flow (4,44 %).

Von den 34 auffälligen Feten kamen nur zwei lebend zur Welt. Beide Feten mit fehlendem Blutfluss im Ductus venosus hatten jeweils einen AVSD. In 20 von 32 Fällen mit reversem Blutfluss lag ebenfalls ein AVSD vor (62,5 %). Sechs Mal konnte ein VSD diagnostiziert werden (18,8 %) und jeweils einmal eine TOF, ein TAC, eine Trikuspidaldysplasie, ein univentrikuläres Herz, eine Pulmonal- und eine Aortenstenose.

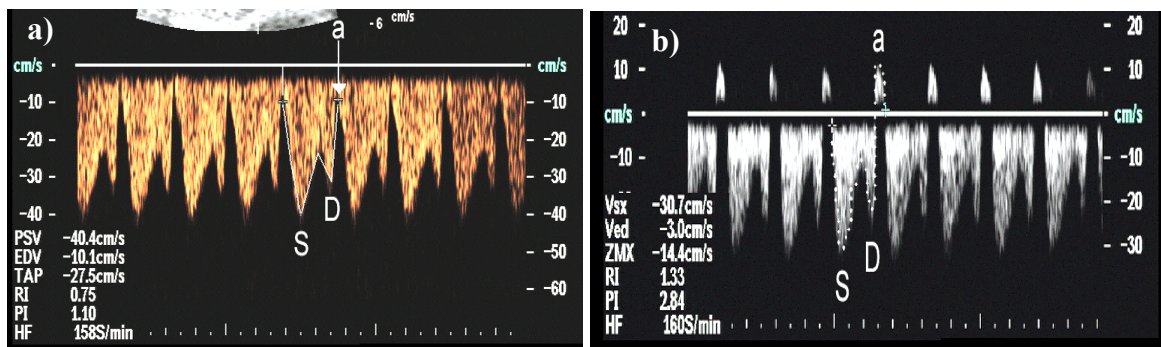


Abb. 12: a) Normales Blutflussprofil des Ductus venosus; b) Reverser Blutfluss des DV während der a-Welle; S (Systole), D (Diastole)

Insgesamt ergab sich bei 34 pathologischen Dopplersonographien, 28 Mal die Kombination aus einem pathologischen Ductus venosus-Blutfluss und einem Shuntvitium im 1. Trimenon. 59,6 % aller Shuntvitien, die im 1. Trimenon entdeckt wurden, waren mit einem auffälligen Ductus venosus-Blutfluss assoziiert. 30 von 40 Feten mit einem pathologischen Dopplerbefund wiesen zusätzlich zum Herzfehler eine chromosomale Anomalie auf. Eine Trisomie 18 (n=13) und eine Triploidie (n=3) gingen in diesem Kollektiv zu jeweils 100 % in Kombination mit auffälligen Blutflüssen einher. Von den sechs euploiden Feten hatten jeweils 50 % einen positiven bzw. reversen DV-Blutfluss (s. Abb. 13).

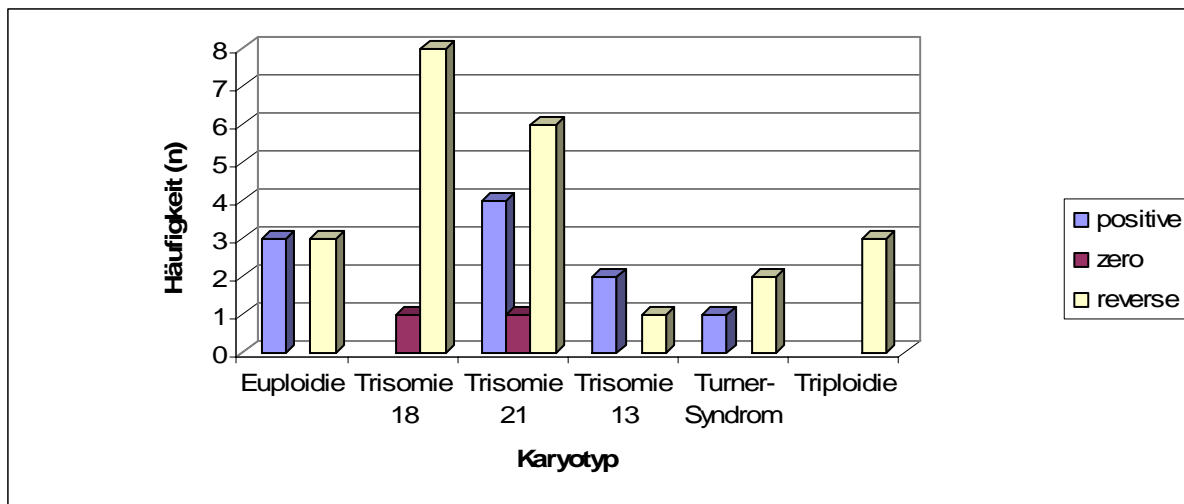


Abb. 13: Ausprägung des Ductus venosus-Blutflusses bei verschiedenen Karyotypen

3.2.4 Trikuspidalregurgitation bei Feten mit kongenitalem Herzfehler

Im 1. Trimenon wurde bei 62 von 78 Feten mit einem Herzfehler eine dopplersonographische Untersuchung der Trikuspidalklappe vorgenommen. 13 von 62 (21 %) wiesen eine pathologische Trikuspidalklappenregurgitation (TR) auf. In neun von 13 Fällen trat die Trikuspidalregurgitation assoziiert mit einem Shuntvitium auf (69,2 %). Einmal lag dem Rückfluss eine Trikuspidalklappendysplasie zu Grunde. Und jeweils einmal konnten eine TOF, eine Aortenstenose und ein Heterotaxie-Syndrom nachgewiesen werden. Von den 13 Feten mit einer TR hatten zehn einen pathologischen Karyotyp (s. Abb. 14). Es lag sechs Mal eine Trisomie 21, drei Mal eine Trisomie 18 und einmal der Chromosomensatz 47 XX, +9 vor. Die anderen drei Feten mit einer TR waren euploid.

In der Gruppe der Feten ohne eine signifikante TR (n=49) fielen 35 durch eine Aneuploidie auf. In diesem Fall trat am häufigsten eine Trisomie 18 (n=14) gefolgt von einer Trisomie 21 (n=7) und einer Trisomie 13 (n=7) auf.

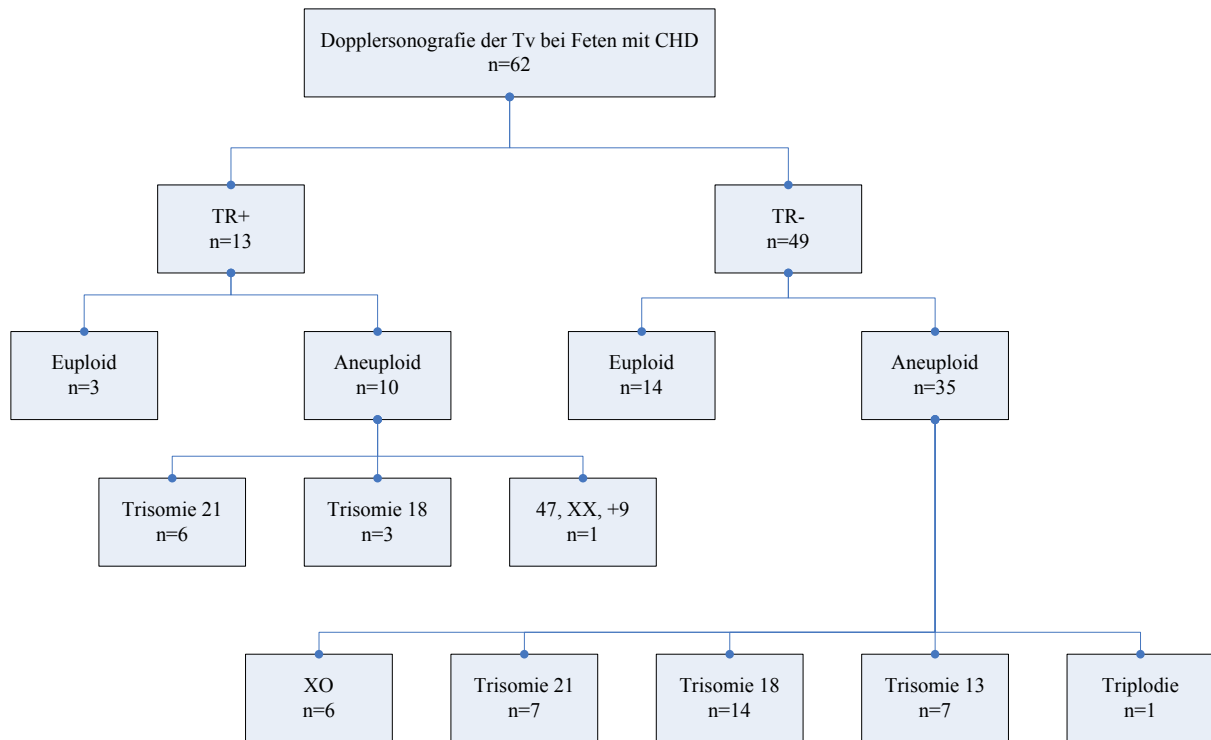


Abb. 14: Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen einer Trikuspidalregurgitation (TR) und dem Karyotyp bei Feten mit CHD im 1. Trimenon.

3.2.5 Karyotypisierung der Feten mit kongenitalem Herzfehler

3.2.5.1 Pathologischer Karyotyp

Über die gesamte Schwangerschaftsdauer wurden insgesamt 151 Chromosomenanalysen bei Feten mit kongenitalem Herzvitium durchgeführt, von denen 74 einen pathologischen Befund ergaben.

Es konnten 31 Fälle von Trisomie 18 diagnostiziert werden. 24 dieser Feten mit Trisomie 18 hatten gleichzeitig ein Shuntvitium (77,4 %). In drei Fällen zeigten sich Linksherzanomalien und in vier Fällen eine Anomalie des Ausflusstraktes, zweimal ein DORV und zweimal eine TOF. Bei den 18 Fällen von Trisomie 21 fielen 17 durch ein Shuntvitium auf (13 Mal AVSD, vier Mal VSD). Ein Fetus zeigte eine Ektopia cordis. Kombiniert mit einer Trisomie 13 konnte bei sieben von neun Feten ein Shuntvitium diagnostiziert werden, einmal in Kombination mit einem DORV. Bei jeweils einem Fetus lagen ein hypoplastisches Linksherzsyndrom und ein Vitium cordis nicht näher bezeichnet vor. Sechs der acht Feten mit einem Turner-Syndrom wiesen mit einer Aortenisthmusstenose (CoA) eine Linksherzanomalie auf (75 %).

Insgesamt hatten 16,7 % der 36 Feten mit einer Aortenisthmusstenose ein Turner-Syndrom. In jeweils einem Fall konnte ein Shuntvitium und eine Ausflusstraktanomalie

diagnostiziert werden. Jeweils zwei AVSD und ein Truncus arteriosus communis (TAC) konnten bei den drei Feten mit einem dreifachen Chromosomensatz (69, XXX) entdeckt werden. Insgesamt waren 51 aller 268 Shuntvitien mit einem der o.g. Aneuploidien assoziiert (19 %), v.a. mit einer Trisomie 18 (n=24) oder 21 (n=17). Andere kardiale Anomalien traten hingegen seltener in Kombination mit einem Vitium cordis auf, wie aus Tab. 2 hervorgeht.

Tab. 2: Häufigkeiten für das Auftreten kongenitaler Herzfehler bei unterschiedlichen Karyotypen

Karyotyp	Herzfehler			
	Shuntvitium	Linksherzanomalie	Anomalie d. Ausflusstraktes	andere
Tr. 13	7	1	0	1
Tr. 18	24	3	4	0
Tr. 21	17	0	2	2
Turner	1	6	1	1
Triploidie	2	0	1	0
gesamt	51	10	8	4

3.2.5.2 Unauffälliger Karyotyp

Von den 77 Feten mit unauffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzvitium fielen 42 durch ein Shuntvitium auf (55 %), wobei hier insbesondere ein VSD gehäuft zu finden war (n=36). Nach den Shuntvitien wurden die Ausflusstraktanomalien am häufigsten diagnostiziert (n=11). Eine TOF trat in sechs und ein DORV mit HLHS in fünf Fällen auf. Linksherzanomalien in Form von einer CoA (n=3), Aortenklappenatresie (n=2), Aortenklappenstenose (n=2) konnten insgesamt neun Mal echokardiographisch dargestellt werden. In dieser Gruppe wurden weiterhin jeweils drei Rechtsherzanomalien und kardiale Malpositionen festgestellt. Ausserdem in vier Fällen eine Ektopia cordis (5,2 %) und in fünf Fällen ein sekundärer Herzfehler.

3.2.6 Extrakardiale Anomalien bei Feten mit kongenitalem Herzfehler

Insgesamt wiesen 200 von 527 Feten neben einem Herzfehler noch eine oder mehrfache extrakardiale Anomalien auf (37,95 %).

Am häufigsten traten multiple Fehlbildungen bzw. Syndrome mit einer Anzahl von 47 auf (23,5 %). Diese wurden häufig bedingt durch chromosomale Anomalien, v.a. durch Trisomie 18, 21 und 13. Auch Syndrome wie eine Dandy Walker–Malformation oder eine Body-Stalk-Anomalie waren ursächlich für die komplexen Fehlbildungsmuster.

28 Feten zeigten Fehlbildungen an Kopf und Hals (14 %). In diese Diagnosegruppe fielen z.B. Feten mit einem Hydrocephalus, einer Corpus callosum-Agenesie oder einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKGS). 26 dieser Fehlbildungen wurden im 2. und 3. Trimenon detektiert. 19 Feten mit diesen Auffälligkeiten wiesen als kombiniertes Herzvitium einen intrakardialen Shunt (67,86 %) auf. Gefolgt von sechs Feten mit einer Anomalie des Ausflusstraktes. Sekundäre Herzfehler kamen zweimal und ein intrakardiales Rhabdomyom einmal vor. Ein Hydrops fetalis mit Pleura- bzw. Perikarderguß oder fetalem Aszites wurde v.a. im ersten Trimenon häufig gesehen (n=17).

Insgesamt kam diese extrakardiale Auffälligkeit 25 Mal vor (12,5 %). Assoziiert mit einem Hydrops fetalis waren häufig Shuntvitien (28 %) und Linksherzanomalien (24 %), wobei fünf der sechs Linksherzanomalien CoA waren. Fünf Mal wurde eine Anomalie des Ausflusstraktes festgestellt (20 %), hierbei v.a. Fallot'sche Tetralogien. Selten fielen Rechtsherzanomalien (8 %), sekundäre Herzfehler (4 %), Malpositionen des Herzens (4 %) und andere Herzfehler (12 %) auf.

Eine Fehlbildung des Urogenitaltraktes zeigte sich bei 18 Feten (9 %). Vor allem Nierendysplasien bzw. -agenesien oder multizystische Nieren wurden in dieser Gruppe diagnostiziert. Zusätzlich zu diesen Fehlbildungen konnte in sieben Fällen ein sekundärer Herzfehler in Form einer Myokardhypertrophie diagnostiziert werden (38,9 %). Fünf Shuntvitien, drei Anomalien des Ausflusstraktes sowie zwei Links- und eine Rechtsherzanomalie wurden ebenfalls in Kombination mit einer Nierenfehlbildung gefunden.

Zwölf Mal (6 %) fielen Wanddefekte wie Zwerchfellhernien oder Omphalocelen auf. Davon wiesen vier Feten ein Shuntvitium und jeweils drei eine Ektopia cordis bzw. eine Malposition des Herzens auf. Eine Anomalie des Ausflusstraktes konnte bei einem Fet festgestellt werden.

Im 3. Trimenon wurde zwölf Mal die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) gestellt, welche z.B. durch fetale Hypoxie, eine intrauterine Infektionen, eine fetale oder maternale Stoffwechselerkrankungen und fetale Fehlbildungen bzw. chromosomale Anomalien verursacht werden kann. Eine IUGR trat jeweils vier Mal in Assoziation mit einem Shuntvitium bzw. einer Linksherzanomalie auf. Letztere waren

ausschließlich Aortenisthmusstenosen. Zweimal konnte ein sekundärer Herzfehler nachgewiesen werden, einmal eine Rechtsherzanomalie und ein anderer Herzfehler.

Bei insgesamt elf Feten (5,5 %) konnte im Frühultraschall ein Nackenödem bzw. ein Hygroma colli nachgewiesen werden. Mit neun von elf Fällen (81,8 %) trat das intrakardiale Shuntvitium am häufigsten mit der o.g. extrakardialen Anomalie in Vergesellschaftung auf. Die übrigen beiden Feten zeigten eine Linksherzanomalie in Form einer CoA.

Sechs Feten zeigten Auffälligkeiten im Bereich des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt). Dazu zählten die Ösophagusatresie mit/ohne Fistelbildung, die Duodenalatresie, die Analatresie und die Hepatomegalie. Zusätzlich konnte in vier Fällen ein Shuntvitium und in jeweils einem Fall eine Rechtsherzanomalie bzw. eine Anomalie des Ausflusstraktes dargestellt werden. Kombiniert mit einem Herzvitium, in diesem Falle mit jeweils einem Shuntvitium, trat bei zwei Feten ein Neuralrohrdefekt in Form einer Spina bifida auf (1 %). Bei einem Fetus fiel während des Ultraschallscreenings im 2. Trimenon eine Thorax-Anomalie auf. Und zwar eine kleinzystisch adenomatoide Lungenmalformation mit konsekutiver Mediastinalverlagerung. Diese war kombiniert mit einer Malposition des fetalen Herzens (Dextrokardie).

Die restlichen 36/200 Feten wurden der Diagnosegruppe der „anderen“ extrakardialen Fehlbildungen zugeordnet. Zu dieser Diagnose gehörten Auffälligkeiten wie ein Oligo- bzw. Polyhydramnion, eine singuläre Nabelschnurarterie (SUA) oder eine diabetische Fetopathie.

Zusammenfassend konnte 55 Mal die Kombination aus einem Shuntvitium und einer extrakardialen Anomalie diagnostiziert werden (27,5 %). In 18/200 Fällen entdeckte man eine Anomalie des Ausflusstraktes, in 14 Fällen eine Linksherzanomalie, hier v.a. CoA.

Ein sekundärer Herzfehler in Assoziation mit einer extrakardialen Fehlbildung trat zwölf Mal auf (6 %). Jeweils fünf Mal konnten zusätzlich zu einer Malposition des fetalen Herzens bzw. zu einer Rechtsherzanomalie, extrakardiale Anomalien festgestellt werden.

3.2.7 Nackentransparenz, Karyotyp und Ductus venosus-Blutfluss bei Feten mit kongenitalem Herzfehler im 1. Trimenon

Insgesamt wurden bei 38 von 78 Feten mit kardialen Auffälligkeiten im 1. Trimenon die drei Parameter Nackentransparenz, Karyotyp und Ductus venosus-Blutfluss in der Datenbank erfasst und konnten zur Auswertung kommen (s. Tab. 9 im Anhang).

Von den vier Feten mit einer Trisomie 13 fielen drei mit einer erhöhten NT auf. Das Minimum der NT betrug 1,4 mm, das Maximum 5,7 mm. Zwei der vier Feten wiesen einen reversen Blutfluss im DV auf, die anderen beiden hatten einen unauffälligen Dopplerbefund (positiver Blutfluss). Fetus Nr. 1 mit einer unauffälligen NT von 1,4 mm zeigte einen reverse flow im DV in Kombination mit einem VSD. In zwei Fällen (Nr. 2 und 3) trat jeweils ein AVSD zusammen mit einer NT im Bereich von 5,5-5,7 mm auf. Der DV Doppler war hierbei nur in Fall Nr. 3 pathologisch (reverse flow). Bei Fetus Nr. 4 wurde ein Vitium cordis (Missverhältnis zwischen linken und rechten Herzanteilen) bei einer NT von 2,6 mm und einem unauffälligen Doppler diagnostiziert.

13 von 38 Feten mit einer nachgewiesenen Trisomie 18 zeigten eine erhöhte NT mit einem Durchschnitt von 6,7 mm (3-9,6 mm), sowie einen pathologischen Dopplerbefund. Zwölf hatten einen reverse flow, ein Fetus einen zero flow im DV. Bei sechs Feten trat neben der erhöhten NT (im Durchschnitt 5,14 mm) ein AVSD auf. Fünf von ihnen wiesen einen reversen, einer einen zero flow im DV auf. Ein VSD wurde in drei Fällen in Kombination mit einer erhöhten NT und einem pathologischen Dopplerbefund diagnostiziert. Bei zwei Feten konnte eine Linksherzanomalie in Form einer Aortenstenose gemeinsam mit einer pathologischen NT- bzw. Dopplerwerten nachgewiesen werden, bei einem weiteren eine TOF. In einem Fall zeigte ein Fetus bei einer NT von 5,3 mm und einem reverse flow im DV, eine Rechtsherzanomalie (Pulmonalstenose).

Zusammenfassend ließ sich bei neun von zwölf Feten mit Trisomie 18 ein Shuntvitium in Assoziation mit einer durchschnittlich erhöhten NT von 6,32 mm und einem Rückwärts- bzw. einem Nullfluss im DV darstellen.

Eine Trisomie 21 wurde bei elf von 38 Feten festgestellt. Von diesen wiesen zehn eine erhöhte NT und sieben einen pathologischen Blutfluss im DV auf. Sechs von sieben zeigten einen reversen, einer von sieben einen zero flow. Im Durchschnitt lag die NT bei 4,85 mm (1,5-10 mm). In allen elf Fällen von Trisomie 21 wurde ein Shuntvitium als kardiale Anomalie diagnostiziert. Acht Mal in Form eines AVSD und drei Mal eines VSD. Der einzige Fetus mit einer unauffälligen NT von 1,5 mm und einem VSD als Vitium cordis, hatte auch beim Doppler des DV keine pathologischen Werte aufzuweisen (positiver Blutfluss).

Ein positiver Blutfluss im DV war in drei Fällen darstellbar. Diese Feten hatten bei einer NT von 5,4-7 mm jeweils ein Shuntvitium. Ein Turner-Syndrom kam bei drei von den 38 ausgewerteten Feten vor. Alle drei zeigten eine erhöhte NT (6,9 – 8,4 mm), zwei von drei einen reversen Blutfluss im DV.

Fetus Nr. 29 wies bei einer NT von 6,9 mm, neben einem reversen Blutfluss, einen AVSD auf. Eine CoA in Kombination mit einer NT von 8,4 mm und einem positiven Blutfluss im DV hatte Fet Nr. 30 aufzuweisen. Einen reverse flow bei einer NT von 7,6 mm und einem univentrikulären Herzen wurde bei Fetus Nr. 31 diagnostiziert. Der einzige Fetus mit einer Triploidie wies bei einer NT von 12,6 mm und einem reversen Fluss im DV einen AVSD auf.

Nach einer Karyotypisierung konnte bei sechs von 38 untersuchten Feten ein unauffälliger Chromosomensatz festgestellt werden. Jeweils drei von ihnen zeigten einen pathologischen reversen Blutfluss im DV bzw. einen normalen positiven Blutfluss. Die mittlere NT betrug 5,1 mm. Bei Fetus Nr. 33 ließ sich neben einem positiven DV-Fluss und einer NT von 2,3 mm, eine CoA in Kombination mit einem HLHS und einem AVSD nachweisen. Bei einer NT von 1,7 mm und einem normalen Dopplerbefund hatte Fet Nr. 34 eine Aortenstenose mit einem VSD aufzuweisen. Die Feten Nr. 35 und 37 hatten beide jeweils einen AVSD als kardiale Anomalie, eine pathologisch erhöhte NT (11 bzw. 6,8 mm) sowie einen reverse flow im DV. Bei Fetus Nr. 36 wurde ein reverser Blutfluss und eine NT von 4,5 mm in Kombination mit einem VSD diagnostiziert. Einen VSD wies auch Fetus Nr. 38 auf. Bei einer NT von 4,2 mm fiel am Herzen ein VSD auf.

Zusammengefasst konnte bei 29 der 38 Feten mit Chromosomenanalyse, NT-Messung und erfolgter Doppleruntersuchung des DV ein Shuntvitium diagnostiziert werden (73,7 %). Davon hatten 26 eine erhöhte NT (93 %), im Mittel von 5,3 mm. Das Minimum betrug 1,5 mm, das Maximum 12,6 mm.

In sechs von 28 Fällen eines Shuntvitiums wurde ein unauffälliger Dopplerbefund erhoben. Fünf von den Feten hatten aber eine erhöhte NT. Einen reversen Blutfluss konnte man in 19/29 Fällen nachweisen (65,5 %). In nur einem Fall war dabei die NT im Normbereich <2,5 mm. Zwei Feten wiesen einen Nullfluss im DV auf. Beide zeigten pathologische NT-Werte.

Von den 29 diagnostizierten Feten mit Shuntvitien hatten 25 eine chromosomale Anomalie. In elf Fällen stellte man eine Trisomie 21, in neun Fällen eine Trisomie 18, in einem Fall eine Triploidie und in drei Fällen eine Trisomie 13 fest. Ein Fetus hatte ein Turner-Syndrom. Vier von den 29 Feten waren chromosomal unauffällig, hatten aber zu 75 % einen reversen Blutfluss im DV und eine mittlere NT von 6,62 mm.

Eine Übersicht über den Zusammenhang zwischen der NT und unterschiedlichen chromosomalen Anomalien bietet Abb. 15.

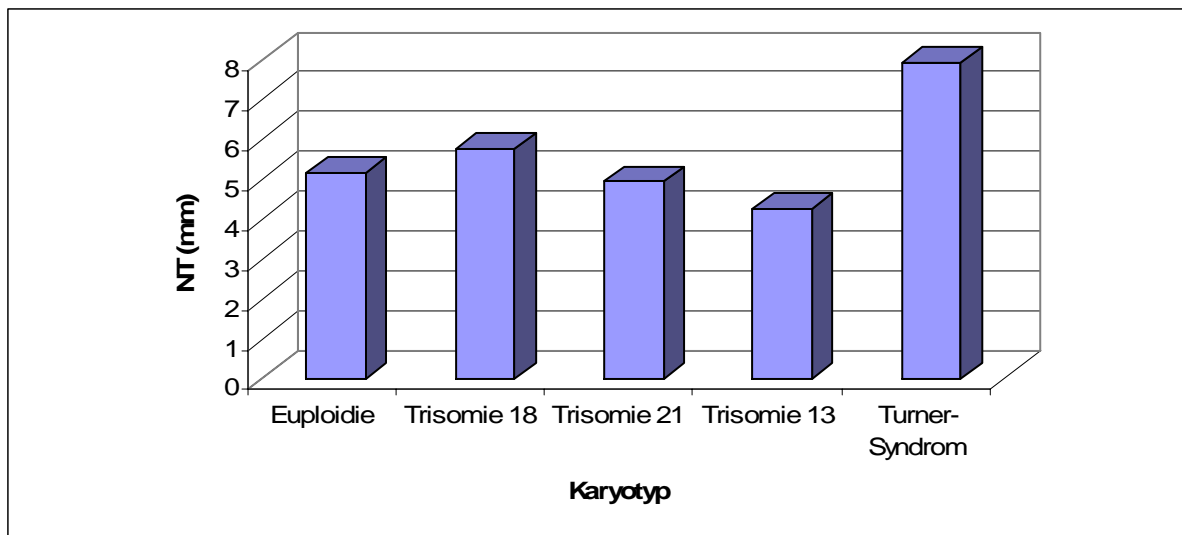


Abb. 15: Mittelwerte der fetalen Nackentransparenz bei unterschiedlichen Karyotypen

3.2.8 Karyotyp und extrakardiale Anomalien bei Feten mit kongenitalem Herzfehler im 1. Trimenon

Im 1. Schwangerschafts-Trimester wurden bei 48 von 78 Feten mit kardialer Anomalie ein pathologischer Karyotyp und eine extrakardiale Anomalie diagnostiziert.

Von diesen hatten 19 Feten eine Trisomie 18. Insgesamt zeigten zehn als zusätzliche Anomalie einen Hydrops fetalis, in zwei Fällen kombiniert mit einem Wanddefekt (Omphalocele). Zwei Feten fielen durch eine Omphalocele und ein Nackenödem auf. Ein Hygroma colli bzw. ein Nackenödem war bei weiteren zwei Trisomie 18-Feten zu finden. Eine Anomalie des Urogenitaltraktes in Form einer Megacystis ließ sich in einem Fall nachweisen. In die Gruppe der multiplen extrakardialen Fehlbildungen fielen vier Feten. In drei Fällen gab es keine näheren Angaben zu den Anomalien, in einem Fall lag eine erhöhte NT in Kombination mit einem strawberry sign (einer Erdbeerform des Schädels) und einer Zwerchfellhernie mit einer daraus resultierenden Dextroposition des Herzens.

In 13 Fällen konnte eine Trisomie 21 im 1. Trimenon festgestellt werden. Von diesen 13 Feten wiesen zehn ein Hygroma colli bzw. ein dorsonuchales Ödem auf. Ein Fet hatte einen Hydrops fetalis. Multiple extrakardiale Anomalien konnten bei zwei Feten gefunden werden. Einer zeigte eine singuläre Nabelschnurarterie zusammen mit einer fixierten Handstellung. Im zweiten. Fall wurde eine Thorakoschisis in Kombination mit einer Exencephalie diagnostiziert.

Zusätzlich zu einer Monosomie X (Turner-Syndrom) trat in drei von sieben Fällen ein Hygroma colli bzw. ein dorsonuchales Ödem auf. Die anderen vier Feten fielen durch einen Hydrops fetalis auf.

Eine Trisomie 13 kam bei sechs von 39 Feten vor. Drei hatten ein dorsonuchales Ödem. In einem Fall wurde eine Anomalie im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert, und zwar eine Holoprosencephalie und eine beidseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Zwei multiple extrakardiale Fehlbildungen fielen in der frühen Ultraschalluntersuchung auf. Dies war zum einen eine Holoprosencephalie mit schwersten Gesichtsmalformationen, einer Omphalocele und einer Hexadaktylie. Zum anderen eine Holoprosencephalie mit facialem Mittelliniendefekt und Hexadaktylie.

Ein Fet mit einer Triploidie wies einen schweren Neuralrohrdefekt in Form einer Anencephalie und einer Spina bifida auf. In einem weiteren Fall von Triploidie fiel ein flaches Profil und eine Mikrognathie auf. Bei einem Fetus wurden die Anomalien als multipel beschrieben.

Fasst man alle 48 extrakardialen Fehlbildungen zusammen, war am häufigsten ein Hygroma colli bzw. ein dorsonuchales Ödem in Assoziation mit einer chromosomalen Anomalie zu finden (n=19, 39,6 %). Gefolgt von einem Hydrops fetalis (n=14, 29,2 %) und multiplen Fehlbildungen (n=9, 18,8 %). Seltener waren Wanddefekte (n=4), isolierte Kopf-Hals-Anomalien (n=2), Fehlbildungen des Urogenitaltraktes (n=1) und Neuralrohrdefekte (n=1)

Zum Vergleich wiesen fünf der 17 Feten mit nachgewiesenem unauffälligem Chromosomensatz keine weiteren als die kardialen Anomalien auf (29,4 %). Bei jeweils drei Feten wurde ein Hydrops fetalis bzw. ein Hygroma colli/ dorsonuchales Ödem diagnostiziert. Drei Mal konnte eine multiple Anomalie bei Feten ohne chromosomale Abberation festgestellt werden. In einem Fall lag ein dorsonuchales Ödem und eine Omphalocele vor, in einem anderen Fall ein Heterotaxie-Syndrom. In diese Diagnosegruppe fiel auch ein Fet mit einer Body-Stalk-Anomalie. Zwei Feten hatten einen Bauchwanddefekt und in einem Fall lag ein Oligohydramnion vor.

3.2.9 Outcome der Feten mit pränatal diagnostiziertem Herzfehler

Von den 527 Feten mit pränatal diagnostiziertem Herzfehler, bei denen in 504 Fällen ein Ausgang der Schwangerschaft in der Datenbank festgehalten wurde, konnten 350 lebend geboren werden (69 %). Von diesen 350 Neugeborenen verstarben 52 postpartal. 134 der 504 Schwangerschaften wurden vorzeitig aus medizinischer Indikation abgebrochen (26,6 %). Davon 62 im 1., 66 im 2. und 6 im 3. Trimenon. In 20 von 504 Fällen (4 %) trat ein intrauteriner Fruchttod auf (IUFT). Acht Feten verstarben im 1. Schwangerschaftsdrittel, und jeweils sechs im 2. und 3. Trimenon.

3.3 Kinder mit kongenitalem Herzfehler und postnataler Diagnosestellung

3.3.1 Spektrum und Häufigkeit der diagnostizierten Herzfehler

Im Zeitraum von Januar 1993 bis Juni 2006 wurden bei insgesamt 95 von 622 Feten kardiale Anomalien erstmals postnatal durch einen Pädiater (n=91) oder durch einen Pathologen nach Schwangerschaftsabbruch (n=4) diagnostiziert.

Es konnten bei allen 95 Feten strukturelle Anomalien des Herzens festgestellt werden. Wie in Abb. 16 dargestellt, traten davon mit einer Anzahl von 66 Fällen am häufigsten intrakardiale Shuntvitien auf (69,5 %). Gefolgt von Rechtsherzanomalien (n=10) und Linksherzanomalien (n=7).

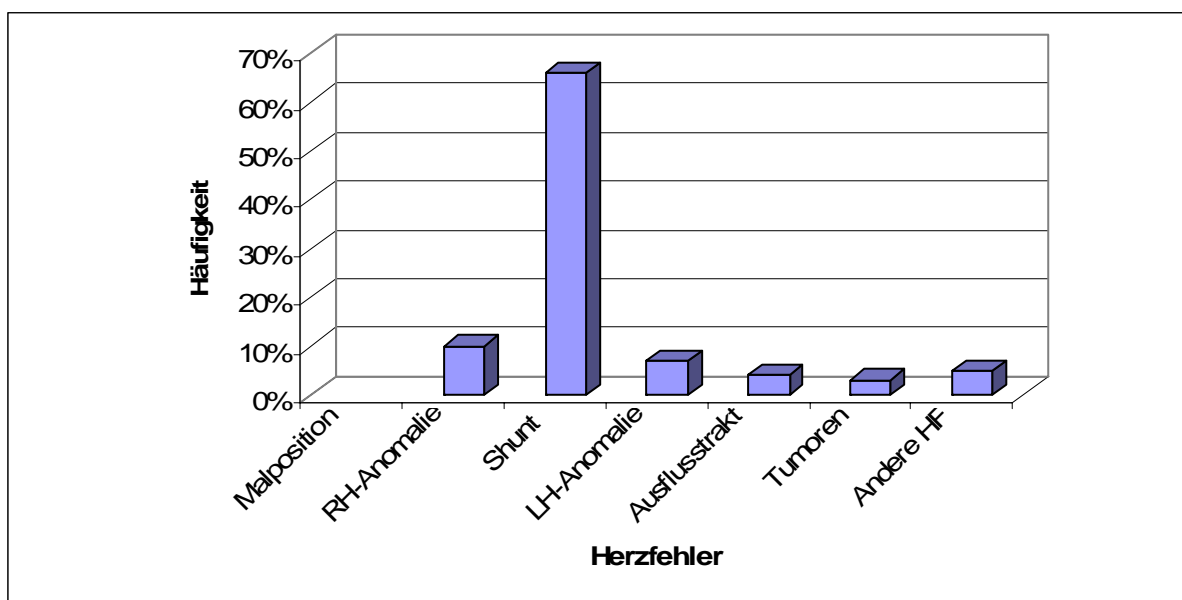


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung postpartal diagnostizierter Herzfehler

Anomalien des Ausflusstraktes wurden postnatal vier Mal diagnostiziert und intrakardiale Tumore drei Mal. Fünf Anomalien wurden in die Diagnosegruppe der „anderen Herzfehler“ eingeordnet.

3.3.2 Strukturelle Herzfehler

3.3.2.1 Intrakardiale Shuntvitien

Insgesamt konnte ein Shuntvitium in 66 Fällen postnatal detektiert werden. Unter diesen befanden sich 35 isoliert auftretende VSD (53 %), 25 ASD (37,9 %) und einmal AVSD. In

fünf Fällen trat eine Kombination aus einem VSD und einem ASD auf, in einem Fall davon fiel zusätzlich noch eine Aortenisthmusstenose auf.

3.3.2.2 Linksherzanomalien

Postnatal wurde bei sieben Kindern eine Fehlbildung des linken Herzens festgestellt. Dies waren in sechs Fällen Aortenisthmusstenosen, davon einmal in Kombination mit einer totalen Lungenvenenfehleimündung und einer Lungenhypoplasie bzw. -aplasie. Bei vier Neugeborenen trat die CoA in Assoziation mit einem Shuntvitium auf, in einem Fall isoliert als Linksherzanomalie. Ein Kind kam mit einer Aortenstenose und einer bikuspiden Aortenklappe zur Welt.

Von den sechs diagnostizierten Aortenisthmusstenosen konnten zwei nur durch eine Obduktion festgestellt werden. In einem Fall nach der Beendigung einer Schwangerschaft, in einem anderen Fall nach dem Tod des Neugeborenen am ersten Lebenstag. In zwei von vier Fällen folgte die Diagnose einer CoA am ersten Lebenstag durch einen Pädiater. Bei einem Neugeborenen fiel die Fehlbildung drei Wochen postpartum auf, bei einem weiteren drei Monate nach der Geburt.

3.3.2.3 Anomalien des Ausflusstraktes

Insgesamt ließen sich vier Anomalien aus dieser Gruppe erstmals nach der Geburt nachweisen. Einmal konnte postnatal ein DORV in Kombination mit einem VSD diagnostiziert werden, zwei Mal eine Fallot'sche Tetralogie. Die Feten mit der postnatal diagnostizierten TOF wurden in der 20+3, bzw. der 34+5 SSW sonographisch untersucht. Es bestand zu diesen Zeitpunkten kein Anhalt für ein Vitium cordis. In einem Fall entdeckte man einen Truncus arteriosus communis (TAC) mit einem Shuntvitium.

3.3.2.4 Rechtsherzanomalien

Unter den insgesamt zehn aufgetretenen Fehlbildungen befanden sich ausnahmslos Pulmonalstenosen. Bei fünf von zehn Feten trat die Pulmonalstenose isoliert auf. In vier Fällen gemeinsam mit einem ASD und in einem Fall in Kombination mit einem ASD, einer milden Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Von den zehn Feten wurde einer im 1. Trimenon untersucht, sechs im 2. und drei im 3. Trimenon. Die Echokardiographien ließen zu diesen Zeitpunkten nicht auf einen

Herzfehler schließen. Unter den zehn Stenosen der Pulmonalklappe befanden sich vier milde Pulmonalstenosen und sechs mit unbekannter Ausprägung.

3.3.2.5 Intrakardiale Tumoren

Postnatal wurde bei drei Neugeborenen jeweils ein Rhabdomyom diagnostiziert. In zwei Fällen kombiniert mit supraventrikulären Extrasystolen, in einem Fall mit Verdacht auf eine tuberöse Hirnsklerose. Alle drei Feten wurden zwischen der 29. und 38. SSW echokardiographisch untersucht ohne einen Anhalt auf einen intrakardialen Tumor.

3.3.2.6 Andere Herzfehler

Von den fünf Fällen in dieser Gruppe, hatten drei eine totale Lungenvenenfehleitmündung (TAPVC) und jeweils einer eine Kardiomyopathie bzw. ein komplexes Herzvitium, das mit weiteren extrakardialen Fehlbildungen assoziiert war.

3.3.3 Zusätzlich postpartal diagnostizierte Herzfehler

In 14 von den oben aufgeführten 527 Fällen mit primär pränataler Diagnosestellung ergab die neonatale Untersuchung durch einen Pädiater bzw. durch einen Pathologen nach TOP oder IUFT weitere kardiale Auffälligkeiten (s.Tab. 3).

Im ersten Fall fiel bei bekanntem DORV und einem VSD postnatal ergänzend eine TGA auf. Zusätzlich zu einem VSD, konnte bei Kind Nr. 2 ein DORV festgestellt werden. Bei Fall 3 bestand sonographisch der Verdacht auf eine subvalvuläre Aortenstenose. Die Kinderkardiologen diagnostizierten zusätzlich einen DORV mit einem VSD. Fall Nr. 4 wies postnatal eine kritische Pulmonalstenose zusätzlich zu dem bekannten VSD auf. In drei Fällen (5, 8, 12) konnte postpartal zusätzlich ein Shuntvitium nachgewiesen werden. Einmal ein ASD und in zwei Fällen ein VSD. Pränatal waren bei Kind Nr. 5 eine TGA und eine LPSCV aufgefallen. Zusätzlich zu einer bekannten Trikuspidalatresie mit einem VSD, wies Neugeborenes Nr. 6 eine CoA und einen hypoplastischen rechten Ventrikel auf. In Fall 7 wurde der V.a. ein Vitium cordis bei einem im Verhältnis kleinerem linken Ventrikel geäußert. Postnatal wurde ein eine CoA und ein VSD entdeckt. Durch eine Kardiomegalie und eine Trikuspidalinsuffizienz fiel Kind Nr. 9 pränatal auf.

Nach der Geburt diagnostizierten die Pädiater noch eine CoA und einen ASD. Bei einem bekannten hypoplastischen Rechtsherz entdeckte man postpartal eine Trikuspidal-

klappenstenose (Fall Nr. 10). In Fall Nr. 11 konnte postnatal ein intrakardiales Rhabdomyom bei bekanntem VSD nachgewiesen werden. Der pränatale Verdacht auf einen schweren kongenitalen Herzfehler (AVSD, DORV, HLHS) wurde in Fall Nr. 13 mit der zusätzlichen Diagnose einer PS und eines Heterotaxie-Syndroms bestätigt. Eine Aortenisthmusstenose konnte in Fall Nr. 14, bei einem vordiagnostiziertem ASD und einer singulären Nabelschnurarterie postnatal nachgewiesen werden.

Tab. 3: Zusätzliche postnatal diagnostizierte kardiale Anomalien zu bereits pränatal erfassten kongenitalen Herzfehlern

Fall Nr.	Pränatal diagnostiziert	Zusätzlich postnatal diagnostiziert
1	DORV, VSD	TGA
2	VSD	DORV
3	Subvalvuläre AS	DORV, VSD
4	VSD	Kritische PS
5	TGA, LPSCV	VSD
6	Tv-Atresie, VSD	CoA, HRH
7	V.a. Vitium cordis	VSD, CoA
8	VSD	ASD
9	Kardiomegalie, TI	CoA, ASD
10	HRH	Tv-Stenose
11	VSD	Rhabdomyom
12	CoA	VSD
13	AVSD, DORV, HLHS	PS, Heterotaxie
14	ASD, SUA	CoA

3.3.4 Outcome der Feten mit postnatal diagnostiziertem Herzfehler

Fünf der 91 Lebendgeborenen mit postnatal diagnostiziertem Herzfehler verstarben innerhalb des ersten Lebensjahres (5,5 %). In einem Fall lag eine totale Lungenvenenfehleitmündung (TAPVC) vor, die operativ korrigiert wurde. In einem anderen Fall trat der Exitus letalis bei einem DORV, einem VSD und zunehmender Kardiomegalie auf. Eine Omphalocele kam bei einem Kind in Kombination mit einem Herzfehler (VSD) vor. Ein Neugeborenes verstarb an einer Kardiomyopathie und einer Leberzirrhose, ein weiteres an

einer CoA mit VSD. Ein Kind erlag einer TAPVC mit CoA, Lungenaplasie links und Lungenhypoplasie rechtsseitig.

3.4 Häufigkeitsverteilung kongenitaler Herzfehler im Gesamtkollektiv

Wie in Tab. 4 dargestellt, konnten alle 18 Malpositionen des fetalen Herzens pränatal nachgewiesen werden. Von den insgesamt 49 Rechtsherzanomalien detektierte man 79,6 % (n=39) pränatal und 20,4 % (n=10) postnatal. Unter den zehn Rechtsherzfehlern, die postnatal auffielen, befanden sich ausschließlich Pulmonalstenosen. 268 der 334 diagnostizierten Shuntvitien konnten pränatal per fetaler Echokardiographie visualisiert werden (80,2 %). 19,8 % (n=66) konnten erst postnatal entdeckt werden. Das Verhältnis von prä- zu postnatal diagnostizierten Linksherzanomalien lag bei 83 zu sieben, bzw. 92,2 % zu 7,8 %. Die sieben postnatal entdeckten Anomalien setzten sich aus sechs Aortenisthmusstenosen und einer Aortenstenose zusammen.

Tab. 4: Häufigkeiten prä- und postnatal diagnostizierter kongenitaler Herzfehler im Vergleich

Kongenitaler Herzfehler	Zeitpunkt der Diagnosestellung			
	Pränatal	Anteil (%)	Postnatal	Anteil (%)
Malposition d. Herzens	18	100	0	0
Rechtsherzanomalie	39	79,6	10	20,4
Intrakardiales Shuntvitium	268	80,2	66	19,8
Linksherzanomalie	83	92,2	7	7,8
Anomalie d. Ausflusstraktes	60	93,8	4	6,2
Intrakardiale Tumoren	7	70	3	30
Sekundäre Herzfehler	25	100	0	0
Andere	27	84,4	5	15,6
Gesamt	527	84,7	95	15,3

Von den 64 Ausflusstraktanomalien diagnostizierte man 60 (93,8 %) pränatal und vier (6,2 %) postnatal. Unter den vier postnatal diagnostizierten Fehlbildungen des Ausflusstraktes befanden sich ein DORV, zwei Fallot'sche Tetralogien und ein Truncus arteriosus communis. In der Gruppe der intrakardialen Tumoren (n=10), fielen sieben prä- und drei postnatal auf. Alle sekundären Herzerkrankungen wurden pränatal diagnostiziert.

3.5 Diagnostische Aussagekraft des Ersttrimester-Screenings in Bezug auf kongenitale Herzfehler

3.5.1 Frühe fetale Echokardiographie

Unter den 3521 Schwangeren, die eine frühe fetale Untersuchung des Herzens erhalten haben, konnten 78 Herzfehler im 1., zusätzlich 14 im 2. und fünf im 3. Trimenon diagnostiziert werden. Sieben kardiale Anomalien wurden erst postpartal erkannt. Bei einem Neugeborenen wurde pränatal die falsch-positive Diagnose eines VSD gestellt. Bestimmte man aus diesen gewonnenen Ergebnissen statistisch die Effektivität der frühen fetalen Echokardiographie nur für das 1. Trimester, so ergab sich eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 100 %. Der positive und der negative prädiktive Wert für diese Untersuchung lagen jeweils bei 99 %.

In Bezug auf die komplette Pränatalperiode der 3521 Schwangerschaften konnte insgesamt eine pränatale Detektionsrate von 93,3 % erreicht werden. 97 Herzfehler wurden prä-, sieben postpartal erkannt. Die Sensitivität für die pränatale Diagnostik bezogen auf alle Trimester betrug 93 %, die Spezifität 100 %. Der ppV ergab 99 % und der npV 100 %.

3.5.2 Fetale Echokardiographie

Insgesamt konnten aus einer Population von 22540 Einlingsschwangerschaften 527 Herzfehler pränatal und 95 postnatal diagnostiziert werden. Bei neun von 21905 herzgesunden Feten wurde pränatal eine falsch positive Diagnose bezüglich eines Herzfehlers gestellt (0,04 %).

Verwendete man die fetale Echokardiographie als einzigen diagnostischen Test, um einen kongenitalen Herzfehler pränatal zu detektieren, hatte man in diesem Studienkollektiv eine Wahrscheinlichkeit von 83 % für einen pathologischen Echokardiographie-Befund, wenn ein kongenitaler Herzfehler bestand (=Sensitivität).

In 99 % der als unauffällig eingestuften Untersuchungsergebnisse konnte man ein angeborenes Herzvitium ausschließen (=Spezifität). Der positive prädiktive Wert (ppV) dieses diagnostischen Testverfahrens betrug 98 % und der negative prädiktive Wert (npV) 99 %.

3.5.3 Fetale Echokardiographie und Nackentransparenzmessung zwischen der 11+0 und 13+6 SSW

Benutzte man die 95. Perzentile der gemessenen Nackentransparenz als cut-off point bei Screening-Untersuchungen für angeborene Herzfehler, dann lagen bei den Feten mit kongenitalem Herzfehler 61 von 71 über diesem Punkt. Von den Feten ohne auffälligen kardialen Befund befanden sich 351 von 3306 über der 95. Perzentile (10,6 %). Auf dieses Kollektiv bezogen, konnte eine Sensitivität dieses Screeningverfahrens von 86 % und eine Spezifität von 89 % erreicht werden. Der ppV war 14 %, der npV 100 %.

3.5.4 Fetale Echokardiographie und Karyotypisierung

Von den 142 Feten mit einer sonographisch nachgewiesenen kardialen Fehlbildung, die karyotypisiert wurden, wiesen 65 einen pathologischen Karyotyp auf. Bei 97 von den 1311 Feten ohne Hinweis auf ein Vitium, lag eine Aneuploidie vor (7,4 %). Setzte man den Karyotyp eines Feten neben der Echokardiographie in dieser Population als Diagnosekriterium für einen angeborenen Herzfehler ein, dann ergab sich für die Karyotypisierung eine Sensitivität von 46 % und eine Spezifität von 93 %.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Fet einen Herzfehler hatte, wenn der Karyotyp pathologisch war betrug 40 % (=ppV) und die Wahrscheinlichkeit, bei einem unauffälligen Karyotyp kein Herzvitium zu diagnostizieren 94 % (=npV).

3.5.5 Fetale Echokardiographie und Ductus venosus-Blutfluss

In 34 von 45 Fällen wurde bei kardial auffälligen Feten ein pathologischer Blutfluss im Ductus venosus festgestellt. Ein reverser Fluss kam 32, ein Nullfluss zweimal vor. Insgesamt wiesen 265 der 5310 herzgesunden Feten einen auffälligen Blutfluss auf. In 218 Fällen war dies ein reverser, in 47 Fällen ein Nullfluss. Diese Ergebnisse ergaben eine Sensitivität für die Untersuchung des DV in Kombination mit der Echokardiographie zur Diagnose von Herzfehlern von 76 % und eine Spezifität von 95 %. Der ppV lag bei 13 %, der npV bei 99 %.

3.5.6 Fetale Echokardiographie und Trikuspidalregurgitation

13 von 75 Feten mit kardialer Anomalie zeigten in der farbdopplercodierten Echokardiographie eine Trikuspidalregurgitation (17,3 %), von den 21803 Feten ohne

Herzfehler 173 (0,8 %). Für dieses Merkmal ergab sich eine Sensitivität von 17 % und eine Spezifität von 99 %. Der ppV lag bei 7 %, der npV bei 100 %.

3.5.7 Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung und DV-Blutfluss

In 2423 von 22540 Fällen wurden die drei Messparameter Echokardiographie, NT und DV-Blutfluss erhoben. Von den 33 Feten mit kardialen Anomalien zeigten 30 pathologische Werte bei allen drei Untersuchungsmethoden. Drei wiesen trotz Herzfehler keine erhöhte NT bzw. einen pathologischen Fluss im DV auf. 62 der Feten mit unauffälligem Echokardiographiebefund hatten pathologische Ergebnisse in der Messung der NT und des DV. Bei den restlichen 2328 Feten waren die o.g. Parameter normwertig. Aus diesen Untersuchungsergebnissen resultierte eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 97 %. Der ppV betrug 33 %, der npV 100 %.

3.5.8 Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung und Karyotyp

Bei 534 von 22540 Feten wurde neben einer Echokardiographie, eine NT-Messung sowie eine Karyotypisierung durchgeführt (2,4 %). In 444 Fällen ergaben die NT-Messung und die Karyotypisierung keine Auffälligkeiten. 439 der Feten waren herzgesund. 91 Mal diagnostizierte man eine vergrößerte NT in Kombination mit einer Aneuploidie. 28 von diesen Feten wiesen einen kongenitalen Herzfehler auf, 63 waren kardial unauffällig. Aus diesen Daten ergaben sich folgende Werte: Sensitivität 88 %, Spezifität 87 %, ppV 31 %, npV 99 %.

3.5.9 Fetale Echokardiographie, Nackentransparenzmessung, Karyotyp und DV-Blutfluss

Eine Kombination aus Echokardiographie, NT-Messung, Karyotypisierung und DV-Blutfluss-Bestimmung wurde bei 226 von 22540 Feten verwirklicht. 21 von 24 Feten mit auffälligem Echokardiographiebefund wiesen auch in allen anderen Messungen pathologische Werte auf. Im Gegensatz dazu, konnten bei 177 der 202 Feten ohne Herzfehler auch alle weiteren Parameter als unauffällig bewertet werden.

Fasste man diese Daten zusammen, resultierte für eine Kombination aus den vier o.g. Diagnoseverfahren eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 88 %, ein ppV von 46 % und ein npV von 98 %.

In Tab. 5 ist eine Zusammenfassung der Zuverlässigkeiten verschiedener diagnostischer Verfahren zur Detektion kongenitaler Herzfehler dargestellt.

Tab. 5: Übersichtstabelle zur Diagnoseempfindlichkeit verschiedener diagnostischer Verfahren zur pränatalen Detektion kongenitaler Herzfehler

Diagnostik	Sensitivität	Spezifität	ppV	npV
Frühes Echo	0,75	1	0,99	0,99
Echo	0,83	0,99	0,98	0,99
Echo + NT	0,86	0,89	0,14	1
Echo + KT	0,46	0,93	0,4	0,94
Echo + DV	0,76	0,95	0,13	0,99
Echo + TR	0,17	0,99	0,07	1
Echo + NT + KT	0,88	0,87	0,31	0,99
Echo + NT + DV	0,91	0,97	0,33	1
Echo + NT + KT + DV	0,88	0,88	0,46	0,98

4 Diskussion

4.1 Spektrum, Häufigkeit und Diagnosezeitpunkt kongenitaler Herzfehler

Die Organogenese des embryonalen Herzens ist in der 10. SSW beendet. Aufgrund der großen Fortschritte in der Entwicklung hochauflösender Ultraschallgeräte können die meisten kongenitalen Herzfehler heutzutage durch eine gezielte und detaillierte Ultraschalluntersuchung zwischen dem Ende des 1. Trimesters und der Mitte der Schwangerschaft diagnostiziert werden (Achiron et al., 1994a,b; Yagel et al., 1997; Carvalho et al., 1998; Zosmer et al., 1999; Gembruch et al., 2000; Haak et al., 2002b; Huggon et al., 2002; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006a,b; Becker und Wegner, 2006; Marques Carvalho et al., 2007). In der neueren Literatur werden pränatale Detektionsraten von 57 bis 87 % zwischen der 11. SSW und der Geburt angegeben (Yagel et al., 1997; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006b; Tegnander et al., 2006).

Trotzdem scheint es bestimmte Fehlbildungen zu geben, die sich dieser genauen Untersuchung entziehen und unentdeckt bleiben, obwohl die Echokardiographie durch erfahrene Untersucher durchgeführt wurde. Unterschiede der Ventrikeldurchmesser, Differenzen in der Größe der großen Gefäße und kleine Ventrikelseptumdefekte werden häufig erst zu einem späteren Schwangerschaftszeitpunkt entdeckt. Ein zu einem bestimmten Zeitpunkt während der Schwangerschaft als unauffällig begutachtetes Herz muss also nicht zwangsläufig unauffällig sein bzw. bleiben. Einige kongenitale Herzfehler entwickeln sich scheinbar erst in-utero oder zeigen sich durch sekundäre strukturelle Veränderungen mit zunehmendem Gestationsalter. Somit können sie z.T. erst nach der Geburt diagnostiziert werden. Beispiele hierfür sind das hypoplastische Linksherzsyndrom, die Aortenisthmusstenose, die Endokardfibroelastose, die (milde) Pulmonalstenose, die Fallot'sche Tetralogie und intrakardiale Tumore (Gembruch et al., 1993; Yagel et al., 1997; Comas Gabriel et al., 2002; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006b; Tegnander et al., 2006).

Die pränatal am häufigsten übersehene Läsion ist der Ventrikelseptumdefekt, bedingt durch eine limitierte Ultraschallaufklärung bei oft sehr kleinen Läsionen (Yagel et al., 1997; Carvalho et al., 1998; Simpson et al., 2000; Comas Gabriel et al., 2002). Diese Aussage

bestätigt auch der Vergleich von postpartal entdeckten Herzfehlern in der Baltimore-Washington-Infant-Studie (1981-1989) mit pränatal diagnostizierten Anomalien verschiedener Arbeitsgruppen (s.Tab. 6). Die Tatsache, dass sich ventrikuläre Septumdefekte während oder kurz nach der Schwangerschaft spontan verschließen können, lässt eine höhere Rate an übersehenen Defekten vermuten.

Ein weiteres Beispiel für die Progression einer Anomalie in-utero ist die Pulmonalstenose (PS). So kann eine milde PS mit zunehmendem Gestationsalter in eine kritische Form mit einem hypoplastischen Rechtsherzsyndrom übergehen, obwohl die frühe Echokardiographie keine Auffälligkeiten zeigte (Allan et al., 1989; Carvalho et al., 2004). Auch kardiale Rhabdomyome sind Beispiele für die Entwicklung eines Herzfehlers während der Schwangerschaft bzw. bis in die Kindheit hinein mit der Schwierigkeit einer frühen Diagnosestellung (Smythe et al., 1990; Yagel et al., 1997; Geipel et al., 2001). Diese These unterstützend, wurde in der Literatur bisher kein Rhabdomyom vor der 20. SSW beschrieben (Geipel et al., 2001).

Tab. 6: Vergleich des Spektrums einiger Herzfehler in pränatalen echokardiographischen Studien mit der Verteilung in der postnatalen Baltimore-Washington-Infant-Studie (abgeändert nach Chaoui und Gembruch, 1997)

Herzfehler (%)	Gembuch (n=118)	Smythe (n=170)	Respondek (n=100)	Allan (n=1006)	Eigene Ergebnisse (n=527)	Ferencz (n=4390) postnatal BWIS
AV-Kanal	16,1	21,7	15	8,8	11,6	7,4
CoA	7,6	2,9	2	9,3	6,8	4,6
HLHS	7,6	12,9	35	6,9	7,0	3,8
Ebstein	4,2	4,1	3	4,9	3,2	1
VSD	11,8	8,2	12	10,8	26,4	32,1
TOF	3,4	6,4	10	5,4	4,2	6,8
DORV	4,2	8,8	0	4,9	3,8	2

Es gibt allerdings einige kongenitale Herzfehler, die sich nicht erst mit fortschreitendem Gestationsalter ausbilden. Zu diesen gehören v.a die Transposition der großen Arterien, atrioventrikuläre Septumdefekte, das Heterotaxie-Syndrom, der doppelte Ausflusstrakt des rechten Ventrikels, der Truncus arteriosus communis (TAC), die totale Lungenvenenfehleitmündung und die Ebsteinanomalie, wie z.T. in Tab. 6 dargestellt (Yagel et al., 1997). Aus dieser Gruppe von Herzdefekten wurden in der vorliegenden Studie drei von

fünf Lungenvenenfehleitmündungen, einer von 21 DORV bzw. einer von elf TAC und ein AVSD erst postpartal erkannt, was die obigen Ergebnisse von Yagel et al. unterstützt.

Yagel et al. (1997) haben in ihrer retrospektiven Studie 22050 Schwangere aus einem gemischten Hoch- und Niedrigrisikokollektiv untersucht, die in zwei Gruppen unterteilt wurden. In Gruppe A wurden 6924 Frauen initial per TVS in der 13-16. SSW untersucht, gefolgt von einer TAS in der 20-22. SSW. Gruppe B, bestehend aus 15126 Schwangeren, erhielt ihre erste Ultraschalluntersuchung in der 20.-22. SSW per TAS. Beide Gruppen wurden im dritten Trimenon sonographisch kontrolliert und postnatal von Pädiatern untersucht. Insgesamt wurden 168 Herzfehler diagnostiziert (7,6/1000), davon 66 in Gruppe A und 102 in Gruppe B. 42 Herzfehler (64 %) in Gruppe A fielen während der TVS auf, elf (17 %) in der folgenden TAS. Drei (4 %) zusätzliche Anomalien fielen im dritten Trimenon auf, zehn (15 %) erst postnatal.

In Gruppe B wurden 80 Herzfehler (78 %) während der TAS im 2. Trimenon diagnostiziert, sieben (7 %) im dritten. 15 Anomalien (15 %) wurden postnatal entdeckt. Insgesamt konnten 85 % der Fälle pränatal und 15 % postnatal diagnostiziert werden. Unter den 25 postnatal detektierten Läsionen befanden sich 17 VSD, jeweils zwei ASD bzw. CoA und jeweils einmal eine Aorten- bzw. Pulmonalstenose, ein AVSD und eine Kardiomyopathie.

Die Lübecker Arbeitsgruppe um Smrcek et al. (2006b) analysierte die Echokardiographieergebnisse von 2165 Einlingsschwangerschaften zwischen der 11+0 und 13+6 SSW. Bei 46/2165 Feten wurde ein kongenitaler Herzfehler diagnostiziert, davon 29 im ersten Trimenon (63 %). Neun Herzfehler wurden im zweiten Trimenon (19,6 %), zwei im dritten Trimenon (4,4 %) entdeckt. Die Aufklärungsrate der fetalen Echokardiographie in-utero betrug 87 %. Zusätzlich diagnostizierte man sechs Herzfehler postnatal (13 %). Das Spektrum der entdeckten kardialen Anomalien änderte sich mit fortgeschrittenem Gestationsalter und unterschied sich von denen, die erst postnatal entdeckt werden konnten. Unter den postnatal diagnostizierten Anomalien waren fünf isoliert aufgetretene VSD sowie eine CoA in Kombination mit einem VSD und einem ASD zu finden.

Aus diesen Ergebnissen konnte geschlossen werden, dass durch die Veränderung der Herzfehler mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter, auf eine frühe fetale Echokardiographie stets eine weitere Untersuchung im 2. Trimenon folgen sollte.

Im Vergleich mit den o.g. Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Yagel (1997) und Smrcek (2006b), konnten im eigenen Patientenkollektiv noch höhere Detektionsraten in-utero erreicht werden. Bei einer sehr hohen Prävalenzrate von 27,6 Herzfehlern pro 1000 Feten und einer Gesamtanzahl von 104 kardialen Fehlbildungen bei 3521 Schwangeren, deren

Feten im 1. Trimenon echokardiographisch untersucht wurden und im weiteren Schwangerschaftsverlauf wiederholt kontrolliert wurden, konnten 97 (93,3 %) pränatal diagnostiziert werden. Die Detektionsrate für das 1. Trimester betrug 75 %. Postpartal stellten die Pädiater zusätzlich sieben Herzdefekte fest.

Diese Ergebnisse sprechen für eine hohe Qualität und Effektivität der frühen fetalen Echokardiographie zwischen der 11+0 und 13+6 SSW in dem tertiären Zentrum für pränatale Diagnostik und Therapie in Lübeck.

Ging man von dem Gesamtkollektiv mit 622 Herzfehlern bei 22540 untersuchten Einlingsschwangerschaften aus, so lag die Detektionsrate in-utero insgesamt bei 527/622 (84,73 %). In 95/622 Fällen (15,3 %) konnte die Diagnose eines kongenitalen Herzfehlers erst postnatal gestellt werden. Die häufigste der nachgeburtlich detektierten Anomalien war das Shuntvitium mit einem Anteil von 69,5 %. Davon waren 53 % isolierte aufgetretene VSD. Insgesamt konnten 20 % aller Shuntvitien erst postpartal beschrieben werden. Auch von den Rechtsherzanomalien (ausnahmslos Pulmonalstenosen) konnten 20 % (n=10) erst nach Beendigung der Schwangerschaft diagnostiziert werden. Von den Linksherzanomalien wurden 7,8 % postnatal entdeckt. In sechs Fällen handelte es sich um eine CoA, in einem Fall um eine Aortenstenose mit bikuspider Klappe.

Unter den vier Anomalien des Ausflusstraktes befanden sich zwei Fallot'sche Tetralogien und jeweils ein doppelter rechter Ausflusstrakt bzw. ein Truncus arteriosus communis. Eine Erklärung für die postnatale Diagnosestellung eines Feten mit TOF könnte sein, dass während der pränatalen Untersuchung eine kongenitale Zwerchfellhernie mit intrathorakal gelegenen abdominalen Organen auffiel, was die Beurteilung des fetalen Herzens erschwert haben könnte. Von den zehn intrakardialen Rhabdomyomen fielen drei in der postnatalen Phase auf.

Die Ergebnisse der Detektionsrate in-utero, bezogen auf unser Gesamtkollektiv, stimmen mit 84,73 % sehr gut mit denen der o.g. Arbeiten von Yagel et al., 1997 (85 %) und Smrcek et al., 2006b (87 %) überein. Auch das Spektrum an Herzfehlern, die erst postnatal diagnostiziert werden konnten, ist vergleichbar. Dies zeigt, dass bestimmte Herzdefekte durch eine Progression in-utero oder nur sehr mild ausgeprägte Formen, in frühen Entwicklungsstadien nur schwierig zu erkennen sind.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Verständnis für die intrauterine Entwicklung fetaler Herzfehler noch inkomplett zu sein scheint und weiterer Erkenntnisse bedarf. In der Literatur werden drei Hauptgründe für die verzögerte Diagnose kongenitaler Herzfehler erwähnt: Erstens eine limitierte Auflösung der Ultraschallgeräte in Kombination mit einer

geringen fetalen Größe und Lage des Feten. Zweitens eine Progression des Herzfehlers in-utero mit späterer Manifestation und drittens Fehldiagnosen (Yagel et al., 1997; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006b).

Die letzten zwei Gründe werden sich auch in Zukunft nicht vermeiden lassen, vielleicht kann die Detektionsrate in-utero aber durch noch höher auflösende Ultraschallgeräte und weitere Screeningmarker, die die Diagnose kardialer Anomalien unterstützen, gesteigert werden. Dadurch könnte eine optimale Therapie ermöglicht werden und somit das Outcome der Feten mit isoliertem Herzdefekt durch eine frühzeitige pränatale Diagnosestellung signifikant gesteigert werden (Fuchs et al., 2007).

4.2 Ersttrimester-Screening

4.2.1 Nackentransparenzmessung

Die Messung der fetalen Nackentransparenz zwischen der 10. und 14. SSW ist eine weitere Methode zur pränatalen Identifizierung kongenitaler Herzfehler in Niedrigrisikokollektiven und hat sich mittlerweile als ein fester Bestandteil in der Fehlbildungsdiagnostik etabliert. Die Diagnose einer erhöhten NT ist nämlich nicht nur mit chromosomalen Anomalien assoziiert, sondern führt auch zur Identifikation von Feten mit kardialer Fehlbildung bei einem euploiden Chromosomensatz.

Zusätzlich zu einer erhöhten NT treten häufig auch verschiedene genetische Syndrome auf (Hyett et al., 1996; Hyett et al., 1999; Souka et al., 2001; Mavrides et al., 2001; Ghi et al., 2001; McAuliffe et al., 2004; Makrydimas, et al., 2005). In einigen Studien ergab sich allerdings kein offensichtlicher Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens bestimmter Herzfehler bei einer erhöhten Nackentransparenz (Atzei et al., 2005; Makrydimas, et al., 2005).

Die Prävalenz von kardialen Fehlbildungen bei Feten mit einer erhöhten NT und unauffälligem Karyotyp liegt bei 10-17 auf 1000 Feten (Hyett et al., 1997; Souka et al., 1998). Verschiedene Autoren berichten zusätzlich über eine steigende Prävalenz für kongenitale Herzfehler bei steigender NT bezogen auf die SSL (Hyett et al., 1997; Souka et al., 1998; Mavrides et al., 2001; McAuliffe et al., 2004; Atzei et al., 2005), wie aus Tab. 7 ersichtlich wird.

Tab. 7: Prävalenz von CHD bei steigender NT von Feten im 1. Trimenon in einem gemischten Hoch-Niedrigrisikokollektiv (¹NT \geq 95. Pz – 3,4 mm; ²NT \geq 5,5 mm; ³NT \geq 6,5 mm; ⁴NT < 2,5 mm; ^oNT zw. 95. und 99. Pz)

	Prävalenz für CHD pro 1000 Feten bei NT		
	< 95. Pz	> 95. Pz	> 99. Pz
Hyett et al. (1997)	0,8	5,4 ¹	195,1 ²
Souka et al. (1998)		4 ¹	169 ³
Mavrides et al. (2001)	3,1 ^a		50
McAuliffe et al. (2004)		49,4	106,7
Atzei et al. (2005)		18,2 ^o	126,7 ²
Eigene Ergebnisse	3,3	27 ¹	418,6 ²

Die Arbeitsgruppe um Hyett (1997) berichtete über eine Zunahme der Prävalenz von 0,8/1000 bei einer NT < 95. Perzentile (bezogen auf die jeweilige Scheitel-Steiß-Länge) auf 5,4/1000 bei einer NT zwischen 2,5 und 3,4 mm. Bei einer NT \geq 5,5 mm stieg die Prävalenz für CHD auf 195,1/1000 Feten an. Souka et al. zeigten in ihrer Studie eine exponentielle Prävalenzsteigerung von vier CHD auf 1000 Feten bei einer NT von der 95. Perzentile bis 3,4 mm auf 169 Herzfehler bei 1000 Feten mit einer NT \geq 6,5 mm.

Im Jahr 2001 beschrieben Mavrides et al. die Zunahme des Risikos für einen angeborenen Herzfehler in einem unselektierten Kollektiv bei einer NT < 2,5 mm von 3,1 auf 50 pro 1000 Feten bei einer NT \geq 3,5 mm. Allerdings wiesen in dieser Studie mit 7339 untersuchten Schwangeren nur vier von 26 Feten mit einem kongenitalen Herzdefekt eine NT > 2,5 mm auf. McAuliffe und Kollegen (2004) untersuchten 263 Feten mit einer gesteigerten NT (2,2-8 mm) zwischen der 11. und 14. SSW. Das Risiko für eine schwere kardiale Fehlbildung lag bei 49,4 auf 1000 Feten bei einer NT \geq 95. Perzentile. Dieses Risiko stieg bei einer NT \geq 99. Perzentile sogar auf 106,7/1000.

Atzei und Mitarbeiter berichteten 2005 in ihrer Studie über einer Prävalenz von 4,9/1000 bei einer NT unterhalb des Medians, von 18,2/1000 für eine NT zwischen der 95. und der 99. Perzentile und einem exponentiellen Anstieg bis zu einem Risiko für einen CHD von 126,7 bei einer NT \geq 5,5 mm.

Für das 1. Trimenon ergaben die eigenen Daten eine über die 95. Perzentile erhöhte NT bei 61/71 Feten. Insgesamt kamen 40 Shuntvitien, neun Linksherzanomalien, vier Anomalien des Ausflusstraktes und acht weitere Herzfehlbildungen vor. 39 Feten hatten zusätzlich eine chromosomale Anomalie (v.a. Trisomie 21 und 18), 30 einen pathologischen DV-Blutfluss und 24 wiesen zusätzlich zur erhöhten NT einen pathologischen Karyotyp kombiniert mit einem pathologischen Blutfluss im DV auf. Im eigenen Patientenkollektiv

konnte bei einer NT<95. Perzentile eine Prävalenz von 3,3/1000 festgestellt werden. Stieg die NT auf Messwerte über die 95. Perzentile hinaus an, so erhöhte sich das Risiko für einen Herzfehler auf 27 von 1000 Feten. Über der 99. Perzentile lag das Risiko bei 418/1000.

Für einen euploiden Feten mit einer NT>95. Perzentile liegt die generelle Gefahr für einen kongenitalen Herzfehler bei 4-5 % (Ghi et al., 2001; Lopes et al., 2003). Damit überholt die Nackentransparenz als Indikation für eine detaillierte fetale Echokardiographie und Fehlbildungsdiagnostik lang bewährte Methoden wie z.B. einen maternalen Diabetes, eine positive Familienanamnese oder die Einnahme teratogener Substanzen während der Schwangerschaft. Bei einer erhöhten Nackentransparenz ist eine detaillierte fetale Echokardiographie deshalb dringend anzuraten, auch im Falle einer Euploidie (Zosmer et al., 1999; Ghi et al., 2001; Haak et al., 2002a; Lopes et al., 2003; Carvalho et al., 2004; McAuliffe et al., 2004; Atzei et al., 2005; Makrydimas, et al., 2005).

Andere Studien ergaben deutlich weniger gute Ergebnisse für die Effektivität der Nackentransparenzmessung zur Identifizierung schwerer kardialer Anomalien v.a. bei euploiden Feten. So konnte gezeigt werden, dass nur 10-26 % der Feten mit relevanten Herzfehlern in einem Niedrigrisikokollektiv in der Frühschwangerschaft eine erhöhte Nackentransparenz aufwiesen (Schwärzler et al., 1999; Mavrides et al., 2001; Hafner et al., 2003; Westin et al., 2006). Deshalb kam man zu dem Schluss, dass diese Methode nicht das echokardiographische Screening mittels Vierkammerblick und Kontrolle des Ausflusstraktes im 2. Trimenon ersetzen kann.

4.2.2 Ductus venosus-Blutfluss

Der Ductus venosus spielt eine wichtige Rolle in der fetalen venösen Zirkulation, indem er oxygeniertes Blut von der Plazenta zum rechten Herzen leitet. Der venöse Doppler des Ductus venosus dient im 2. und 3. Trimenon der Identifikation von kardialen Dysfunktionen, einer fetalen Hypoxie oder einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast. Studien zum Nutzen der Untersuchung des DV im 1. Trimenon zeigten, dass man in diesem frühen Stadium häufig eine Assoziation von einem unauffälligen Karyotyp mit einer erhöhten Nackentransparenz (NT) und einem abnormalen DV-Blutfluss, definiert als ein reverser oder fehlender Blutfluss während der Systole, besteht (Matias et al., 1999; Favre et al., 2003; Borrell, 2004).

Der Nutzen der Dopplersonographie im 1. Trimenon könnte also darin liegen, das erhöhte Risiko für das Auftreten von angeborenen Herzfehlern bei Feten mit einem euploiden Chromosomensatz und einer erhöhten NT zu erkennen. Ein pathologischer DV-Blutfluss

dieser Feten soll außerdem auch auf einen schlechteren Schwangerschaftsausgang schließen lassen (Matias et al., 1999; Bilardo et al., 2001; Favre et al., 2003; Baez et al., 2005; Borrell, 2004; Bianco et al., 2006; Oh et al., 2007). Der Vorteil einer frühen Identifikation dieser Feten ist die Möglichkeit einer engmaschigen Kontrolle während der weiteren Schwangerschaft.

Die eigene Studie bestätigte die These, dass ein pathologischer DV-Blutfluss einen negativen Einfluss auf das Outcome der Feten hat. Insgesamt wurde die Doppleruntersuchung im 1. Trimenon bei 45/78 Feten mit einem CHD durchgeführt.

In elf Fällen lag ein anterograder, in 34 ein pathologischer Blutfluss vor. Von den 34 auffälligen Feten kamen nur zwei lebend zur Welt. In drei Fällen lag ein intrauteriner Fruchttod vor, in den restlichen 29 Fällen wurde ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen. Unter den 34 Feten mit reversem bzw. fehlendem Blutfluss im DV befanden sich allerdings nur drei mit euploidem Chromosomensatz, von denen aber alle eine erhöhte NT und einen CHD aufwiesen.

Dieses Ergebnis unterstützt die Tendenz der Arbeitsgruppen um Bilardo (2001) und Axt-Fliedner (2006). Erstere untersuchte in ihrer Studie den DV-Fluss und die NT bei 186 Feten zw. der 10. und 17. SSW. Eine pathologisch erhöhte NT ergab sich bei 112/186 Feten. Die Sensitivität für eine Aneuploidie bei einem pathologischen DV-Befund lag bei 65 %, die Spezifität bei 79 %. Die Gruppe kam zu dem Ergebnis, dass ein pathologischer Blutfluss ein Prädiktor für das Vorhandensein einer Aneuploidie sein kann.

Axt-Fliedner et al. (2006) überprüften bei 299 Feten das Verhalten von Dopplerwerten der Umbilikalgefäße bei einem euploiden bzw. aneuploiden Chromosomensatz. Es stellte sich heraus, dass die Rate an Feten mit Dopplerwerten über der 95. Perzentile, bezogen auf die jeweilige Scheitel-Steiß-Länge, bei den aneuploiden Feten mit fünf von 14 deutlich höher lag als bei den euploiden Feten (13/285).

4.2.3 Trikuspidalregurgitation

In diesem Studienkollektiv wurde bei 13 von 62 untersuchten Feten (21 %) eine pathologische TR gefunden. Von diesen waren zehn aneuploid. Unter den 49 Feten ohne signifikante TR befanden sich 35 auffällige Chromosomensätze. Alle Doppler-Messungen wurden bei Feten mit einem kongenitalen Herzfehler vorgenommen. Auffällig häufig unter den 45 pathologischen Karyotypen, befanden sich eine Trisomie 18 (n=17) und eine Trisomie 21 (n=13).

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe um Huggon et al. (2003). Von den 262 Doppleruntersuchungen fiel in 70 Fällen (27 %) eine TR auf. Eine Aneuploidie wurde bei 58/70 Feten (58 %) mit einer TR diagnostiziert. Von diesen 58 hatten 34 (59 %) einen CHD. Am häufigsten fand man unter den pathologischen Karyotypen eine Trisomie 21 (n=38) und eine Trisomie 18 (n=10). 129/262 Dopplersonographien waren unauffällig. Von diesen 192 waren 68 (35 %) an- und 124 euploid. Bei 22/68 diagnostizierte man zusätzlich einen CHD.

Ähnliche Studien wurden von Falcon et al. (2006b) durchgeführt. Zwischen der 11+0 und 13+6 SSW wurde bei 1538 Dopplersonographien zu 98,8 % die Trikuspidalklappe erfolgreich untersucht. In 149 Fällen lag eine TR vor. 58/149 Feten davon waren euploid.

Insgesamt 77 von 114 Feten (67,5 %) mit einer gesicherten Trisomie 21 und 14 von 42 (33,3 %) mit einer Trisomie 18 zeigten eine TR. Eine weitere Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe (2006a) zeigte vergleichbare Ergebnisse. Bei einer Studienpopulation von 232 genetisch unauffälligen und 77 Feten mit einer Trisomie 21, lag der prozentuale Anteil für das Auftreten einer TR bei 6,9 % (16/232 Euploiden) bzw. 74 % (57/77 mit Trisomie 21).

Fasst man die Ergebnisse der o.g. und unserer Studien zusammen, kommt man zu dem Schluss, dass die dopplersonographische Untersuchung der Trikuspidalklappe während des 1. Trimesters, v.a. bei Hochrisikoschwangerschaften ein guter Marker für das Vorhandensein von Herzfehlern und pathologischen Karyotypen ist. Auch bei Abwesenheit von Herzfehlern, ist die TR häufig assoziiert mit Aneuploidien, v.a. mit den Trisomien 21 und 18.

4.2.4 Karyotypisierung

Mittlerweile ist bekannt, dass bestimmte Herzfehler gehäuft mit spezifischen chromosomalen Anomalien einhergehen (Ursell et al., 1985; Copel et al., 1988; Ferencz et al., 1989; Allan et al., 1991; Nicolaides et al., 1992; Mennicke und Schwinger, 1997; Chaoui et al., 1999). Diese Erkenntnisse hat man u.a. der Baltimore- Washington-Infant-Studie (BWIS, 1981-89) und dem Human-Genome-Projekt zu verdanken. Das generelle Risiko für Feten mit einem CHD für eine chromosomale Störung wird in der Literatur mit 20-30 % angegeben, ist aber je nach Herzfehler sehr unterschiedlich (Ursell et al., 1985; Copel et al., 1988; Ferencz et al., 1989; Allan et al., 1991; Chaoui et al., 1999). So weiß man z.B., dass bei einem Turner-Syndrom sehr häufig eine Linksherzanomalie in Form einer Aortenisthmusstenose zu finden ist. Auch die Assoziation von Feten mit Trisomie 21 und

Shuntvitien ist in vielen Studien belegt worden (Gembruch et al., 1997a; Chaoui et al., 1999; Huggon et al., 2002; Tegnander et al., 2006).

Gembruch (1997a) diagnostizierte bei 17/36 Feten mit CHD einen abnormen Karyotyp. Alle vier Feten mit Trisomie 21 wiesen einen AVSD auf. Fünf von sieben Feten mit einer Trisomie 18 hatten ein Shuntvitium, jeweils einer eine TOF bzw. eine pathologische Trikuspidalregurgitation. Auffällig war, dass in allen fünf Fällen eines Turner-Syndrom zusätzlich eine CoA diagnostiziert werden konnte. Ähnliche Ergebnisse erzielten Chaoui et al. 1999. Bei neun von 13 Feten (69,2 %) mit Trisomie 21 stellte sich jeweils ein AVSD dar. Einen VSD wiesen acht von 15 Feten (53,3 %) mit einer Trisomie 18 auf. Auch in diesem Kollektiv fiel in allen fünf Fällen eines Turner-Syndroms eine Linksherzobstruktion auf.

Auch Huggon und Mitarbeiter konnten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 2002 eine häufige Assoziation von Trisomie 21 und 18 mit Shuntvitien und die eines Turner-Syndrom mit einer Linksherzerkrankung nachweisen. Eine neuere Studie von Tegnander et al. ergab eine Häufigkeit von Shuntvitien bei Trisomie 21 von 93,8 % und bei einer Trisomie 18 von 40 %. Bei zwei von drei Feten mit einer diagnostizierten CoA lag zusätzlich ein Turner-Syndrom vor.

Die vorliegende Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse. 94,4 % aller Feten mit Trisomie 21 ließen in der Echokardiographie ein Shuntvitium erkennen. Bei den Trisomie 18-Feten waren es 58 %, im Falle einer Trisomie 13 77,8 %. Von den acht Feten mit Turner-Syndrom hatten sechs (75 %) eine CoA.

4.2.5 Extrakardiale Anomalien

Angeborene Herzfehler treten häufig in Assoziation mit extrakardialen Anomalien auf. Die Inzidenz dafür wird in der Literatur zwischen 15 und 45 % angegeben (Greenwood et al., 1974; Wallgren et al., 1978; Ferencz et al., 1985; Copel et al., 1986; Ferencz et al. 1989; Ferencz et al., 1993; Lurie et al., 1995; Tennstedt et al., 1999; Güçer et al, 2005).

In der BWIS betrug die Häufigkeit bei Lebendgeborenen 20 %. Viele dieser komplexen Fehlbildungen kommen durch chromosomale Störungen oder genetische Syndrome zu Stande. Viel höher ist die Rate der Feten mit CHD und extrakardialen Anomalien bzw. chromosomalen Abberationen in dem pränatalen Kollektiv. Durch die komplexen Fehlbildungsmuster sterben die Feten häufig in-utero oder es wird frühzeitig ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen (Tennstedt et al., 1999).

Die BWIS zeigte damals, dass 27 % der Feten mit einem angeborenen Herzvitium gleichzeitig eine extrakardiale Anomalie aufwiesen. Zusätzlich stellte sich heraus, dass Trans-

positionen der großen Arterien und Ausflusstraktobstruktionen nur selten mit extrakardialen Malformationen vergesellschaftet sind (Ferencz et al., 1985; Ferencz et al., 1993). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen in früheren Jahren auch schon Lurie et al. (1995) und Wallgren und Kollegen (1978). Letztere stellten zudem fest, dass extrakardiale Anomalien am häufigsten mit intrakardialen Shuntvitien assoziiert auftraten. Copel et al. (1986) sowie Greenwood und Mitarbeiter (1974) arbeiteten heraus, dass bestimmte Organfehlbildungen in unterschiedlich großer Häufigkeit mit einem CHD vorkamen. Etwa 30 % der Omphalocelen, bis zu 20 % der Duodenalatresien und bis zu 30 % der Zwerchfellhernien gingen mit einem Herzfehler einher. Bei den ZNS-Fehlbildungen waren es zwischen 5 und 15 %, bei den urogenitalen Anomalien variierten die Angaben von 8-71 %.

Greenwood zeigte, dass eine Fallot'sche Tetralogie bzw. ein ASD gehäuft mit gastrointestinalen Fehlbildungen vergesellschaftet war. Eine neuere Studie der Arbeitsgruppe um Tennstedt (1999) wies im Gegensatz zur BWIS mit 27 % eine Häufigkeit von 66 % für eine extrakardiale Anomalie bei einem CHD nach. In abnehmender Häufigkeit kamen folgende extrakardiale Malformationen in Kombination mit einem CHD vor: ZNS (31 %), urogenital (26 %), gastrointestinal (24 %), pulmonal (11 %) und skelettal (8 %). Eine Häufigkeit von 45,9 % für eine zusätzliche extrakardiale Anomalie konnte eine türkische Arbeit aus dem Jahre 2005 (Güçer et al.) herausarbeiten. Eine Rate >50 % ließ sich v.a. bei Shuntvitien, einer CoA, einer Pulmonalstenose, einem univentrikulären Herzen (s.Abb. 18, Anhang), einem hypoplastischen Rechtsherz, einem double outlet right ventricle und Isomerismen beobachten. Keine extrakardialen Fehlbildungen waren bei Pulmonalatresien, Ebstein-Anomalien und Mitralstenosen festzustellen.

Insgesamt traten am häufigsten kraniofaziale Anomalien auf. Nierenfehlbildungen waren oftmals mit einem single ventricle assoziiert ($p < 0,002$). Sonstige urogenitale und gastrointestinale Anomalien gehäuft mit conotrunkalen Defekten ($p < 0,001$). Eine TGA war nur in 10 % der Fälle mit extrakardialen Anomalien kombiniert. Dieses Ergebnis unterstützt Schlussfolgerungen aus o.g. Studien.

Eine Rate von 38 % an Feten mit CHD und kombinierter extrakardialer Anomalie konnte in der vorliegenden Studienpopulation nachgewiesen werden. Am häufigsten fand sich mit 55 % ein Shuntvitium, gefolgt von Linksherzanomalien. Auch bei uns zeigte sich selten die Kombination aus einer Transposition der großen Arterien und einer extrakardialen Fehlbildung. Nachfolgend werden die Fehlbildungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt: Kraniofazial (14 %), Hydrops fetalis (12,5 %), urogenital (9 %), Wanddefekte und

intrauterine Wachstumsrestriktion (jeweils 6 %), dorsonuchales Ödem (5,5 %), gastrointestinal (3 %) und Neuralrohrdefekte (1 %).

47/200 Feten hatten multiple Fehlbildungen oder genetische Syndrome. Diese Feten fielen zumeist mit einem dorsonuchalen Ödem, einem Hydrops fetalis und/ oder einer Omphalocele auf.

Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass man sich bei Auftreten von extrakardialen Fehlbildungen das fetale Herz detailliert anschauen sollte und umgekehrt im Falle von kardialen Anomalien, v.a. von Shuntvitien, auch nach extrakardialen suchen sollte (Copel et al., 1986; Tennstedt et al., 1999).

4.2.6 Fazit zur Ersttrimesterdiagnostik

Verschiedenste Arbeitsgruppen führten Studien zur Effektivität der (frühen) fetalen Echokardiographie, z.T. in Kombination mit anderen sonographischen Fehlbildungsmarkern durch und erhoben jeweils bezogen auf ihr Kollektiv statistische Wahrscheinlichkeiten für die frühe Diagnosestellung eines kongenitalen Herzfehlers.

Buskens et al. untersuchten 6922 Feten aus einem gemischten Hoch- und Niedrigrisiko-Kollektiv und verglichen die pränatalen Resultate mit den postnatal erhobenen Befunden. Für die alleinige Durchführung der fetalen Echokardiographie bzw. des Vier-Kammer-Blicks während des 2. Trimesters zwischen der 16. und 24. SSW erreichten Buskens und Mitarbeiter eine Sensitivität von 4,5 % und eine Spezifität von 99,9 %. Der positive prädiktive Wert (ppV) erreichte Werte von 29 %, der negative prädiktive Wert (npV) von 99,2 % (Buskens et al., 1996).

Die Arbeitsgruppe um McAuliffe berichtete bei Untersuchungen in einem Hochrisikokollektiv zwischen der 11. und 16. SSW über eine Sensitivität von 70 %, einer Spezifität von 98 %, einem ppV von 87,5 % und einem npV von 96 % (McAuliffe et al., 2005).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Gottliebson et al. insgesamt 915 Feten per Echokardiographie. Es konnten pränatal 100 kongenitale Herzfehler diagnostiziert werden, die mit den postnatalen Befunden verglichen wurden. Man untersuchte verschiedene Segmente des fetalen Herzens und wertete die Ergebnisse aus. Für alle Segmente konnte zusammenfassend eine Sensitivität und ein ppV zwischen 83 und 100 % erreicht werden. Die Spezifität und der npV lagen zwischen 82 und 100 % (Gottliebson et al., 2006).

Im Gegensatz zu diesen erfolgsversprechenden Ergebnissen konnten Tegnander und Kollegen bei einer Prävalenz von 14 Herzfehlern pro 1000 Schwangerschaften nur eine pränatale Detektionsrate von 57 % erreichen, im 2. Trimenon sogar nur von 26-37 %

(Tegnander et al., 2006). Die vorliegenden Ergebnisse für die Effektivität der fetalen Echokardiographie ergaben, bezogen auf die gesamte Pränatalzeit, eine Sensitivität von 83 %, eine Spezifität von 99 %, einen ppV von 98 % und einen npV von 99 %. Die pränatale Detektionsrate betrug 84,7 %. Bezogen auf die frühe Echokardiographie zwischen der 11+0 und 13+6 SSW, konnten wir eine Sensitivität von 75 %, eine Spezifität von 100 %, einen ppV von 99 % und einen npV von 99 % erreichen.

Die Effektivität und Diagnosesicherheit der frühen fetalen Echokardiographie mit zusätzlicher Messung der Nackentransparenz wurde in mehreren Studien getestet. Mavrides et al. veröffentlichten 2001 folgende Ergebnisse: Bei einer Prävalenz von 3,5 Herzfehlern pro 1000 Schwangerschaften, ergab sich aus der Kombination eines pathologischen Echobefundes und einer NT>2,5 mm im 1. Trimenon eine Sensitivität von 15,4 % und eine Spezifität von 96,5 %. Der ppV betrug 1,6 %, der npV 99,7 %. Aufgrund der geringen Sensitivität schlussfolgerte man, dass dieses Verfahren eine gute Methode zur Erkennung von Hochrisikokollektiven sei, aber als alleiniges Screening-Verfahren nicht geeignet wäre.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mavrides et al., erzielten Haak und Mitarbeiter mit jeweils 88 % eine hohe Sensitivität bzw. einen hohen ppV. Die Spezifität und der npV lagen bei jeweils 97 % (Haak et al., 2002a). Die Arbeitsgruppe um Haak führte bei 45 Feten mit einer NT>95. Perzentile eine detaillierte Echokardiographie zwischen der 11+0 und 14+1 SSW durch. Sie verglich die Untersuchungsergebnisse mit den postmortalen Befunden.

Mit den eben aufgeführten Ergebnissen übereinstimmende Resultate erzielten Fong et al. 2004. Bei einem NT-Screening zwischen der 11. und 14. SSW ergab sich eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 97 %. Als pathologisch erhöht wurden Nackendicken oberhalb der 95. Perzentile gewertet. In unserer Studienpopulation konnten wir zwischen der 11. und 13+6 SSW eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 89 % für die pränatale Diagnosestellung von Herzfehlern durch Echokardiographie und NT-Messung erreichen. Der ppV betrug 14 %, der npV 99,9 %.

Um noch bessere Detektionsraten für kongenitale Herzfehler zu erzielen, testeten Zhou et al. (2005) die Effektivität des Vierkammer-Blicks in Kombination mit einer Messung des Ductus venosus-Blutflusses zwischen der 12+1 und 17+6 SSW im frühen 2. Trimenon. Bei 401 überprüften Hochrisikoschwangerschaften konnte für die alleinige Beurteilung des DV eine Sensitivität von 63 %, für den Vierkammer-Blick von 60 % erreicht werden. Beide Verfahren in Kombination ließen die Sensitivität auf 83 % ansteigen.

In dem vorliegenden Studienkollektiv konnte, wie oben angegeben, für die alleinige Echokardiographie zwischen der 11+0 und 13+6 SSW eine Sensitivität von 83 %, in Kombination mit der DV-Messung von 76 % erreicht werden (Spezifität 95 %, ppV 13 %, npV 99 %). Toyama et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang von DV, NT, chromosomalen Anomalien, strukturellen Defekten und Outcome der Feten. Bei 1217 Einlingsschwangerschaften wurde zwischen der 11. und 14. SSW in 84 Fällen ein pathologischer DV-Blutfluss und in 160 Fällen eine NT>95. Perzentile diagnostiziert. Gemeinsam traten diese beiden Merkmale 41 Mal auf. Bei 22/41 Feten konnte eine Aneuploidie festgestellt werden, was einer Sensitivität von 86,4 %, einer Spezifität von 86,9 %, einem ppV von 36,3 % und einem npV von 99,3 % für einen abnormalen Karyotyp entsprach. In Bezug auf strukturelle Defekte der Feten (nicht speziell kardiale Defekte) ließen sich folgende Werte evaluieren: Sensitivität 25 %, Spezifität 97,9 %, ppV 15,4 %, npV 98,9 %. Die Kombination aus Echokardiographie, DV und NT ergab in der vorliegenden Studie in Bezug auf die frühe Diagnose kongenitaler Herzfehler eine Sensitivität von 91 % eine Spezifität von 97 %, einen ppV von 33 % und einen npV von 99,9 %. Wurde zusätzlich noch den Karyotyp bestimmt, so konnten folgende Ergebnisse erlangt werden: Sensitivität 88 %, Spezifität 88 %, ppV 46 %, npV 98 %.

Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die DV-Messung in Kombination mit der echokardiographischen Beurteilung und der NT-Messung eine gute Möglichkeit darstellt, Feten mit kongenitalen Herzfehlern zu erkennen. Allerdings scheint ein pathologischer DV-Fluss ein noch effektiveres Verfahren zur Erkennung fetaler Aneuploidien zu sein.

Die Ergebnisse der gesamten Studie demonstrieren die Durchführbarkeit der frühen fetalen Echokardiographie im 1. und frühen 2. Trimenon in einem spezialisierten Zentrum. Durch Fortschritte in der Technik hochauflösender Ultraschallgeräte werden zukünftig noch höhere Detektionsraten möglich sein. Zusätzlich können die Nackentransparenzmessung, die Doppleruntersuchung des Ductus venosus, die Trikuspidalregurgitation, die Karyotypisierung und das Screening nach extrakardialen Anomalien komplementäre Verfahren in der Diagnostik kongenitaler Herzfehler darstellen. Durch die frühe Diagnosestellung kann eine optimale Therapie durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pränatalmedizinerinnen, Pädiatern, Humangenetikern und Kinderkardiochirurgen ermöglicht werden und das Outcome der Feten gesteigert werden. Es gibt allerdings auch kardiale Fehlbildungen, die einen Progress in-utero erfahren und sich somit der frühen Diagnostik z.T. entziehen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde retrospektiv die pränatale Detektionsrate kongenitaler Herzdefekte bei insgesamt 22540 Einlingsschwangerschaften mittels früher fetaler Echokardiographie in Kombination mit verschiedenen diagnostischen Verfahren im Rahmen des Ersttrimester-Screenings (Nackentransparenzmessung (NT), Dopplersonographie des Ductus venosus (DV) und der Trikuspidalklappe, Karyotypisierung, Screening nach extrakardialen Anomalien) und der Echokardiographie im 2. Trimester untersucht. Die Detektionsrate in-utero für angeborene Herzfehler betrug im Gesamtkollektiv 84,7 % bei insgesamt 622 kardialen Fehlbildungen. Bestimmte kardiale Anomalien ließen sich allerdings nur sehr schwer pränatal erkennen und die Diagnose wurde postpartal gestellt. Zu diesen zählten kleine Ventrikelseptumdefekte. Im Gegensatz dazu wurden komplexe Herzvitien vermehrt pränatal detektiert.

Bei einem Kollektiv von 3521 Schwangeren, die im 1. Trimenon untersucht und im Verlauf wiederholt kontrolliert wurden, konnte bei insgesamt 104 Herzfehlern eine Detektionsrate von 75 % im 1., 13,5 % im 2. und 4,8 % im 3. Trimester erreicht werden, was einer pränatalen Detektionsrate von 93,3 % entsprach.

Die Nackentransparenz-Messung im Rahmen der Fehlbildungsdiagnostik ergab bei 85,9 % aller Feten mit Herzdefekt einen Wert über der 95. Perzentile. Die Prävalenz für einen Herzdefekt bezogen auf das Ausmaß der NT lag zwischen 3,3-418,6/1000 Feten. Die Auswertung des DV-Blutflusses zeigte, dass ein auffälliges Ergebnis, definiert als ein reverser oder fehlender Fluss während der Vorhofkontraktion, ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome und eine fetale Aneuploidie darstellen kann. Die dopplersonographische Untersuchung der Trikuspidalklappe während des 1. Trimesters stellte sich als ein guter Marker für das Vorhandensein von Herzfehlern und Aneuploidien heraus. Auch bei Abwesenheit von Herzfehlern war die Trikuspidalregurgitation häufig assoziiert mit chromosomalen Anomalien in Form von autosomalen Trisomien. Die Ergebnisse der Karyotypisierung ergaben, dass bestimmte Herzfehler mit spezifischen Chromosomenstörungen einhergingen.

Extrakardiale Fehlbildungen kombiniert mit einem angeborenen Herzfehler konnten bei 38 % der Feten in dieser Studienpopulation nachgewiesen werden. Oftmals assoziiert waren kraniofaziale, urogenitale Fehlbildungen und dorsonuchale Ödeme. Diese Ergebnisse veranschaulichen die Notwendigkeit einer detaillierten Untersuchung des

fetalen Herzens bei extrakardialen Auffälligkeiten. Umgekehrt sollte im Falle des Auftretens von kardialen Anomalien auch nach extrakardialen Fehlbildungen gesucht werden.

Fasst man die Ergebnisse der verschiedenen pränatalen diagnostischen Verfahren zusammen, konnte die Anwendbarkeit der Echokardiographie im 1. und frühen 2. Trimenon demonstriert und gezeigt werden, dass die NT-Messung, die Doppleruntersuchung des DV, die Messung der Trikuspidalregurgitation sowie die Karyotypisierung komplementäre Verfahren in der frühen pränatalen Diagnostik schwerer Herzfehler sein können.

6 Abkürzungsverzeichnis

Ao	Aorta
AoV	Aortenklappe
AS	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
CHD	Congenital heart disease
CMP	Kardiomyopathie
CoA	Coractatio aortae = Aortenisthmusstenose
TGA	komplette Transposition der Gefäße
DA	Ductus arteriosus
DAO	Absteigende Aorta
DILV	Double inlet left ventricle
DORV	Double outlet right ventricle
HF	Herzfehler
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVC	Vena cava inferior
IUV	Intraabdominale Vena umbilicalis
LA	Linker Vorhof
LH	Linkes Herz
LV	Linker Ventrikel
LPA	Linke Pulmonalarterie
LPSVC	Links persistierende V. cava superior
MV	Mitralklappe
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NT	Nackentransparenz
PA	Pulmonalatresie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PS	Pulmonalstenose
PV	Pulmonalklappe

RA	Rechter Vorhof
RH	Rechtes Herz
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	Rechter Ventrikel
SSW	Schwangerschaftswoche
SVC	Vena cava superior
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolie
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TA	Trikuspidalatresie
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPVC	Totale Lungenvenenfehleitmündung
TAS	Transabdominalsonographie
TOF	Falot'sche Tetralogie
TOP	Termination of pregnancy
TP	Truncus pulmonalis
TR	Trikuspidalregurgitation
TV	Trikuspidalklappe
TVS	Transvaginalsonographie
V. cava sup.	Vena cava superior
VSD	Ventrikelseptumdefekt

7 Literaturverzeichnis

Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J: First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 84, 69-72 (1994a)

Achiron R, Weissman A, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J: Transvaginal echocardiographic examination of the fetal heart between 13 and 15 weeks of gestation in a low-risk population. *J Ultrasound Med* 13, 783-9 (1994b)

Allan LD, Sharland G, Tynan MJ: The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 25(3), 341-3 (1989)

Allan LD, Sharland GK, Chita SK, Lockhart S, Maxwell DJ: Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1, 8-11 (1991)

Allan LD: Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus: present and future. *Br Heart J* 74, 103-6 (1995)

Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, Chaoui R, Eik-Nes SH, Tegnander E, Gembruch U, Huhta JC, Pilu G, Wladimiroff J, Yagel S: Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 370-9 (2001)

Allan LD: The mystery of nuchal translucency. *Cardiol Young* 16, 11-7 (2006)

Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH: Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26(2), 154-7 (2005)

Axt-Fliedner R, Schwarze A, Kreiselmaier P, Krapp M, Smrcek J, Diedrich K: Umbilical cord diameter at 11-14 weeks of gestation: relationship to nuchal translucency, ductus venosus blood flow and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 21(4), 390-5 (2006)

Baez E, Steinhard J, Huber A, Vetter M, Hackeloer BJ, Hecher K: Ductus venosus bloodflow velocity waveforms as a predictor for fetal outcome in isolated congenital heart disease. *Fetal Diagn Ther* 20(5), 383-9 (2005)

Becker R, Wegner RD: Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27, 613-8 (2006)

Berg C, Geipel A, Kamil D, Krapp M, Breuer J, Baschat AA, Knöpfle G, Germer U, Hansmann M, Gembruch U: The syndrome of right isomerism -- prenatal diagnosis and outcome. *Ultraschall Med* 27(3), 225-33 (2006)

Bhat A, Sahn J: Latest advances and topics in fetal echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 19, 97-103 (2004)

Bianco K, Small M, Julien S, Kershaw T, Michon M, Copel J: Second trimester ductus venosus measurement and adverse perinatal outcome in fetuses with congenital heart disease. *J Ultrasound Med* 8, 979-82 (2006)

Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K: Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17(4), 288-94 (2001)

Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D: Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 23, 916-8 (1999)

Borrell A: The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn* 24(9), 688-92 (2004)

Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD jun., Benacerraf BR: Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 166, 1473-81 (1992)

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

Bronshstein M, Zimmer EZ, Gerlis E, Lorber A, Drugan A: Early ultrasound diagnosis of fetal congenital heart defects in high-risk and low-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 82, 225-9 (1993)

Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW, Hess J: Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 94(1), 67-72 (1996)

Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y: First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 351, 1023-7 (1998)

Carvalho JS: Early prenatal diagnosis of major congenital heart defects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13, 155-9 (2001)

Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA: Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart* 90(8), 921-6 (2004)

Chaoui R, Gembruch U: Zur Epidemiologie der kongenitalen Herzfehler beim Feten und Neugeborenen. *Gynäkologe* 30(3), 165-9 (1997)

Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, Bierlich A, Bollmann R: Pränatale Diagnostik von Herzfehlern und assoziierte chromosomale Abberationen. *Ultraschall in Med* 20, 177-84 (1999)

Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutiérrez-Larraya F, de la Fuente P, Puerto B, Borrell A: Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 22, 586-93 (2002)

-
- Cooper M, Enderlein MA, Dyson DC, Roge CL, Tarnoff H: Fetal echocardiography: retrospective review of clinical experience and an evaluation of indications. *Obstet Gynecol* 86, 577-82 (1995)
- Copel JA, Pilu G, Kleinman CS: Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 154(5), 1121-32 (1986)
- Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS: The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 158, 409-13 (1988)
- DEGUM-Mitteilungen: Qualitätsanforderungen an die weiterführende differential-diagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18-22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 22, 91-3 (2001)
- Devine P, Simpson L: Nuchal translucency and its relationship to congenital heart disease. *Semin Perinatol* 24, 343-51 (2000)
- Dolkart LA, Reimers FT: Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: normative data. *Am J Obstet Gynecol* 165, 688-91 (1991)
- Ewigman BJ, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D: Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 329, 821-7 (1993)
- Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH: Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(2), 151-5 (2006a)
- Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH: Fetal tricuspid regurgitation at 11+0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(6), 609-12 (2006b)
- 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 10-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21, 239-43 (2003)
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW: Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 121(1), 31-6 (1985)
- Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW: Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 114; 79-86 (1989)
- Ferencz C, Rubin J, Loffredo C, Magee C: Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington-Infant-Study 1981-1989. Futura, Mount Kisco, New York (1993)

-
- Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson JA: Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics* 24, 157-74 (2004)
- Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N: Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 87, 67-9 (2002)
- Frey Tirri B, Troeger C, Holzgreve W, Tercanli S: Quality management of nuchal translucency measurement in residents. *Ultraschall Med* 28(5), 484-8 (2007)
- Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW, Henrich W: Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29(1), 38-43 (2007)
- Garne E, Stoll C, Clement M; European Group: Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 386-91 (2001)
- Gazit AZ, Gandhi SK: Pediatric Primary Cardiac Tumors: Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 9(5), 399-406 (2007)
- Geipel A, Krapp M, Germer U, Becker R, Gembruch U: Perinatal diagnosis of cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17(1), 17-21 (2001)
- Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M: Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3, 310-7 (1993)
- Gembruch U: Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 17, 1283-97 (1997a)
- Gembruch U, Smrcek JM: The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9(6), 374-82 (1997b)
- Gembruch U, Shi C, Smrcek JM: Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 15, 20-31 (2000)
- Gembruch U, Geipel A: Indication for fetal echocardiography: screening in low- and high risk populations, *Fetal Cardiology*, page 89-107, Hrsg, Yagel, Silverman, Gembruch, Taylor & Francis, (2005)
- Gerlis L: Cardiac malformations in spontaneous abortions. *Int J Cardiol* 7, 29-46 (1985)
- Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH: Incidence of major cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18, 610-4 (2001)
- Gottliebson WM, Border WL, Franklin CM, Meyer RA, Michelfelder EC: Accuracy of fetal echocardiography: a cardiac segment-specific analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28(1), 15-21 (2006)

Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS: Cardiovascular abnormalities associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Pediatrics* 57(1), 87-91 (1976)

Gröger S, Gembruch U: Sicherheitsaspekte und biologische Wirkung fetaler Echokardiographie. *Gynäkologe* 30, 270-6 (1997)

Güçer S, Ince T, Kale G, Akçören Z, Ozkutlu S, Talim B, Çağlar M: Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr* 47(2), 159-66 (2005)

Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JM: Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20(1), 14-21 (2002a)

Haak MC, Twisk J, Van Vugt J: How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 20(1), 9-13 (2002b)

Haak MC, Van Vugt J: Echokardiography in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 22, 271-80 (2003)

Hoffman JJ, Christianson R: Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with longterm follow-up. *Am J Cardiol* 42, 641-7 (1978)

Hoffman JJ: Congenital heart disease: Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 37, 25-43 (1990)

Hoffman JJ, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39, 1890-900 (2002)

Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, McDonald RW, Colan SD: In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 25, 739-45 (1995)

Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH: Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20, 22-9 (2002)

Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD: Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 89, 1071-3 (2003)

Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH: Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7(4), 245-50 (1996)

Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH: Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10, 242-6 (1997)

- 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* 318, 81-5 (1999)
- Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG: Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17(5), 380-5 (2001)
- Lian Z, Zack M, Erickson I: Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 39, 648-60 (1986)
- Lopes LM, Brizot ML, Lopes MA, Ayello VD, Schultz R, Zugaib M: Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 470-78 (2003)
- Lurie IW, Kappetein AP, Loffredo CA, Ferencz C: Non-cardiac malformations in individuals with outflow tract defects of the heart: the Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989). *Am J Med Genet* 59(1), 76-84 (1995)
- Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS, Daubeney PE, Ioannidis, JP: Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 192 (1), 89-95 (2005)
- Marques Carvalho SR, Mendes MC, Neto OB, Berezowski AT: First Trimester Fetal Echocardiography. *Gynecol Obstet Invest* 65(3), 162-168 (2007)
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH: Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14, 307-10 (1999)
- Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, Carvalho, JS: Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 106-10 (2001)
- McAuliffe F, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA: Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 191, 1486-90 (2004)
- Mennicke K, Schwinger E: Genetische Aspekte kongenitaler fetaler Herzerkrankungen, *Gynäkologie* 30, 181-9 (1997)
- Moore K, Trivedi VN, Persaud, Lütjen-Drecoll E: Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Schattauer (2001)
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 340, 704-7 (1992)
- 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* 30(2), 192-6 (2007)

- Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbeell S, Ville Y: Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *J Obstet Gynecol* 106, 1029-34 (1999)
- Simpson J, Jones A, Callghan N, Sharland G: Accuracy and limitations of transabdominal fetal echocardiography at 12-15 weeks of gestation in a population at high risk for congenital heart disease. *Br J Obstet Gynaecol* 107, 1492-7 (2000)
- Smrcek JM, Germer U, Gembruch U: Functional pulmonary valve regurgitation in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12(4), 254-9 (1998)
- Smrcek JM, Gembruch U: Longitudinal observations in normally grown fetuses with tricuspid valve regurgitation: report of 22 cases. *Prenat Diagn* 19(3), 197-204 (1999)
- Smrcek JM, Gembruch U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, Germer U: The evaluation of cardiac biometry in major cardiac defects detected in early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 268, 94-101 (2003)
- Smrcek JM, Krapp M, Axt-Flidner R, Gembruch U: Frühe fetale Echokardiographie. *Gynäkologe* 37, 716-24 (2004)
- 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* 25(2), 173-82, (2006a)
- Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Axt-Flidner R, Diedrich K, Gembruch U: Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med* 25(2), 187-96 (2006b)
- Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM: Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol*, 66(17), 1247-9 (1990)
- Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH: First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7, 216-27 (1996)
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH: UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 351, 343-6 (1998)
- Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH: Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11(6), 391-400 (1998)
- Souka AP, Snijders R, Novakow A, Soares W, Nicolaides KH: Outcome of pregnancy in chromosomal normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18, 9-17 (2001)
- Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH: Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(3), 252-65 (2006)

-
- Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, Dietel M: Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 82, 34-9 (1999)
- Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RM, Saldanha FA, Zugaib M: Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(4), 341-5 (2004)
- Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH: Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 103, 1269-73 (2001)
- Ursell PC, Byrne JM, Strobino BA: Significance of cardiac defects in the developing fetus: a Study of spontaneous abortuses. *Circulation* 72, 1232-6 (1985)
- Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, Kleinman CS, Meijboom EJ, Bennink GB: Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 798-803 (2001)
- Verheijen PM, Michon MM, Lisowski LA, Oudijk MA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ: Correlation between prenatal ultrasound diagnosis and findings from autopsies or neonatal operations due to structural congenital heart defects; a retrospective analysis. *Ned Tijdschr Geneesk* 146(48), 2297-302 (2002)
- Wallgren EI, Landtman B, Rapola J: Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. *Eur J Cardiol* 7(1), 15-24 (1978)
- Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J: Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol* 197(2), 181 e1-5 (2007)
- Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L: Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(6), 632-9 (2006)
- Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R: Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 96, 550-5 (1997)
- Yagel S, Cohen SM, Achiron R: Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 367-9 (2001)
- Yagel S, Cohen SM, Messing B: First and early second trimester fetal heart screening. Review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19(2), 183-90 (2007)

Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A: Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9(3), 173-82 (1997)

Yoo SJ, Lee YH, Cho KS: Abnormal three-vessel view on sonography: a clue to the diagnosis of congenital heart disease in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 172(3), 825-30 (1999)

Young ID, Clarke M: Lethal malformations and perinatal mortality: a ten year review with comparison of ethnic differences. *Br Med J* 295, 89-91 (1987)

Zhou QC, Zhang J, Zhang M, Peng QH, Cao DM, Wang XY: Utilising ductus venosus Doppler waveform and four-chamber view to screen for foetal cardiac malformation in early second trimester of pregnancy. *Chin Med J* 118(21), 1791-6 (2005)

Zosmer N, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaides KH: Early diagnosis of major congenital heart defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynecol* 106, 829-33 (1999)

8 Anhang

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung in der Diagnosestellung angeborener Herzfehler bezogen auf die Schwangerschaftstrimester

Diagnose	1. Trimenon		2. Trimenon		3. Trimenon	
	n	%	n	%	n	%
Kardiale Malposition	1	1,3	9	4	8	3,6
Rechtsherzanomalien	2	2,6	17	7,5	20	9
Shuntvitien	47	60,3	122	54	99	44,4
Linksherzanomalien	10	12,8	26	11,5	47	21,1
Anomalien d. Ausflusstraktes	8	10,3	31	13,7	22	9,9
Intrakardiale Tumoren	-	-	1	0,4	6	2,7
Andere	10	12,8	8	3,5	8	3,6
Sek. Herzfehler	-	-	12	5,3	13	5,7
Gesamt	78	100	226	100	223	100

Tab. 9: Korrelation zwischen Herzfehler, Nackentransparenz (NT), Ductus venosus-Blutfluss (DV) und dem Karyotyp

Fet Nr.	Karyotyp	NT in mm	DV	Vitium cordis
1	Trisomie 13	1,4	Reverse flow	VSD
2	Trisomie 13	5,5	Positive flow	AVSD
3	Trisomie 13	5,7	Reverse flow	AVSD
4	Trisomie 13	2,6	Positive flow	Vitium cordis
5	Trisomie 18	7,8	Reverse flow	VSD
6	Trisomie 18	4,8	Reverse flow	AVSD
7	Trisomie 18	8,1	Reverse flow	AVSD
8	Trisomie 18	6,9	Reverse flow	VSD
9	Trisomie 18	3	Reverse flow	AS
10	Trisomie 18	5,3	Reverse flow	PS
11	Trisomie 18	3,6	Reverse flow	AVSD
12	Trisomie 18	5,3	Reverse flow	AVSD
13	Trisomie 18	9,6	Reverse flow	AS, HLH
14	Trisomie 18	7,8	Reverse flow	VSD
15	Trisomie 18	3,9	Zero flow	AVSD

Fortsetzung Tab. 9

16	Trisomie 18	8,1	Reverse flow	TOF
17	Trisomie 18	7,7	Reverse flow	AVSD
18	Trisomie 21	3,1	Reverse flow	VSD
19	Trisomie 21	5,2	Reverse flow	AVSD
20	Trisomie 21	3,2	Reverse flow	AVSD
21	Trisomie 21	5,9	Reverse flow	AVSD
22	Trisomie 21	10	Reverse flow	AVSD
23	Trisomie 21	5,7	Zero flow	AVSD
24	Trisomie 21	5,4	Positive flow	AVSD
25	Trisomie 21	1,5	Positive flow	VSD
26	Trisomie 21	3,7	Reverse flow	AVSD
27	Trisomie 21	5,9	Positive flow	VSD
28	Trisomie 21	7	Positive flow	AVSD
29	Turner-Syndrom	6,9	Reverse flow	AVSD
30	Turner-Syndrom	8,4	Positive flow	CoA
31	Turner-Syndrom	7,6	Reverse flow	Single ventricle
32	Triploidie	12,6	Reverse flow	AVSD
33	unauffällig	2,3	Positive flow	CoA,HLH,VSD
34	unauffällig	1,7	Positive flow	AS, VSD
35	unauffällig	11	Reverse flow	AVSD
36	unauffällig	4,5	Reverse flow	VSD
37	unauffällig	6,8	Reverse flow	AVSD
38	unauffällig	4,2	Positive flow	VSD

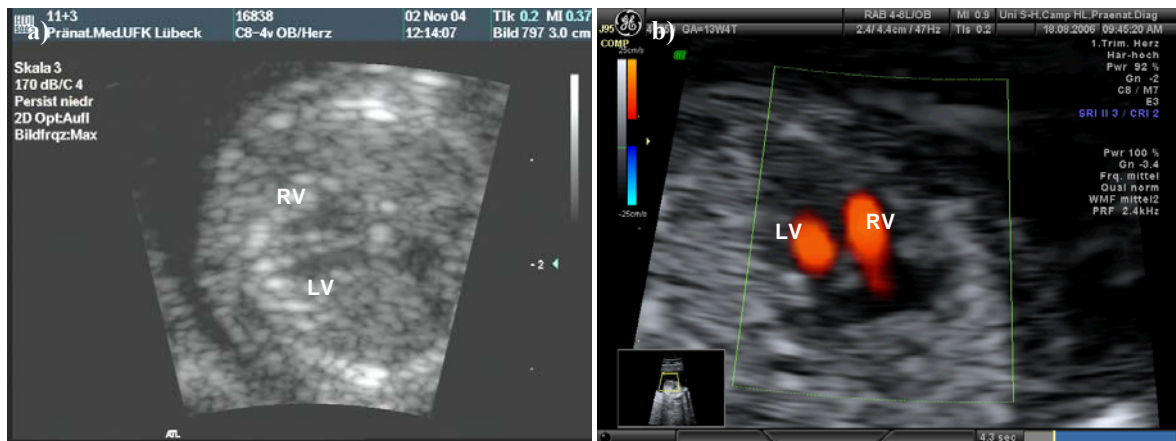


Abb. 17: Normaler Vierkammerblick: a) Transvaginalsonde (TVS); b) Transabdominalsonde (TAS) mit Farbdoppler

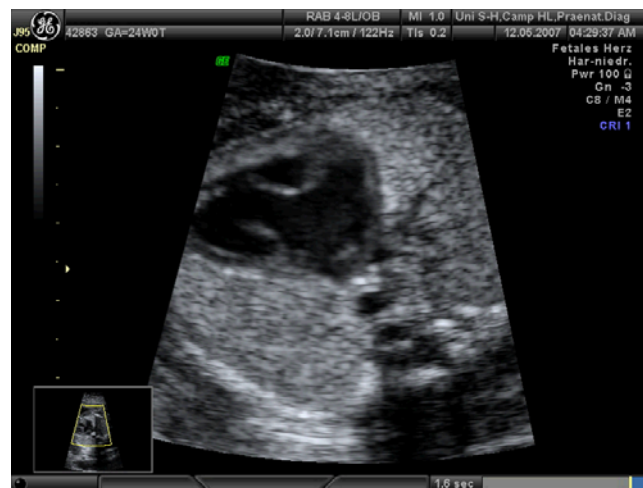


Abb. 18: Univentrikuläres Herz/ Double Inlet Right Ventricle (DILV)



Abb. 19: DILV, Dextroposition der großen Arterien



Abb. 20: a) AVSD mit dysplastischen AV-Klappe; b) inkompletter AVSD; c) Inkompletter AVSD=ASD I bei Trisomie 21

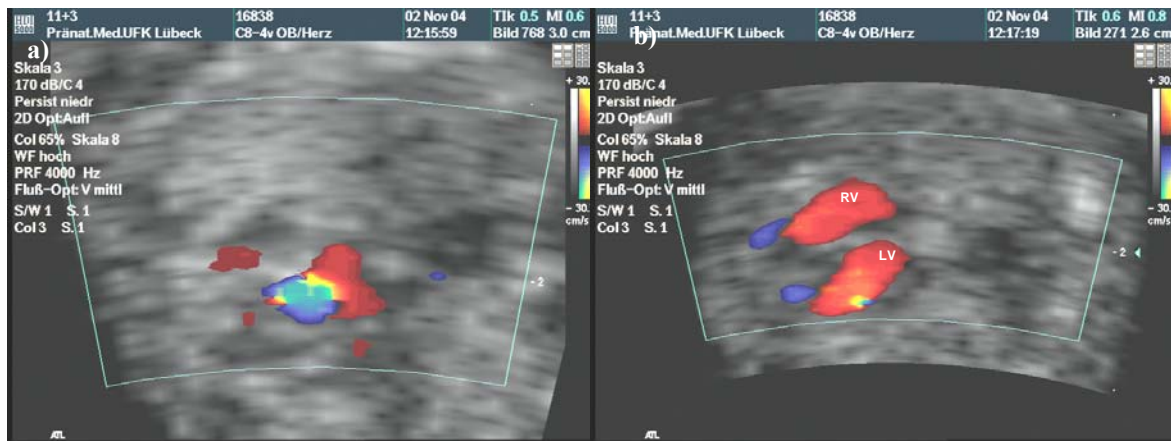


Abb. 21: a) Turbulenter Blutfluss in der Farbdopplerechokardiographie über der Aortenklappe in der 11+3 SSW ; b) Vierkammerblick in der Farbdopplerechokardiographie (TVS)

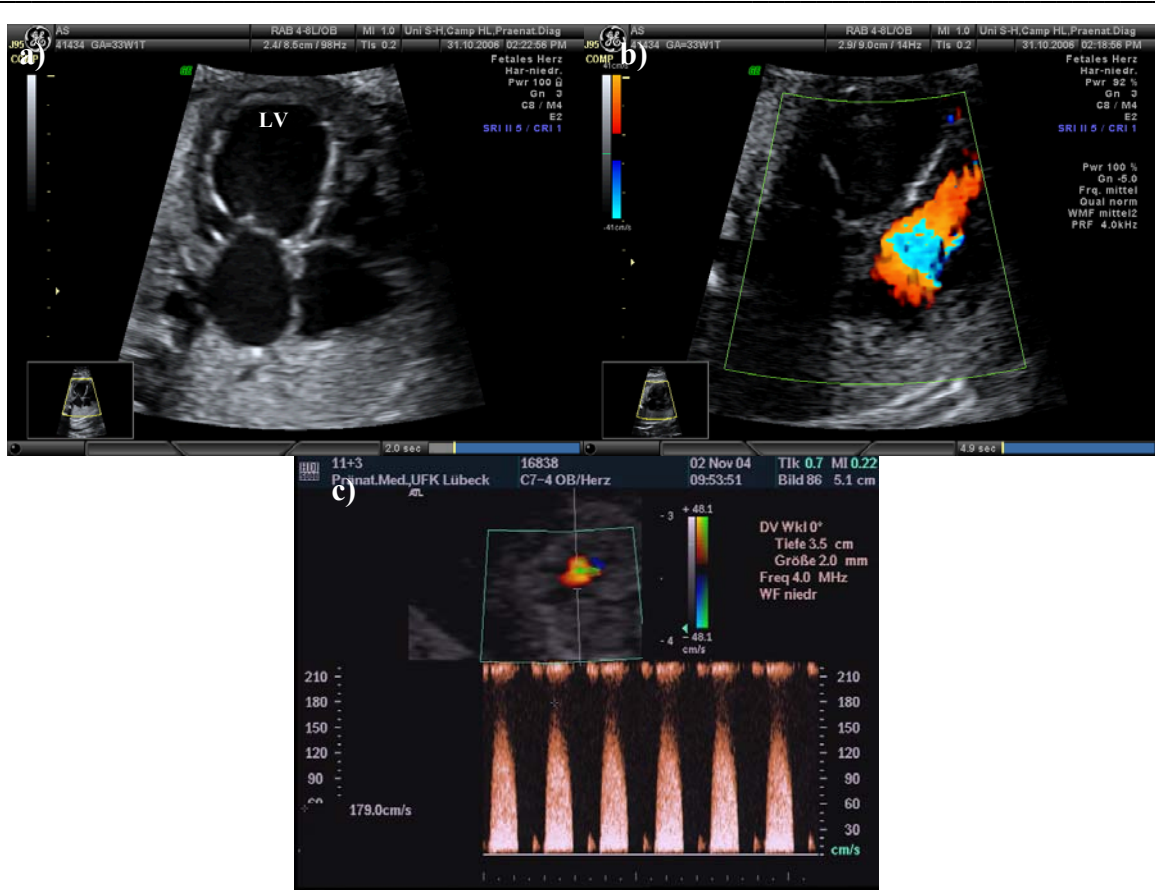


Abb. 22: a) Kritische Aortenstenose mit dilatiertem linken Ventrikel und Endokardfibroelastose des Endokards, restriktives Formamen ovale; b) Kritische Aortenstenose: Einstrom in den rechten Ventrikel in der Diastole, in den linken Ventrikel kein Einstrom aufgrund der kritischen Aortenstenose darstellbar; c) Kritische Aortenstenose in der Farbdopplerechokardiographie



Abb. 23: Echokardiographische Darstellung einer Trikuspidalklappenatresie

Die folgenden Abb. 24 bis Abb. 34 zeigen schematisch die Schnittebenen der fetalen Echokardiographie (abgeändert nach Yates, 2004) jeweils gefolgt von echokardiographischen Beispieldarstellungen (Bereich für Pränatale Medizin, UK-SH Campus Lübeck).

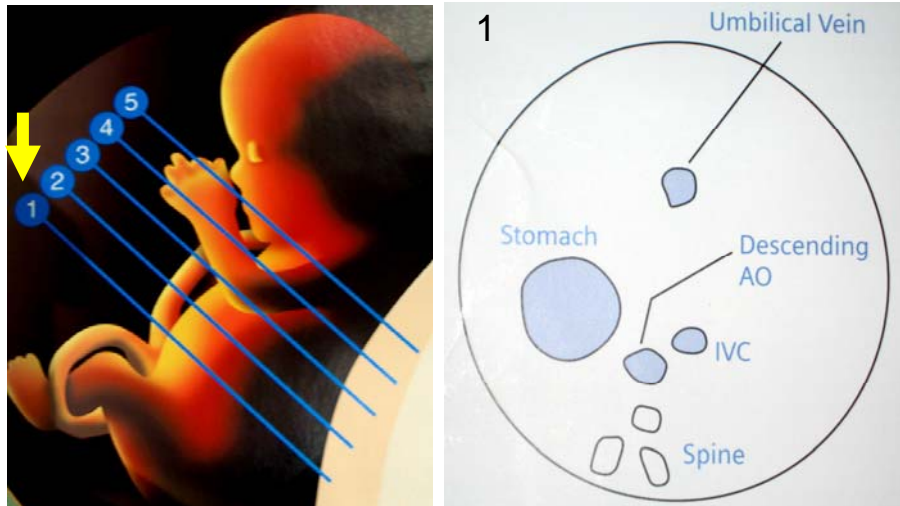


Abb. 24: Atrialer Situs (venöse Konnektionen)

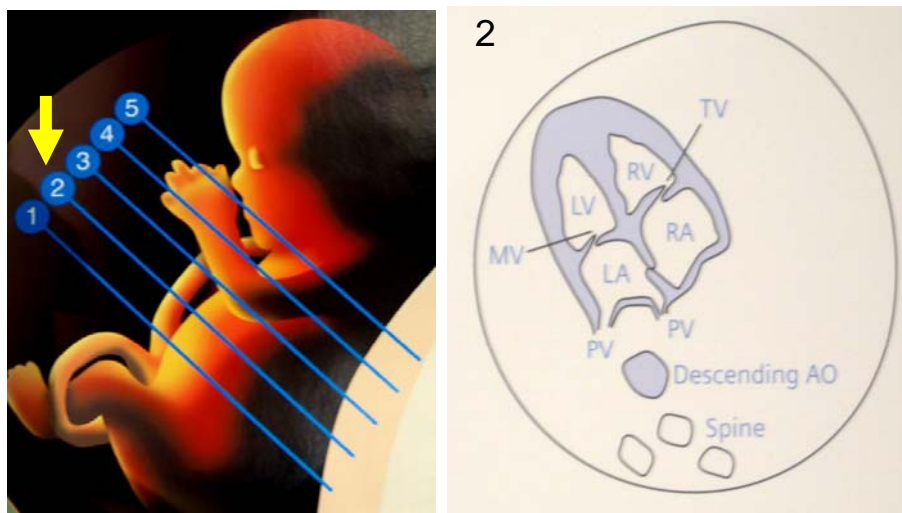


Abb. 25: Atrioventrikuläre Konnektion



Abb. 26: Echokardiographische Darstellung der atrioventrikulären Konnektion: IUV (intraabdominale Nabelvene), RVP (rechte V. pulmonalis), IVC (V. cava inferior), DAO (absteigende Aorta), ST (Magen)



Abb. 27: Echokardiographische Darstellung des Vierkammerblicks: LV (linker Ventrikel), RV (rechter Ventrikel), RA (rechter Vorhof), LA (linker Vorhof), Ao (Aorta)

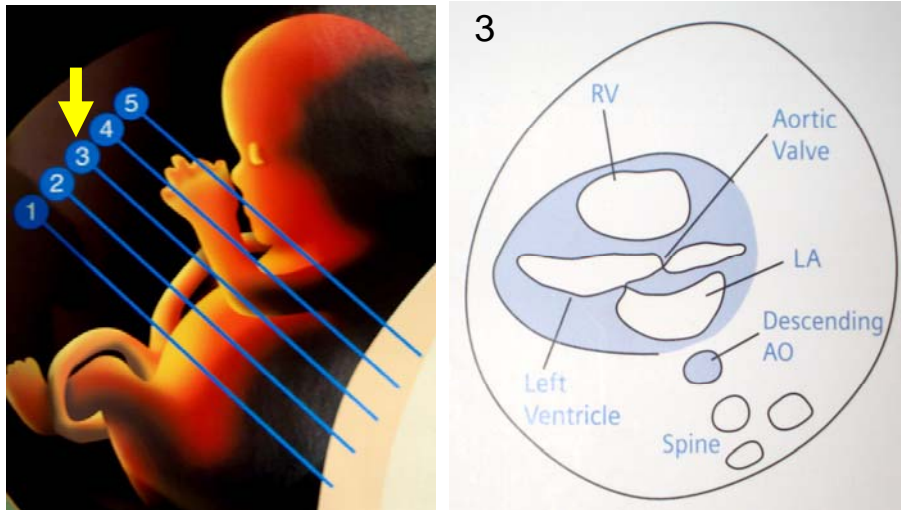


Abb. 28: Ventrikuloarterielle Konnektionen/ linksventrikulärer Ausflusstrakt



Abb. 29: Echokardiographische Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes

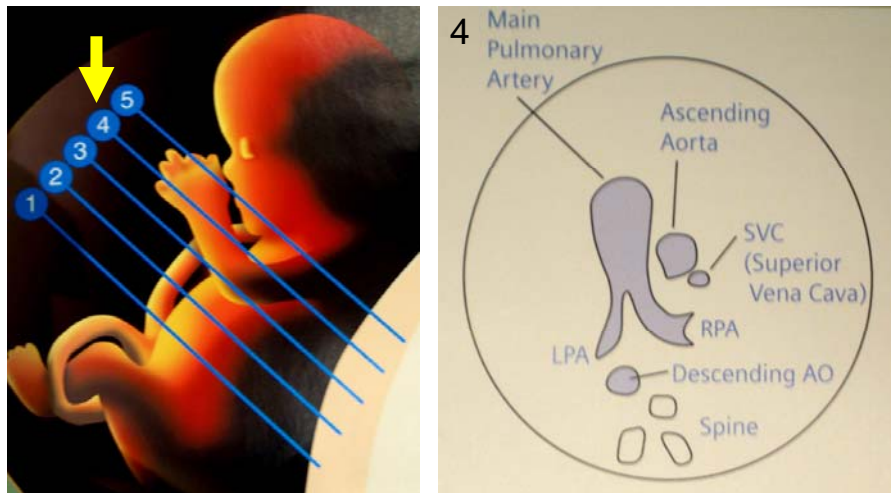


Abb. 30: Ventrikuloarterielle Konnektionen/ rechtsventrikulärer Ausflusstrakt

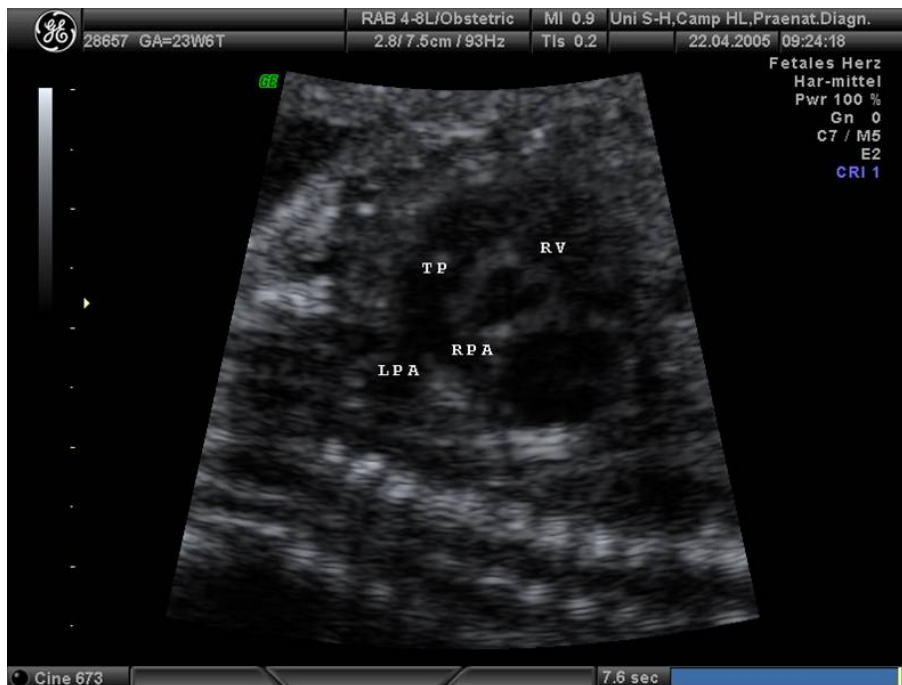


Abb. 31: Echokardiographische Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes: TP (Truncus pulmonalis, RPA (rechte Pulmonalarterie), LPA (linke Pulmonalarterie)

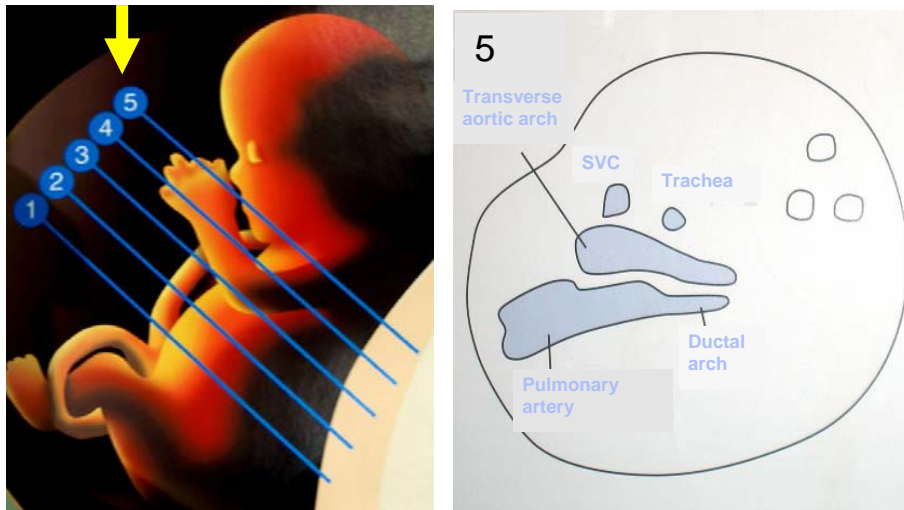


Abb. 32: 3-Gefäßblick

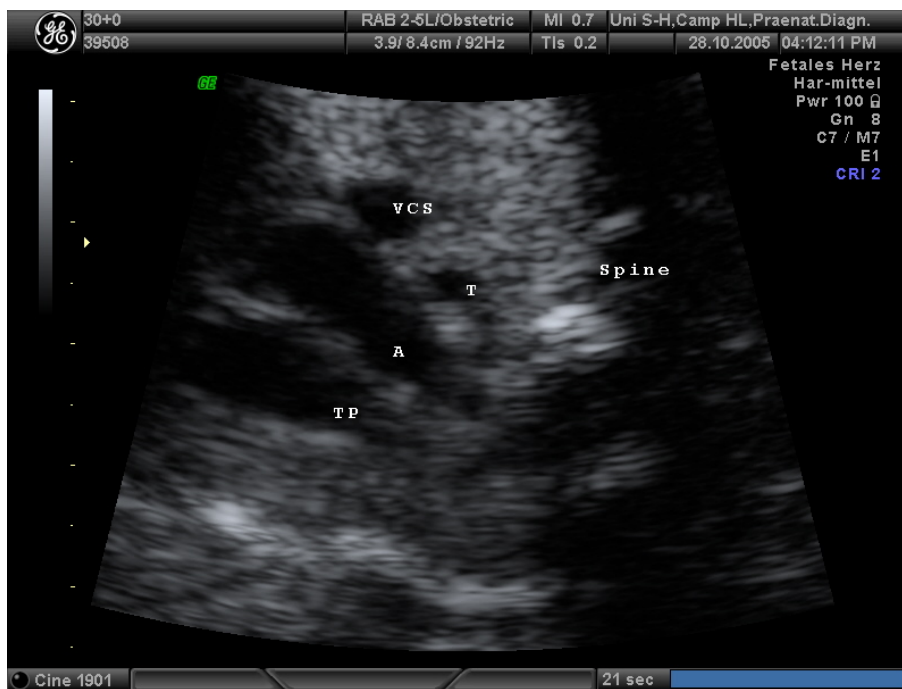


Abb. 33: Echokardiographische Darstellung des 3-Gefäßblicks: VCS (V. cava superior), A (Aorta)

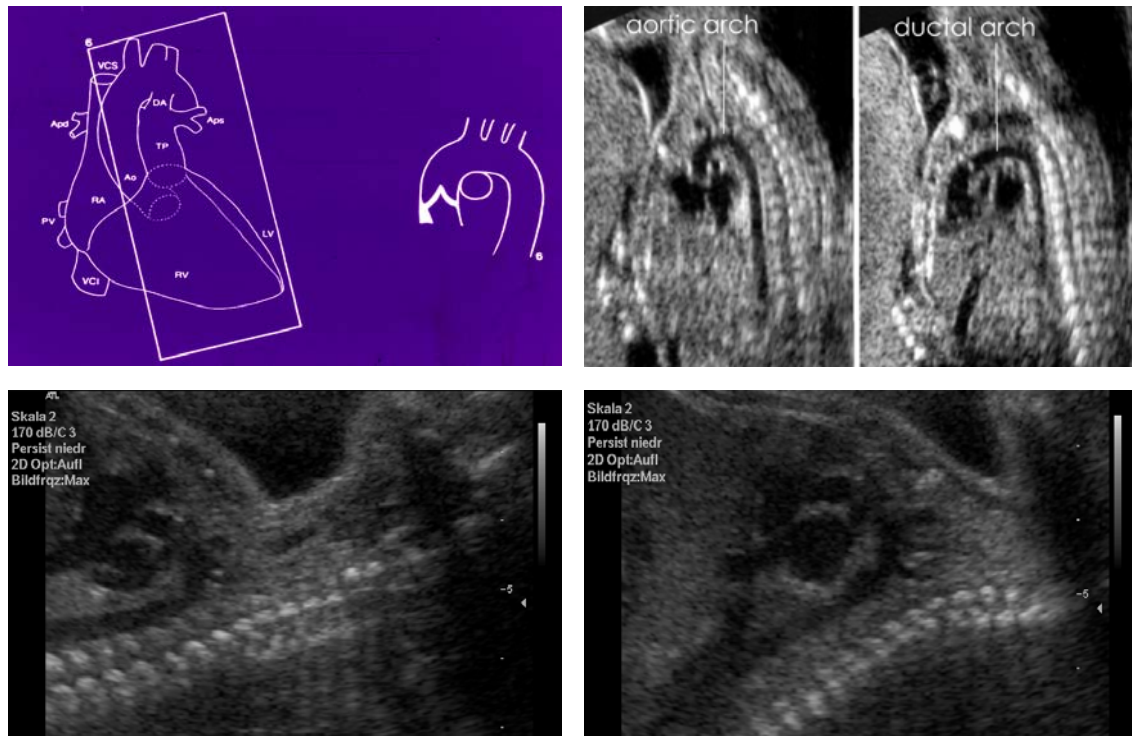


Abb. 34: Sagittalschnitt schematisch und echokardiographische Darstellung

9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Roland Axt-Flidner für die Überlassung des interessanten Themas, die gute Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und die freundliche Bereitstellung sämtlicher hier aufgeführter Echokardiographie-Bilder.

Danken möchte ich auch Frau Minack, die mir meine Daten zusammengestellt und mir eine Einführung in den Umgang mit der Datenbank gegeben hat sowie allen Mitarbeitern des Bereiches für Pränatale Medizin des UK-SH Campus Lübeck, die die Grundlage dieser Arbeit durch ihre Dateneingaben geschaffen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Ekkehard und Ilona, die mir durch ihre moralische und finanzielle Unterstützung dieses Studium und damit auch die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglicht haben. Danke, dass ihr immer für mich da gewesen seid!

Allen Freunden, die hier nicht namentlich erwähnt wurden, die mir aber trotzdem mit vielen hilfreichen Tipps, Korrekturen und den richtigen Worten zur richtigen Zeit zur Seite standen, auch ein ganz großes Dankeschön!

Zu guter Letzt gilt ein ganz großes Dankeschön meinem lieben Freund Bastian, der mich immer wieder aufgebaut hat, wenn es nötig war und mir eine große Hilfe war, wenn der Kopf oder der Computer mal wieder nicht so wollten wie ich.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Julia Lietz
Geburtsdatum	27.04.1980
Geburtsort	Stade

Schulbildung

1986-1990	Grundschule Lamstedt
1990-1992	Orientierungsstufe Lamstedt
1992-1999	Gymnasium Warstade (Hemmoor), Hochschulreife im Juni 1999

Freiwilliges Soziales Jahr

08/1999-02/2000	Krankenpflagedienst im Klinikum Leverkusen
-----------------	--

Studium

04/2000-03/2001	Erziehungswissenschaften mit den Fächern Biologie und Sport an der Universität Hamburg
04/2001-09/2003	Humanmedizin an der Universität Göttingen, Ärztliche Vorprüfung im September 2003
10/2003-11/2007	Humanmedizin an der Universität Lübeck, 2. Ärztliche Prüfung im November 2007
11/2007	Approbation als Ärztin

Ärztliche Tätigkeiten

Seit 03/2008	Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe (Klinikum Krefeld)
--------------	--

Zeitlicher Rahmen der Dissertation

12/2004	Themenvergabe und Planung
12/2004-01/2008	Literaturrecherche und schriftliche Datenauswertung
01/2008-04/2008	Korrektur und Abgabe