

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Kritische Pulmonalstenose und -atresie  
mit intaktem Ventrikelseptum beim Fetus –  
pränatale Diagnose und postnataler Outcome**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Tina Menzel, geb. Armbruster  
aus Tübingen

promoviert am 08. Dezember 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. K. A. M. Brockmeier  
2. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. M. A. Emmel

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Herr Priv.-Doz. Dr. Ingo Gottschalk

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.


Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden pränatalen Befunde sowie alle postnatalen Follow-Up-Daten wurden von mir nach entsprechender Anleitung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Ingo Gottschalk selbstständig zusammengetragen und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.04.2022



Unterschrift

## **Danksagung und Widmung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Ingo Gottschalk für die ausgezeichnete und hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich auf dem Weg meines Studiums in allen Situationen unterstützt hat. Ohne Euch wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.

# Inhalt

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>10</b>
3.1 Inzidenz der PSAIVS .....	10
3.2 Ätiologie und Embryologie .....	10
3.3 Morphologie.....	11
3.4 Assoziierte Anomalien.....	12
3.5 Natürlicher Verlauf ohne intrauterine kardiale Intervention .....	13
3.6 Postnataler Verlauf und Therapie.....	14
3.7 Pränatale echokardiographische Prognoseparameter .....	16
3.8 Intrauterine Valvuloplastie der Pulmonalklappe .....	17
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>23</b>
4.1 Zusätzliche kardiale, extra-kardiale und genetische Anomalien.....	23
4.2 Genauigkeit des pränatalen Ultraschalls.....	24
4.3 Outcome des Gesamtkollektivs.....	24
4.4 Outcome der Überlebenden .....	25
4.5 Pränatale prädiktive Marker .....	27
4.6 Beschreibung eines neuen prädiktiven Scoring-Systems.....	30
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>32</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>39</b>

<b>7.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>47</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>47</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>48</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Aortenklappe.....	AV
Aortenklappenstenose .....	AS
Vorhofseptumdefekt.....	ASD
Biventrikulär .....	BV
Blalock-Taussig-Shunt .....	BT-Shunt
Tod im Säuglings- oder Kindesalter.....	SID
Extra-corporale Membran-Oxygenierung.....	ECMO
Hypoplastischer rechter Ventrikel .....	HRV
Links-persistierende obere Hohlvene .....	LPSVC
Intrauteriner Fruchttod .....	IUFD
Intrauterine Wachstumsrestriktion .....	IUGR
Mitralklappe.....	MV
Tod in der Neonatalzeit.....	NND
New York Heart Association .....	NYHA
Pulmonalklappe .....	PV
Pulmonalklappenatresie.....	PA
Pulmonalklappenatresie mit intaktem Ventrikelseptum .....	PAIVS
Partielle cavo-pulmonale Konnektion (Glenn-Anastomose) .....	PCPC
Pulmonalklappenstenose.....	PS
Pulmonalklappenstenose oder -atresie.....	PSA
Pulmonalklappenstenose mit intaktem Ventrikelseptum.....	PSIVS
Pulmonalklappenstenose oder -atresie mit intaktem Ventrikelseptum .....	PSAIVS
Rechter Ventrikel .....	RV
Rechts-ventrikulärer Ausflusstrakt .....	RVOT
Rechts-ventrikuläre Hypoplasie .....	RVH
Schwangerschaftswoche .....	SSW
Totale cavo-pulmonale Konnektion (Fontan-Komplettierung).....	TCPC
Trikuspidalklappe .....	TV
Trikuspidalklappenregurgitation .....	TR
Univentrikulär .....	UV
Ventrikulo-koronare Konnektion.....	VCC
Vom rechten Ventrikel abhängige Koronarperfusion .....	RVDCC

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt mit 49 Fällen das größte rein pränatale Kollektive von PSAIVS sowie deren natürlichen Verlauf ohne intrauterine Intervention von der Fetalzeit bis durchschnittlich zum siebten Lebensjahr. Anhand unseres Kollektivs konnten wir zeigen, dass die PSAIVS schon in der Fetalzeit eine große morphologische Variabilität zeigt, von einem normal großen bis hin zu einem ausgeprägt hypoplastischen und dysfunktionalen rechten Ventrikel mit zum Teil komplexen Koronaranomalien mit einer vom rechten Ventrikel abhängigen Koronarperfusion.

43 % unserer Feten hatten schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen hypoplastischen RV, 38% hatten zusätzliche VCC. Wir konnten zeigen, dass sowohl die PSAIVS als auch zusätzliche Koronaranomalien schon pränatal mit höchster Präzision korrekt erkannt werden können.

Im Gegensatz zur PSA *mit* VSD waren prognostisch relevante Begleitfehlbildungen sowie intrauterine Verluste bei der PSA/VS selten. Die postpartale Mortalität und Morbidität unterschied sich bei der PSAIVS signifikant in der uni- und der biventrikulären Gruppe. Während alle mit biventrikulärer Zirkulation geborenen Kinder ihre Korrektur-Operationen überlebten, betrug die Mortalität der univentrikulär geborenen Kinder innerhalb der ersten vier Lebensmonate 47 %, danach verstarb kein Kind mehr. Ab dem fünften Lebensmonat ist die Prognose dann aber in beiden Gruppen exzellent, auch wenn sich die biventrikulär korrigierten Kinder im weiteren Verlauf signifikant häufiger Re-Interventionen unterziehen mussten als die univentrikulär operierten Kinder. Von wenigen Ausnahmen abgesehen lebten alle operierten Kinder zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung gesund mit guter Herzfunktion und ohne signifikante Einschränkungen. Eine erfolgreiche univentrikuläre Palliation mit gutem post-operativen Ergebnis hatte somit ab dem fünften Lebensmonat einen vergleichbar guten Outcome wie das der biventrikulären Korrektur.

Ein Progress von einer PSIVS zu einer PAIVS ist im Laufe der Schwangerschaft möglich, wie wir bei 82 % unserer Feten mit initialer Diagnose einer PSIVS dokumentieren konnten. Zur vorgeburtlichen Vorhersage der postpartal zu erwartenden Zirkulation ist ein zuverlässiges Scoring-System essentiell. Wir konnten anhand unseres Kollektivs ein extrem zuverlässiges und leicht in der täglichen Routine anwendbares Scoring-System entwickeln, das erstmals ohne zeitaufwendige z-Scores und Schwangerschaftswochen-abhängige Grenzwerte die postpartale Zirkulation mit einer Sensitivität und Spezifität sowie einem positiven und negativen prädiktiven Wert von 100 % vorhersagen konnte. Hierfür haben wir alle bislang publizierten und etablierten Prognosefaktoren anhand unseres Kollektivs überprüft und die drei signifikantesten Prognoseparameter in unser 3-Punkte-Scoring-System inkludiert.



Diese drei Prognoseparameter waren:

1. die RV/LV-Längen-Ratio als Marker für eine rechts-ventrikuläre Hypoplasie,
2. die Trikuspidalklappen-Regurgitation als Marker für die rechts-ventrikuläre Funktion und
3. das Vorhandensein von VCC als zusätzliche ungünstige Prognosemarker.

Auch wenn es zunehmend Hinweise in der Literatur gibt, dass für ausgewählte Feten mit PSAIVS eine intrauterine Valvuloplastie den natürlichen Verlauf verbessern und den Progress zu einer univentrikulären Zirkulation verhindern kann, wird der mögliche Benefit dieser vorgeburtlichen im Vergleich zur nachgeburtlichen Intervention noch kontrovers diskutiert. Durch kritische retrospektive Analyse unserer Daten konnten wir zeigen, dass keiner unserer Feten von einer intrauterin durchgeführten Valvuloplastie profitiert hätte, da in allen Fällen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die Entwicklung zu einer univentrikulären Zirkulation unvermeidbar war.

## **2. Einleitung**

Pulmonalstenosen und -atresien mit intaktem Ventrikelseptum sind Kardiomyopathien, die schon intrauterin ein breites Spektrum unterschiedlicher morphologischer Ausprägungen sowie einen Progress aufweisen können, von milder valvulärer Pulmonalstenose mit normal großem und ausreichend kontraktilem rechten Ventrikel bis hin zur valvulären Atresie mit ausgeprägter Hypoplasie des dysfunktionalen rechten Ventrikels (RV). Alle Strukturen des RV und des rechts-ventrikulären Ausflusstraktes können betroffen sein, einschließlich der Koronarien, die ebenfalls stenotisch oder atretisch sein können und im Extremfall sogar über ventrikulo-koronare Fisteln zu einer vom RV abhängigen Koronar- und Myokardperfusion führen können. Ein Viertel aller betroffenen Feten weisen zudem schwere Dysplasien der Trikuspidalklappe auf (1).

Das breite postnatale Behandlungsspektrum entspricht der heterogenen Pathomorphologie dieses Vitiums. Die Art des operativen Vorgehens und die damit verbundene Prognose wird vor allem durch die Größe und Funktion des RV und der Trikuspidalklappe sowie vom Vorhandensein ventrikulo-koronarer Fisteln bestimmt (2). Ist der RV schon deutlich hypoplastisch und in seiner Funktion eingeschränkt oder ist die Koronar- und Myokardperfusion durch ventrikulo-koronare Fisteln vom RV abhängig, ist eine biventrikuläre Korrektur nicht mehr möglich (3).

Intrauterin ist eine Progression einer zunächst eher moderaten Form bis hin zu einer kritischen PSAIVS mit Entwicklung eines hypoplastischen Rechtsherzens möglich, sodass postpartal

eine univentrikuläre Palliation unvermeidlich werden würde. Durch eine frühe intrauterine Entlastung des RV mittels intrauteriner Valvuloplastie der Pulmonalklappe kann in ausgewählten Fällen die rechts-ventrikuläre Funktion erhalten und die Entwicklung zu einem hypoplastischen Rechtsherz mit univentrikulärer Zirkulation verhindert werden (4 – 6). Eine zuverlässige pränatale Vorhersage der zu erwartenden postpartalen uni- oder biventrikulären Zirkulation ist somit nicht nur für die Beratung der werdenden Eltern, sondern auch zur Identifikation derjenigen Feten essentiell, die von einer intrauterinen kardialen Intervention profitieren könnten. Im Gegensatz zur Valvuloplastie der Aortenklappe bei kritischer Aortenstenose wird die intrauterine Valvuloplastie der Pulmonalklappe zur nachgeburtlichen Intervention bei der PSAIVS des Fetus allerdings noch kontrovers diskutiert (7).

Anhand des in dieser Arbeit beschriebenen großen, rein pränatalen Kollektivs von Feten mit PSAIVS wurde der natürliche Verlauf der PSAIVS ohne intrauterine kardiale Interventionen von der Fetalzeit bis zum durchschnittlich 7. Lebensjahr dokumentiert. Alle prognostisch relevanten kardialen, extra-kardialen und chromosomalen Begleit anomalies der Feten und deren Einfluss auf das Outcome wurden beschrieben. Durch den Vergleich der pränatalen mit den postnatalen Befunden konnte die Genauigkeit der echokardiographischen Diagnosen und Befunde kritisch evaluiert werden. Retrospektiv wurde auch kritisch analysiert, ob einige der Feten aus unserem Kollektiv von einer intrauterinen kardialen Intervention profitiert hätten. Gleichzeitig konnte ein in der täglichen Praxis einfach anwendbares und extrem zuverlässiges, echokardiographisches Scoring-System zur pränatalen Vorhersage der zu erwartenden postpartalen uni- oder biventrikulären Zirkulation entwickelt und dessen Zuverlässigkeit überprüft werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Inzidenz der PSAIVS**

Die kritische Pulmonalstenose oder -atresie mit intaktem Ventrikelseptum (PSAIVS) ist mit einer Inzidenz von 1 % in pädiatrischen und 5 % in pränatalen Serien ein eher seltener und morphologisch sehr heterogener kongenitaler Herzfehler (1, 8 –10). Die höhere Inzidenz der PSAIVS in pränatalen Serien ist durch eine signifikante spontane und iatrogene Verlustrate während des Schwangerschaftsverlaufes erklärbar. Die Verluste betreffen überwiegend schwerere Formen der PSAIVS, weshalb diese in pränatalen Serien überrepräsentiert sind und in postpartalen Serien naturgemäß nicht mehr erscheinen (11). Die PSAIVS ist nach der Fallot'schen Tetralogie und der Transposition der Großen Gefäße der dritthäufigste zyanotische Herzfehler des Neugeborenen. Eine Ursache ist nicht bekannt, eine Assoziation mit genetischen Erkrankungen scheint nicht zu bestehen. Das Wiederholungsrisiko für Herzfehler in weiteren Schwangerschaften wird allerdings mit 25 % beschrieben (12).

#### **3.2 Ätiologie und Embryologie**

Die genaue Ätiologie der PSAIVS ist unklar. Im Gegensatz zur Pulmonalstenose und -atresie mit VSD scheint die PSAIVS erst später in der Embryonalphase zu entstehen. Während die Pulmonalstenose und -Atresie mit VSD schon vor der Ausbildung des Ventrikelseptums entsteht, entwickelt sich die PSAIVS erst nach vollständigem Verschluss der bis dahin physiologischen interventrikulären Kommunikation (13).

Auch der Mündungswinkel des Ductus arteriosus in den Aortenbogen unterscheidet sich bei beiden Herzfehlern: Bei der embryologisch früher entstehenden PA mit VSD sowie der PAIVS mit extrem hypoplastischem RV mündet der Ductus arteriosus proximaler und in einem spitzeren Winkel im Aortenbogen. Da sich bei der PAIVS mit extrem hypoplastischem RV auch häufiger ventrikulo-koronare Konnektionen und Fisteln (VCC) finden, könnte diese abnormale Koronarentwicklung auch primär ursächlich für die Fehlentwicklung der Ausflusstrakte sein. Bei der prognostisch günstigeren PAIVS mit gut ausgebildetem RV mündet der Ductus arteriosus dagegen an üblicher Stelle in einem eher stumpfen Winkel weiter distal im Aortenbogen (13 – 16).

Ein weiteres Charakteristikum der kritischen PSAIVS ist die hohe Inzidenz zusätzlicher Koronaranomalien. Der RV ist, besonders bei kompetenter Trikuspidalklappe, hypertensiv, da die antegrade Abflussmöglichkeit des Blutes über die stenotische oder atretische Pulmonalklappe stark eingeschränkt ist oder fehlt. Durch den erhöhten rechts-ventrikulären Druck können sich abnormale Konnektionen mit den epikardialen Koronarien bilden, worüber der rechte Ventrikel

dekomprimieren kann. Der pathologisch verstärkte Blutfluss in diesen ventrikulo-koronaren Konnektionen (VCC) führt wiederum zu fortschreitender Stenosierung der VCC, wodurch die myokardiale Perfusion zunehmend abhängig vom rechten Ventrikel werden kann. Diese Right Ventricle-Dependent Coronary Circulation (RVDDC) hat eine deutlich schlechtere Prognose, da eine biventrikuläre Korrektur nicht mehr möglich ist.

### 3.3 Morphologie

Die Pulmonalstenose (PS) wird in eine kritische, valvuläre und dysplastische PS unterschieden.

Die *kritische* PS ist eine hochgradige Stenose, die schon intrauterin zur Hypoplasie und Dekompensation des rechten Ventrikels führen kann und sich aufgrund der Ductus arteriosus-abhängigen Lungendurchblutung frühzeitig postnatal durch eine neonatale Zyanose manifestieren wird (17).

In 80 % liegt eine *valvuläre* PS vor, der meistens eine Verschmelzung der Kommissuren unter Bildung einer membranösen Apex mit unterschiedlich großer Öffnung zugrunde liegt. Dabei ist der Klappenring überwiegend normal weit und der pulmonale Hauptstamm poststenotisch dilatiert (17).

In 10 % der Fälle ist die Pulmonalklappe *dysplastisch* und durch myxomatöses Gewebe verdickt und wenig motil. Der Klappenring ist meistens hypoplastisch, eine poststenotische Dilatation ist nur gering ausgeprägt oder fehlt ganz. Der Pulmonalisstamm sowie die Pulmonalarterien können normal weit oder auch hypoplastisch sein (17). Eine Differenzierung der verschiedenen Formen der PS ist pränatal nur eingeschränkt möglich.

Milde Formen der PS zeigen sich im Farbdoppler durch ein Aliasing mit Flussbeschleunigungen über der stenotischen Pulmonalklappe. Der erhöhte rechts-ventrikuläre Druck führt bei noch ausreichender rechts-ventrikulären Funktion zu einer end- oder holosystolischen Trikuspidalregurgitation in den rechten Vorhof. Schwere Formen der PS führen zu einer rechts-ventrikulären Hypoplasie und Hypertrophie mit nachlassender Pumpfunktion, es findet sich ein nur noch minimaler oder fehlender antegrader Fluss über die Pulmonalklappe. Es kommt zu einer Ductus-abhängigen Lungendurchblutung mit reverser Perfusion des Ductus arteriosus. Mit zunehmend eingeschränkter rechts-ventrikulärer Pumpfunktion lässt die Trikuspidalregurgitation nach oder kann gänzlich fehlen.

Die Pulmonalatresie wird in eine membranöse und muskuläre PA unterschieden. Bei der *membranösen* Pulmonalatresie (PA) ist ausschließlich die Pulmonalklappe undurchlässig. Der hypertensive rechte Ventrikel ist eher wenig hypoplastisch und meist noch gut kontraktile und entleert sich retrograd durch eine ausgeprägte Trikuspidalregurgitation in den rechten Vorhof.

Insgesamt ist die Prognose der rein membranösen PA günstig, die postnatale Therapie kann oft auf wenig invasive Maßnahmen wie die perkutane Pulmonalklappen-Valvulotomie und die Ballon-Angioplastie beschränkt bleiben.

Bei der *muskulären* PA ist üblicherweise der ganze rechts-ventrikuläre Ausflusstrakt atretisch und die Prognose deutlich schlechter. Aufgrund des erhöhten Druckes im RV ist auch die Trikuspidalklappe hypo- oder dysplastisch oder es finden sich Ebstein-artige Pathologien des septalen Segels. Die Inzidenz prognostisch ungünstiger ventrikulo-koronarer Konnektionen (VCC) oder Fisteln, über die sich der hypertensive RV entleert und somit zur Koronar- und Myokardperfusion beiträgt, sowie zusätzlicher Koronarstenosen oder -atresien ist bei der *membranösen* PA hoch (18, 19).

### **3.4 Assoziierte Anomalien**

Im Gegensatz zur Pulmonalstenose und -atresie *mit* VSD scheint die Inzidenz assoziierter kardialer, extra-kardialer und chromosomaler sowie nicht-chromosomaler syndromaler Anomalien bei Feten mit PSAIVS gering zu sein. Allerdings ist die Datenlage diesbezüglich rar, es existieren nur wenige und überwiegend historische Publikationen mit nur kleinen pränatalen Kollektiven oder Einzelfallberichte, in denen assoziierte Anomalien thematisiert wurden (1, 11, 14, 20 – 22).

Aktuellere Studien befassen sich überwiegend mit pränatalen echokardiographischen Prognoseparameter für das spätere uni- oder biventrikuläre Outcome (22 – 31). Es ist anzunehmen, dass in diesen Studien die Mehrzahl der Schwangerschaften mit schweren, prognostisch relevanten Begleit anomalies abgebrochen wurden, sodass keine verlässlichen Informationen über deren pränatalen Verlauf und Einfluss auf das postnatale Outcome existieren.

Angaben zu assoziierten Anomalien in pädiatrischen Publikationen sind ebenfalls nicht repräsentativ, da in diesen Kollektiven diejenigen Fälle mit schweren Begleit anomalies nicht mehr erscheinen. Daten zu *kardialen* Begleit anomalies beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen, in denen die PSAIVS mit einem rechten Aortenbogen oder einer Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe assoziiert war.

Die Inzidenz von *extrakardialen* Anomalien wird lediglich als „gering“ beschrieben, die von *chromosomalen* Anomalien mit 2,3 – 5,0 %, allerdings ohne Konkretisierung der Art der Chromosomenanomalien (1, 11, 22, 32). Es finden sich lediglich drei Einzelfallberichte, in denen eine Mikrodeletion 22q11 (21), eine Trisomie 21 und eine Deletion p4 (14) erwähnt wurden. Ein weiterer Fetus wurde als dysmorph und wahrscheinlich syndromal beschrieben (14).

Hier sind weitere Studien zur Inzidenz von assoziierten Anomalien bei der PSAIVS des Fetus wünschenswert.

### 3.5 Natürlicher Verlauf ohne intrauterine kardiale Intervention

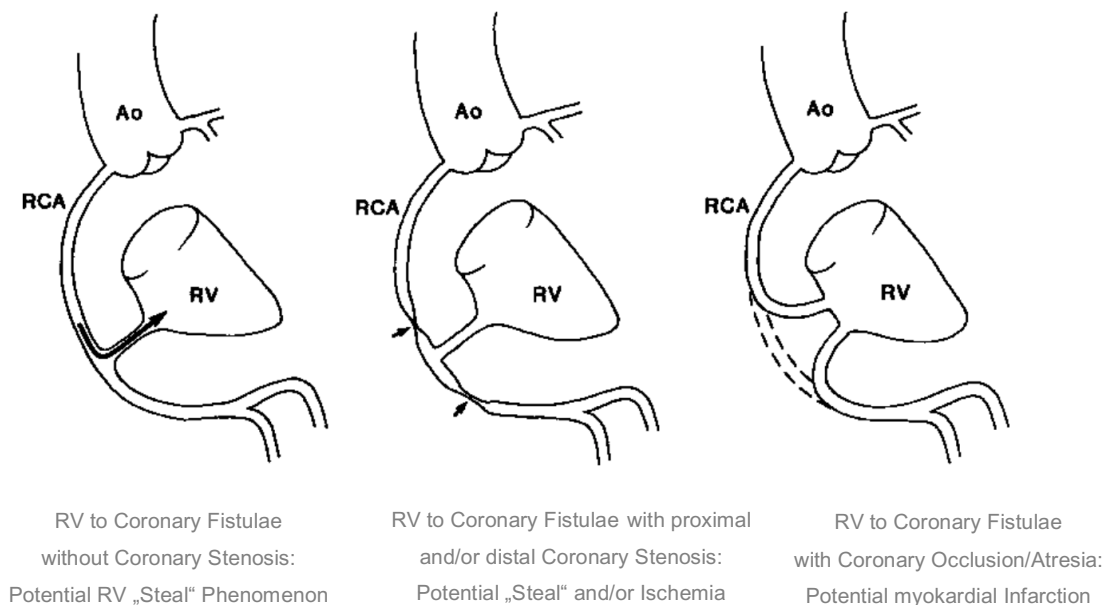
Die isolierte milde oder moderate PS mit intaktem Ventrikelseptum (PSIVS) mit normal großem RV ohne VCC manifestiert sich intrauterin, peripartal und in der Neonatalperiode meistens wenig symptomatisch und die Prognose ist exzellent.

Allerdings ist intrauterin eine Progression von einer milden zu einer kritischen PSAIVS mit hypoplastischem RV und Ductus -abhängiger Lungenperfusion möglich (11, 20, 33). Eine Ductus-abhängige Lungenperfusion zeigt sich im Farbdoppler durch eine Flussumkehr im Ductus arteriosus. Diese betroffenen Feten sollten zwingend in einem Zentrum mit angeschlossener Kinderkardiologie und Kinderkardiochirurgie entbunden werden, da die peri- und neonatale Symptomatik entsprechend der breiten morphologischen Heterogenität dieses Herzfehlers sehr variabel sein kann und eine Behandlung mit Prostaglandinen E2 lebensnotwendig.

Die postpartale Symptomatik ist abhängig:

- 1) vom Ausmaß der rechts-ventrikulären Hypoplasie (RVH),
- 2) vom Vorhandensein und Ausmaß einer Trikuspidalklappen-Dysplasie und -Insuffizienz,
- 3) von zusätzlichen Koronaranomalien wie VCC oder einer vom RV abhängigen Koronar- und Myokardperfusion (27, 34 – 36).

Begleitende Koronaranomalien finden sich in bis zu 34 % der PSAIVS (37 – 41) (Abb. 1).



**Abb. 1:** Verschiedene Varianten von Koronaranomalien bei Feten mit PSAIVS (Ao, Aorta; RCA, rechte Koronararterie; RV, rechter Ventrikel) (37).

Bei Vorliegen von VCC oder Fisteln erfolgt ein signifikanter Teil der Koronarperfusion durch den RV, es liegt eine dann vom RV abhängige Koronarperfusion vor (RVDCC). Während der Diastole kann gleichzeitig Blut aus der Aorta über die VCC in den RV abfließen. Durch dieses Coronary Steal-Phänomen wird die Koronarperfusion durch den niedrigen RV- Druck reduziert, somit kommt es typischerweise zu einem hohen Risiko einer Myokardischämie und eines Myokardinfarktes. Zusätzliche Koronastenosen oder -atresien, vor allem die proximal der VCC gelegenen und die kompletten aorto-koronaren Atresien, können die Abhängigkeit der Koronarperfusion vom RV zusätzlich verstärken (37 – 41).

Ist der RV signifikant hypoplastisch und/oder die Koronar- und Myokardperfusion über VCC vom RV abhängig (RVDCC), ist bei dem überwiegenden Anteil der betroffenen Kinder eine univentrikuläre Palliation unvermeidbar (27, 42). In diesen Fällen variieren die 5-Jahres-Überlebensraten zwischen < 50 % bis 86 % (1, 27, 34 – 36, 43 – 46). Liegen zur RVDCC noch zusätzliche Stenosen oder Atresien der Koronarostien vor, steigt die Mortalität bei univentrikulärer Palliation noch einmal dramatisch an, weshalb in diesen Fällen eine initiale Herztransplantation indiziert sein kann (47, 48).

### **3.6 Postnataler Verlauf und Therapie**

Entsprechend der morphologischen Heterogenität der PSAIVS ist die postnatale Symptomatik und Therapie sehr variabel. Erstes präoperativ-therapeutisches Ziel ist es, den Ductus arteriosus durch Prostaglandine E2 offen zu halten, um eine ausreichende pulmonale und systemische Perfusion zu gewährleisten.

Bei isolierter milder oder moderater Pulmonalstenose mit IVS mit noch normal großem RV, ausreichender rechts-ventrikulärer Funktion ohne Ductus -abhängiger Lungenperfusion und ohne VCC ist nachgeburtlich eine biventrikuläre Korrektur zu erwarten und die Prognose exzellent. Ist das Neugeborene asymptomatisch, kann in einigen Fällen auf eine Intervention in der Neonatalzeit zunächst verzichtet werden. Bei beginnender Zyanose ist die Therapie der Wahl unter anderem die perkutane Ballondilatation der Pulmonalklappe, sowie einem temporären Offenhalten des Ductus arteriosus (durch ein Stenting oder PGE2). Falls nötig kann dann eine vollständige Rekonstruktion des rechts-ventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) erfolgen.

Neugeborene mit Pulmonalatresie mit IVS benötigen immer eine katheter-basierte oder chirurgische Intervention. Auch wenn das bevorzugte Ziel immer die biventrikuläre Korrektur darstellt, macht die heterogene Morphologie der PAIVS ein individualisiertes operatives Management erforderlich (49). Die Morphologie der Trikuspidalklappe, des RV, die Art der PA (membranös oder muskulär) und das Vorhandensein von VCC bestimmen das interventionelle oder

chirurgische Management (2, 27, 34 – 36, 42, 50). Ist der RV extrem hypoplastisch und hypertroph und/oder ist die Koronarperfusion durch ventrikulo-koronare Fisteln maßgeblich vom rechten Ventrikel abhängig (RVDC), ist eine biventrikuläre Korrektur nicht mehr möglich (3).

### **Perkutane Ballon-Atrioseptostomie**

Voraussetzung für die weitere Therapie ist ein adäquater Rechts-Links-Shunt über ein nicht restriktives Foramen ovale. Liegt ein restriktives Foramen ovale vor, ist eine initiale perkutane Ballon-Atrioseptostomie oder eine chirurgische Septektomie notwendig, um einen ausreichenden atrialen Rechts-Links-Shunt zu gewährleisten. Dies ist insbesondere bei den Fällen nötig, in denen die Anlage eines systemisch-pulmonaler Shunts (modifizierter BT-Shunt) geplant ist.

### **Perkutane Valvulotomie der Pulmonalklappe**

Bei membranöser PAIVS ohne RVDC ist die initiale Therapie der Wahl die perkutane (Draht-, Laser- oder Hochfrequenz-) Valvulotomie der membranösen Pulmonalklappe gefolgt von einer perkutanen Ballon-Dilatation (19). Das Ziel einer biventrikulären Korrektur kann hier allerdings nur in den Fällen erreicht werden, in denen ein ausreichend großer Trikuspidalklappenring und ein ausreichend großer RV ohne RVDC vorliegt. Bei Kindern ohne ausreichende Lungenperfusion kann zusätzlich die Anlage eines systemisch-pulmonalen (modifizierten BT-) Shunts auch ein Stenting des Ductus arteriosus erforderlich werden, um die Lungenperfusion zu verbessern. Nach entsprechendem Wachstum des RV kann dieser dann wieder entfernt werden.

### **Chirurgische Korrektur versus Palliation**

Ziel der chirurgischen Therapie ist einerseits immer die Aufrechterhaltung einer ausreichenden pulmonalen Perfusion. Gleichzeitig soll ein weiteres Wachstum des RV und der Trikuspidalklappe ermöglicht werden. Je nach Morphologie kommt eine chirurgische biventrikuläre Korrektur oder eine univentrikuläre Palliation in Betracht.

Ist der RV nur gering hypoplastisch, ist meistens auch der RVOT gut entwickelt und es liegt üblicherweise eine membranöse PAIVS vor. Therapie der Wahl ist dann die Valvulotomie der Pulmonalklappe die notwendige Intervention im Herzkatheter-Labor. Falls nötig, kann zusätzlich noch ein systemisch-pulmonaler Shunt (mod. BT-Shunt) angelegt und der Ductus arteriosus ligiert werden, um die pulmonale Perfusion zusätzlich zu verstärken (42, 50, 51).

Sind der RV und die Trikuspidalklappe ausgeprägt hypoplastisch, finden sich meistens zusätzliche VCC, sodass eine univentrikuläre Palliation angestrebt wird. Initial wird ein systemisch-pulmonaler (mod. BT-) Shunt angelegt um somit den Ductus arteriosus durch eine Stenteinlage offengehalten. Im Verlauf wird dann die obere Hohlvene mit der rechten



Pulmonalarterie anastomosiert (bidirektionale Glenn-Operation) und zuletzt der rechte Vorhof komplett ausgeschaltet, indem auch die untere Hohlvene mit der Lungenarterie anastomosiert wird (totale cavo-pulmonale Konnektion, Fontan-Komplettierung). In einigen Fällen wird ein initiales Ductus-Stenting und ggf. eine zusätzliche BT-Shuntanlage notwendig, um Zeit bis zur endgültigen Herztransplantation zu überbrücken, wenn eine Fontan-Palliation nicht möglich ist, z. B. bei RVDCC.

Die peri- und postoperative Prognose ist nicht nur abhängig von einer ausreichenden pulmonalen, sondern vor allem auch von einer ausreichenden myokardialen Perfusion. Ohne zusätzliche Koronaranomalien ist die Langzeit-Prognose nach erfolgreicher univentrikulärer Palliation insgesamt sehr gut. Bei Kindern mit RVDCC findet sich jedoch zum Zeitpunkt der initialen Palliation eine signifikante frühe Mortalität, welche in den meisten Fällen auf eine koronare Ischämie zurück zu führen ist. Zusätzliche Atresien der koronararteriellen Ostien erhöhen die perioperative Mortalität dramatisch, sodass in diesen Fällen eine primäre Herztransplantation von Vorteil sein kann (47, 48).

### **3.7 Pränatale echokardiographische Prognoseparameter**

Bei der Pulmonalstenose oder -atresie *mit VSD* wird das Ausmaß der rechtsventrikulären Hypoplasie und damit die Prognose von der Größe und der Art des VSD bestimmt und ist pränatal zuverlässig vorhersehbar (52 – 61). Dagegen ist eine pränatale Vorhersage der postnatal zu erwartenden uni- oder biventrikulären Zirkulation bei der kritischen PSA/VS deutlich anspruchsvoller (5, 9, 14, 23 – 29, 35, 47, 62, 63). Da aber die elterliche Entscheidung hinsichtlich der Fortsetzung ihrer Schwangerschaft überwiegend von der Aussicht auf eine biventrikuläre Korrektur abhängt, ist eine exakte pränatale Prognoseeinschätzung von entscheidender Bedeutung.

Bis dato existierten keine optimalen pränatale Prognoseparameter. Bislang publizierte pränatale echokardiographische Parameter basieren auf Ratios verschiedener kardialer Diameter, auf z-Scores sowie auf dopplersonographischen Messungen von Zeitintervallen. Diese Parameter sind etablierte pädiatrische Parameter, die postnatal angewandt werden und die jetzt im Rahmen von Studien auf die Fetalzeit übertragen und auf ihre Zuverlässigkeit geprüft wurden (5, 9, 14, 23 – 29, 35, 47, 6 – 66).

Folgende Parameter und Grenzwerte wurden entweder alleine oder in Kombination als 3- oder 4-Punkte-Scoring-System verwendet und prognostizierten einen univentrikulären Outcome:

- RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,64$  (29) oder  $< 0,6$  (23),
- eine TV/MV-Diameter-Ratio  $\leq 0,83$  (29) oder  $< 0,7$  (26) oder  $\leq 0,62$  (28) oder  $< 0,55$  (26) oder  $\leq 0,59$  (25),

- eine PV/AV-Diameter-Ratio  $\leq 0,75$  (29),
- Ratio von Zeitdauer des Einstroms über die TV / Zeitdauer eines Herzzyklus  $\leq 36,5$  % (29) oder  $< 31,5$  % (26),
- Vorhandensein von VCC (4, 6, 23, 25),
- fehlende oder nur geringe Trikuspidalregurgitation (25 – 28),
- fehlender oder reverser enddiastolischer Fluss im Ductus venosus (25),
- PV z-Score  $\leq -1$  (25),
- TV z-Score  $\leq -3,4$  (25) oder  $< -3$  (4, 27) (67) oder  $< -2$  (6),
- Nachweis eines restriktiven interatrialen Septums (25).

Durch die Kombination von drei oder vier dieser Parameter in einem Scoring-System gelang es, ein univentrikuläres Outcome mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 92 % (29) oder ein biventrikuläres Outcome mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 100 % vorherzusagen (25).

Diese Parameter wurden in sehr kleinen pränatalen Kohorten validiert, die Grenzwerte zeigten eine hohe Variabilität innerhalb der verschiedenen Kohorten und sind für die tägliche Routine-Echokardiographie eher unpraktikabel, da sie Gestationsalter-spezifische Grenzwerte beinhalteten und die Berechnung von z-Scores zeitaufwendig ist (1, 5, 14, 23 – 30, 63, 65).

Ein zuverlässiges und in der täglichen Praxis einfacher anwendbares echokardiographisches Scoring-System für die pränatale Vorhersage der zu erwartenden postpartalen Zirkulation wäre wünschenswert.

### **3.8 Intrauterine Valvuloplastie der Pulmonalklappe**

Neugeborene mit PSAIVS und univentrikulärer Zirkulation müssen sich schon früh in der Neonatalzeit verschiedensten Interventionen unterziehen. Diese reichen von einem initialen Stenting des Ductus arteriosus und der Anlage eines modifizierten BT-Shunts, über eine perkutane Valvulotomie und Ballon-Dilatation in Fällen, in denen noch Hoffnung auf eine biventrikuläre Korrektur besteht, bis hin zur bidirektionalen Glenn-Anastomose und anschließender Fontan-Komplettierung.

Pränatale echokardiographische Scoring-Systeme erlauben inzwischen eine präzise Vorhersage der postpartalen Zirkulation. Zusätzlich ist selbst bei initial milder bis moderater PSAIVS eine intrauterine Progression zur kritischen PSAIVS mit Entwicklung eines hypoplastischen RV möglich. Dieses Dilemma führte dazu, dass in ausgewählten Zentren die intrauterine Valvuloplastie der Pulmonalklappe bei PSAIVS etabliert wurde (entsprechend der Aorto-valvuloplastie bei kritischer Aortenstenose), um den RV zu entlasten und eine intrauterine Progression zu einer univentrikulären Zirkulation zu verhindern (5, 25, 29, 31, 63, 68 – 71).

Die intrauterine Valvuloplastie der Pulmonalklappe verbessert im günstigsten Falle den rechtsventrikulären Abfluss und dadurch das rechtsventrikuläre Wachstum, die Funktion des RV wird verbessert und die Chance auf eine postnatal biventrikuläre Zirkulation erhöht (7). Allerdings ist die Zahl der behandelten Feten immer noch gering und die Rate an Interventionsbedingten Komplikationen und fetalen Verlusten erheblich. Es gibt nur begrenzte Nachbeobachtungsdaten und sehr variable Auswahlkriterien, welche Feten von einer pränatalen Intervention profitieren könnten (1, 7). Einschlusskriterien der Linzer Arbeitsgruppe für die intrauterine Valvuloplastie in der 23. bis 30. SSW sind ein (supra-) systemischer Druck im rechten Ventrikel, ein rechtsventrikulärer Wachstumsarrest, ein z-Score des RV von  $< -3$ , ein z-Score der Trikuspidalklappe von  $< -3$  sowie das Vorliegen einer valvulären oder subvalvulären Stenose (4), wohingegen die Bostoner Arbeitsgruppe ab einem z-Score der Trikuspidalklappe von  $> -2$  und bei Vorliegen einer membranösen Pulmonalatresie intrauterin interveniert (5, 6).

Im Rahmen der Valvuloplastie wird eine 19-Gauge Hohlnadel ultraschallgesteuert durch die mütterliche Bauchdecke, den Uterus und den fetalen Thorax in den rechten Ventrikel vorgeschoben und über die stenotische oder atretische Pulmonalklappe (PV) in den Pulmonalstamm vorgeschoben. In der anschließenden Ballondilatation wird ein Ballon im Verhältnis von 1,2 bis 1,3 zur PV aufgefüllt und diese dadurch aufgesprengt. Indikatoren für eine erfolgreiche Valvuloplastie sind anschließend ein antegrader Fluss über die PV mit gleichzeitiger Pulmonalinsuffizienz und eine verbesserte diastolische Funktion des RV.

Im Gegensatz zur technisch leichteren Aortoavuloplastie, bei der der linke Ventrikel eher dilatiert und dünnwandig ist und die Aortenklappe von apikal besser erreichbar ist, ist bei der PSAIVS der RV klein, hypertroph und retrosternal gelegen und somit schlechter erreichbar. Zusätzlich muss die PV scharf punktiert werden und kann nicht durch den Führungsdraht alleine überwunden werden, bevor der Ballon über der Klappe platziert wird. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt ist hypoplastisch und somit schlechter darstellbar und zusätzlich meist nicht geradlinig, wodurch der Punktionswinkel ungünstiger ist (72). Die technische Erfolgsrate insgesamt wird deshalb mit nur 70 – 75 % beschrieben (5 – 7, 73). Fetale periinterventionelle Komplikationen sind die Entwicklung eines punktionspflichtigen Hämoperikards in 55 % der Valvuloplastien sowie eine behandlungspflichtige Bradykardie in 36 %. Die Interventionsbedingte fetale Verlustrate beträgt 12 – 16 % und ist damit höher als die der intrauterinen Aortoavuloplastie (7).

Eine Valvuloplastie bei Vorliegen von VCC mit einer RVDCC würde durch Reduktion des rechtsventrikulären Drucks zu einer Einschränkung der Koronar- und Myokardperfusion

führen, weshalb in diesen Fällen eine intrauterine Pulmonalklappen-Valvuloplastie unterbleiben muss.

Auch wenn ein Benefit der intrauterinen kardialen Intervention bei PSAIVS zu vermuten ist, ist die Auswahl passender Feten mangels klarer Selektionskriterien und optimaler Cut-Off-Werte schwierig. Vergleiche mit nicht-behandelten Feten sind aufgrund kleiner Fallzahlen und Fehlen einer Kontrollgruppe nur schwer möglich und möglicherweise biased. So hätten einige Feten mit prä-interventionell idealen Kriterien für ein biventrikuläres Outcome ihre Intervention vielleicht gar nicht benötigt, weil möglicherweise gar kein Progress zum hyoplastischen RV erfolgt wäre oder sich ihr Herz möglicherweise auch ohne Intervention regeneriert hätte. Bei gleichzeitig erheblichen Interventions-bedingten Komplikationen und Verlusten bleibt die fetale Intervention derzeit umstritten und solange eine experimentelle Therapie (5, 7).

Alle in einem Zeitraum von 14 Jahren (2003 – 2016) an zwei universitären Zentren der DEGUM Stufe III für Pränatalmedizin und fetale Echokardiographie (Universitätskliniken Köln und Bonn) pränatal diagnostizierten Fälle von PSAIVS beim Fetus wurden retrospektiv ausgewertet. Fälle mit unvollständigen Outcome-Daten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

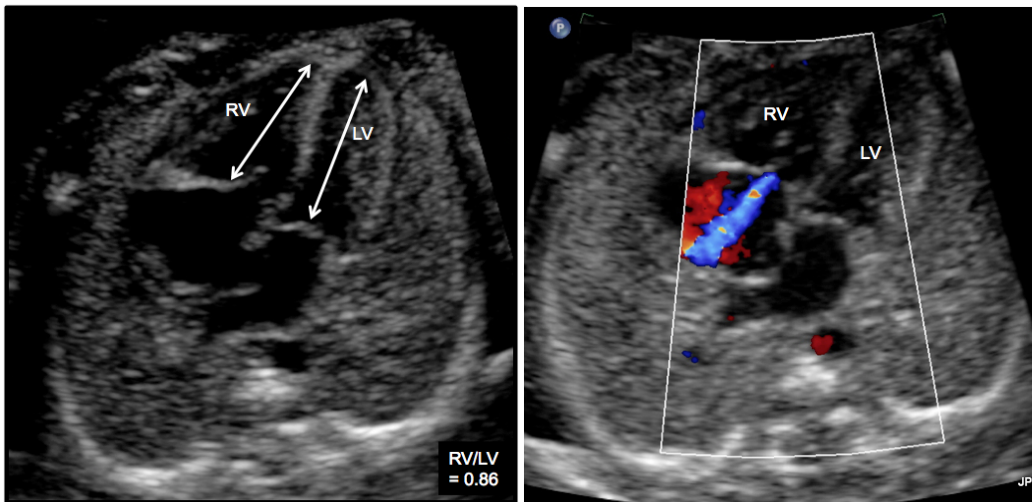
Die Diagnose PSAIVS wurde bei Feten mit hoch restriktivem oder fehlendem Vorwärtsfluss über die PV, holosystolischer retrograder Perfusion des Ductus arteriosus, Ausschluss eines VSD und normalem Ansatz der Trikuspidalklapensegel gestellt. Fälle mit Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe oder unguarded tricuspid orifice wurden ausgeschlossen. Die prä- und postpartalen Befunde aller Lebendgeborenen wurden miteinander verglichen, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der pränatal gestellten Diagnosen zu beurteilen. Eine Karyotypisierung erfolgte in 35 von 50 (70 %) Fällen pränatal, bei den übrigen Lebendgeborenen postpartal.

In beiden Zentren wurden sowohl die anatomische Untersuchung als auch die fetale Echokardiographie standardisiert durchgeführt. Die fetale Echokardiographie erfolgte segmental unter Verwendung der üblichen, publizierten anatomischen Ebenen in der B-Bild-Sonographie, in der Farbdoppler-Sonographie und mittels gepulstem Doppler (74, 75). Das postnatale therapeutische und operative Management sowie das Outcome wurden durch Analyse der vollständigen medizinischen Unterlagen bis zur letzten Nachuntersuchung beurteilt. 33 Fälle wurden in einem unserer beiden Zentren betreut, 16 Patienten wurden später wohnort- und heimatnah entbunden und dort postnatal betreut.

Die Beurteilung kardialer Morphologien, die Messungen kardialer Diameter, und Dopplerfluss-Geschwindigkeiten sowie die Berechnung von Zeitintervallen erfolgten standardisiert, wie einschlägig publiziert (5, 23, 29, 30). Folgende Parameter wurden gemessen und berechnet (Abb. 2-7):

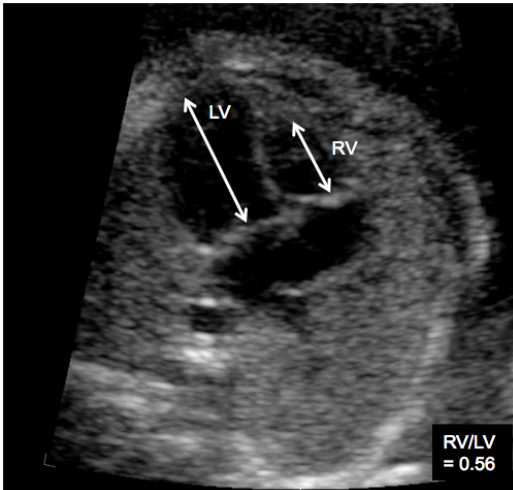
- Verhältnis von rechts- zu links-ventrikulärer Länge (RV/LV-length ratio),
- Verhältnis von TV- zu MV-Annulusdiameter (TV/MV-ratio),
- TV-Durchmesser-z-Scores,
- RV-Längen-z-Scores,
- RV-Füllungszeit zur Gesamt-Herzzykluslänge in Prozent,
- Vorhandensein oder Fehlen von VCC,
- Vorhandensein einer TR und Quantifizierung der TR durch Messung der systolischen Spitzengeschwindigkeit der TR.

RVH wurde definiert als RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$ . Die rechts- und links-ventrikulären Längenmessungen erfolgten in einer apikalen Darstellung enddiastolisch bei geschlossenen Atrioventrikularklappen mit Kaliper-Positionierung jeweils an den inneren Grenzschichten (Messung innen-innen) (Abb. 2 und 4).



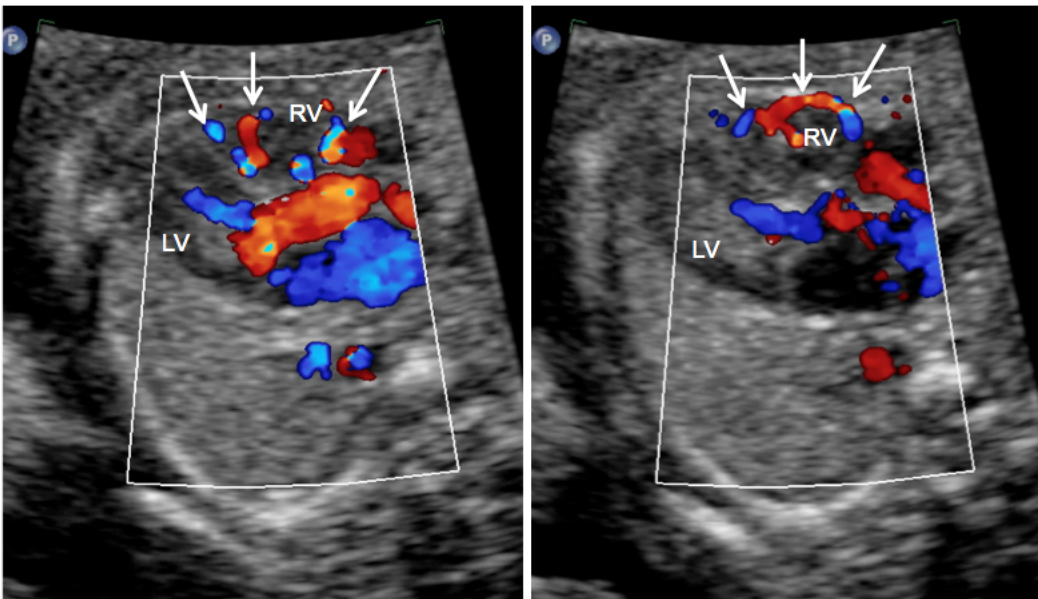
**Abb. 2 (oben links):** B-Bild eines Fetus mit PSAIVS in der 23. SSW mit normal entwickeltem RV mit einer RV/LV-Längen-Ratio von 0,86 im B-Bild.

**Abb. 3 (oben rechts):** Farbdoppler desselben Fetus wie in Abb. 2 mit Darstellung der Trikuspidalregurgitation.

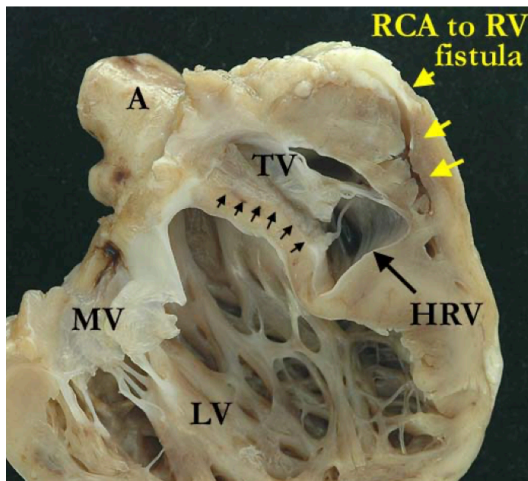


**Abb. 4:** B-Bild eines Fetus mit PSAIVS in der 23. SSW mit hypoplastischem RV mit einer RV/LV-Längen-Ratio von 0,56.

Mit Ausnahme von vier Fällen (46/50) wurden alle einzelnen Parameter mindestens zweimalig im Verlauf der Schwangerschaft beurteilt und gemessen. Für unser Scoring-System wurden immer diejenigen Parameter verwendet, die jeweils bei der Erstvorstellung gemessen wurden.



**Abb. 5 und 6:** Farbdoppler desselben Fetus wie in Abb. 4 mit hypoplastischem RV und ventriculokoronaren Fisteln (Pfeile)



**Abb. 7:** Postmortaler pathoanatomischer Befund eines Neugeborenen mit PAIVS mit ventrikulokoronaren Fisteln vom hypoplastischen rechten Ventrikel (HRV) zur rechten Koronararterie (RCA) (A, Aorta; MV, Mitralklappe; LV, linker Ventrikel; TV, Trikuspidalklappe)  
(Photo ©Diane Spicer, ipccc-awg.net)

Ein eigenes pränatales, drei Parameter enthaltendes Scoring-System zur Vorhersage der postpartalen Zirkulation wurde entwickelt und mit den postpartalen Befunden verglichen, einschließlich der Beurteilung der TR, der rechts-ventrikulären Größe und des Vorhandenseins von VCC oder anderer Koronaranomalien.

Alle Fälle wurden nach Schwangerschafts-Outcome in fünf Gruppen eingeteilt: Schwangerschaftsabbruch (TOP), intrauteriner (IUFD) oder neonataler Tod (NND), Tod im Säuglings- oder Kindesalter (SID) und Überlebende. Als NND wurde ein Versterben innerhalb der ersten 28 Lebenstage definiert. Zur Bestätigung der pränatalen Diagnosen standen uns von allen Lebendgeborenen postpartale echokardiographische Befunde, Herzkatheter- und OP-Berichte oder Obduktionsberichte zur Verfügung.

Intergruppenvergleiche erfolgten mit dem Chi-Square-Test, dem Student *t*-Test oder dem Fisher's Exact-Test. ROC-Kurven wurden für alle potentiellen prognostischen Marker errechnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Werte als Mittelwert und Abweichung (Range) angegeben.  $P < 0,01$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Ethikkommissionen beider in die Studie einbezogenen Zentren benötigten keinen formalen Antrag auf Genehmigung für retrospektive Archivstudien. Genehmigungen wurde deshalb nicht beantragt.

## 4. Ergebnisse

50 Feten mit kritischer PSIVS (n = 11) oder PAIVS (n = 39) wurden pränatal im Studienzeitraum identifiziert, alle Feten hatten eine holosystolische retrograde Perfusion des Ductus arteriosus Botalli. In einem Fall mit PAIVS wurde postpartal die Diagnose Pulmonalatresie *mit* VSD gestellt, sodass dieser Fall aus weiteren Outcome-Analysen ausgeschlossen wurde.

9 von 11 (81,8 %) der Feten mit PSIVS hatten im Laufe der Schwangerschaft einen Progress zu einer PAIVS. Das mittlere Gestationsalter bei Erstvorstellung betrug 27 + 5 Wochen (range 15 + 0 – 38 + 4 SSW). Grund der Vorstellung in einem der beiden teilnehmenden Zentren war ein bereits bestehender Verdacht auf Herzfehler in 16 von 49 (32,6 %) Fällen sowie extern diagnostizierte extra-kardiale Fehlbildungen in 5 (10,2 %) Fällen. In 28 (57,2 %) Fällen wurde der Herzfehler als Zufallsbefund im Rahmen des Routine-Screenings diagnostiziert. Trotz veränderter Screening-Konzepte in Deutschland während der letzten Jahrzehnte mit verpflichtender Beurteilung des Vier-Kammerblicks im Rahmen des Routine-Screenings gab es in unserer Kohorte während des 14-jährigen Studienzeitraums keine Tendenz zu einer früheren Diagnosestellung.

### 4.1 Zusätzliche kardiale, extra-kardiale und genetische Anomalien

19 (38,0 %) Feten hatten zusätzliche VCC, alle in Kombination mit einer PAIVS. Mit Ausnahme eines Fetus hatten alle dieser Feten mit VCC ein univentrikuläres Outcome. 21 (42,9 %) Feten hatten schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der durchschnittlich 23 + 5 SSW (range 18 + 6 – 29 + 5 SSW) eine RVH. RVH war definiert als RV/LV-Längen-Ratio von  $\leq 0.6$ . Mit zwei Ausnahmen hatten alle Feten mit RVH entweder zusätzliche VCC oder eine signifikant eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion mit einer Trikuspidalklappen-Regurgitation von  $\leq 2$  m/s.

11 (22,4 %) Feten hatten eine signifikante TV-Dysplasie, 1 (2 %) weiterer Feten ein zusätzliches aorto-pulmonales Fenster. Kardiale Nebenfunde ohne prognostische Bedeutung waren ein ASD in drei und eine LPSVC in zwei Fällen.

7 (14,3 %) Feten hatten extrakardiale Anomalien. Diese waren eine unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, eine einseitige Nierenagenesie, ein Hypertelorismus mit Ventrikulomegalie, ein bilateraler Hydrothorax und eine schwere intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) bei jeweils einem Fetus sowie eine Hydronephrose mit Megaureteren bei zwei Feten. Ein (2 %) Fetus hatte eine CHARGE-Assoziation.

Bei 35 Feten erfolgte eine pränatale Karyotypisierung. Chromosomale Auffälligkeiten oder genetische Syndrome fanden sich keine.



## 4.2 Genauigkeit des pränatalen Ultraschalls

Um die Genauigkeit der pränatal erhobenen Befunde zu evaluieren, haben wir die pränatalen mit den postnatalen Befunden aller 43 lebendgeborenen Kinder verglichen. Mit Ausnahme eines Falles wurde die pränatale Diagnose der PSAIVS postnatal bestätigt (97,7 %). Lediglich in einem Fall wurde postpartal die Diagnose Pulmonalatresie *mit* VSD gestellt, sodass dieser Fall aus weiteren Outcome-Analysen ausgeschlossen wurde. In 41 von 43 Fällen (95,3 %) war auch die pränatale Beurteilung der VCC korrekt, in zwei Fällen wurden vorhandene VCC pränatal übersehen.

## 4.3 Outcome des Gesamtkollektivs

Vier (4/49 = 8,2 %) Schwangerschaften wurden abgebrochen. Alle vier Feten hatten bereits einen hypoplastischen rechten Ventrikel bei Erstdiagnose, drei (3/4) hatten zusätzliche VCC. Ein univentrikuläres Outcome war in allen Fällen zu erwarten.

Intrauterin verstarben zwei (2/49 = 4,1 %) Feten. Ein Fetus war massiv wachstumsretardiert und verstarb intrauterin mit 30 SSW und einem Gewicht von 700 Gramm (< 3. Perzentile). Der zweite Fetus entwickelte einen bilateralen Hydrothorax unklarer Genese und verstarb mit 36 SSW aus unbekanntem Gründen.

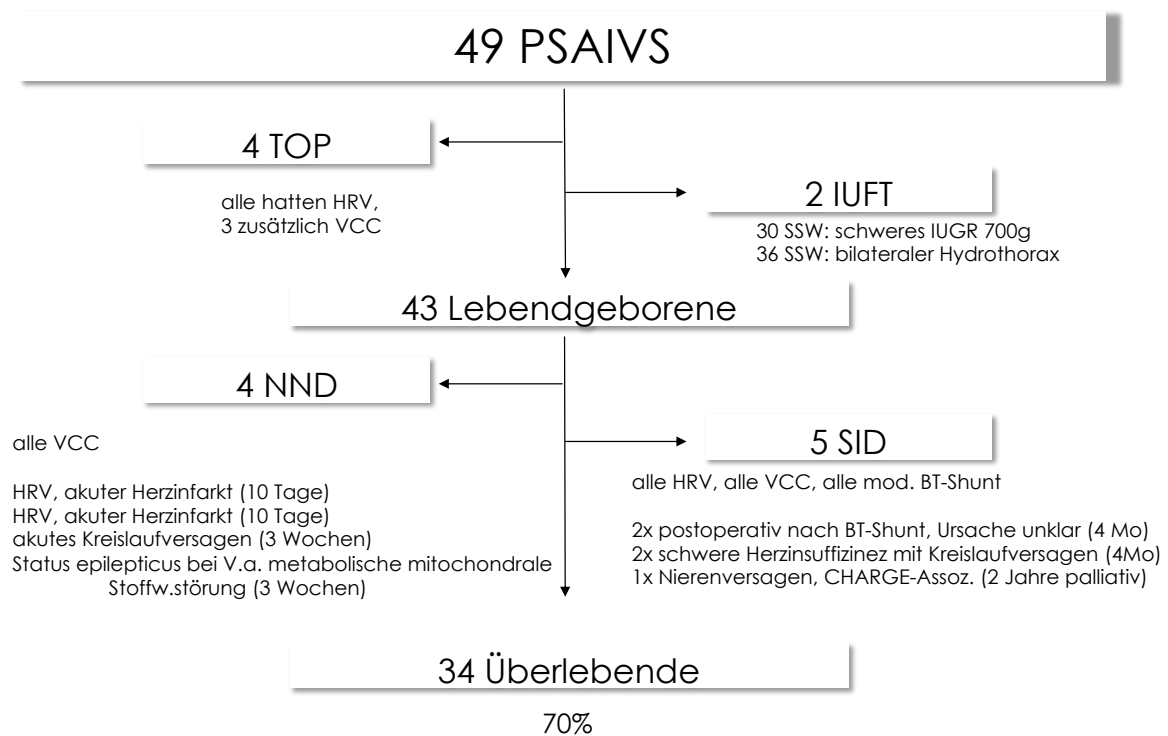
Vier (4/49 = 8,2 %) Neugeborene verstarben in der Neonatalperiode. Alle wurden am Termin geboren und hatten VCC. Zwei der vier Neugeborenen hatten bei Erstdiagnose einen hypoplastischen RV, beide verstarben an akutem Myokardinfarkt innerhalb der ersten 10 Lebenstage. Beide anderen Kinder verstarben nach 3 Wochen aufgrund eines akuten Kreislaufversagens bzw. im Status epilepticus und mit Verdacht auf eine metabolische mitochondriale Stoffwechselstörung.

Fünf (5/49 = 10,2 %) Kinder verstarben im Säuglings- oder Kleinkindesalter. Alle hatten schon bei Erstdiagnose einen hypoplastischen RV und VCC, alle wurden am Termin geboren und erhielten initial einen modifizierten Blalock-Taussig-(BT-)Shunt. Diese zwei (2/5) Säuglinge verstarben aus unbekanntem Gründen nach Anlage des BT-Shunts, zwei (2/5) verstarben an schwerer Herzinsuffizienz und Kreislaufversagen, alle innerhalb der ersten vier Lebensmonate. Der 5. Säugling hatte eine CHARGE-Assoziation mit typischen Begleitaneomalien und verstarb nach palliativer Betreuung im Alter von 2 Jahren an Nierenversagen.

35 Kinder waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up am Leben. Die Gesamtüberlebensrate nach pränataler Diagnose einer kritischen PSAIVS betrug in unserem Kollektiv somit 69,4 %.

Nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche und des einen Falles mit rein palliativer Betreuung lag die Intention-to-Treat-Überlebensrate bei 77,3 %.

Alle 25 Kinder, bei denen eine biventrikuläre Korrektur möglich war, überlebten ihre OP. Dagegen überlebten nur 9 von 17 Kindern ihre univentrikuläre Palliation. Alle acht verstorbenen Kinder verstarben innerhalb der ersten vier Lebensmonate. Nach erfolgter Anlage des BT-Shunts innerhalb der ersten vier Monate traten dann im weiteren Verlauf keine weiteren Todesfälle mehr auf. Die Mortalität bei univentrikulärer Palliation betrug somit innerhalb der ersten vier Lebensmonate 47,4 %, nach vollendetem 4. Lebensmonat 0 %.



**Abb. 8:** Schematische Darstellung des Gesamtkollektivs

#### 4.4 Outcome der Überlebenden

25 Kinder mit *biventrikulärer Zirkulation* waren zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung noch am Leben. Mit einer Ausnahme hatte keines der Kinder aus dieser Gruppe zusätzliche VCC. Lediglich ein Kind hatte vorgeburtlich korrekt beschriebene, extrem dünne und somit hämodynamisch nicht relevante VCC. Innerhalb des ersten Lebensmonats erhielten alle Kinder eine interventionelle Palliation, entweder durch eine perkutane Ballondilatation bei PSAIVS (n = 3) oder durch eine chirurgische (n = 12) oder Hochfrequenz- (n = 10) Valvulotomie bei PAIVS. Ein Stenting des Ductus arteriosus war bei sechs Kindern erforderlich.

Aufgrund weiter eingeschränkter pulmonaler Perfusion benötigten sechs Kinder die Anlage eines temporären systemisch-pulmonalen Shunts, entweder einen zentralen AP-Shunt (n = 2) oder einen modifizierten BT-Shunt (n = 4). Beim AP-Shunt wird die Aorta ascendens mit der Pulmonalarterie, beim modifizierten BT-Shunt der Truncus brachiocephalicus mit der Pulmonalarterie temporär anastomosiert. Im weiteren Verlauf erfolgte dann nach Verschluss aller temporären Shunts die endgültige Rekonstruktion des RVOT, entweder mit einem transannulären Patch (n = 4) oder durch Anlage eines Conduits (n = 6).

Kardiale Re-Interventionen waren im weiteren Verlauf häufig. Die Mehrzahl (56 %) der Kinder benötigte im Durchschnitt zwei, manche Kinder bis zu fünf Re-Interventionen, darunter überwiegend Ballon-Dilatationen aufgrund rezidivierender Pulmonalklappen- oder Conduit-Stenosen. Ein Kind benötigte einen Conduitwechsel im 9. Lebensjahr.

23 (92,0 %) dieser 25 Kinder lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ohne jegliche Einschränkungen, auch wenn echokardiographisch bei etwa jedem fünften Kind eine asymptomatische, milde bis moderate Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz oder eine Pulmonalklappenstenose echokardiographisch nachweisbar war. Ein Kind war durch eine bestehende Legasthenie und Dyskalkulie leicht beeinträchtigt, Ein weiteres Kind dagegen war schwer beeinträchtigt und litt unter Tetraspastik, psychomotorischer Retardierung und Strabismus. Postoperativ hatte dieses Kind eine supraventrikuläre Tachykardie entwickelt, die antiarrhythmisch mit Amiodaron therapiert wurde. Unter dieser Therapie erlitt das Kind einen plötzlichen Herzstillstand, wurde Reanimations- und im Anschluss ECMO-pflichtig und erlitt Hirnblutungen ersten Grades.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe mit biventrikulärer Zirkulation betrug 80 Monate (range 28 – 140 Monate).

Neun Kinder mit *univentrikulärer Zirkulation* waren bei der letzten Nachuntersuchung am Leben. Alle hatten bei Geburt ein hypoplastisches Rechtsherz und/oder VCC. Alle Kinder (n = 9) erhielten initial eine interventionelle Ballon-Atrioseptostomie oder eine chirurgische Septektomie und als ersten Schritt der Palliation entweder einen modifizierten BT- (n = 8) oder AP-Shunt (n = 1). Im zweiten Schritt erhielten alle Kinder (n = 9) die bidirektionale Glenn-Anastomose.

Sieben der neun Kinder hatten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up bereits eine Fontan-Komplettierung, bei der auch die untere Hohlvene vom rechten Vorhof abgetrennt und mittels eines GoreTex-Patches an die rechte Pulmonalarterie anastomosiert wird (sog. totale cavopulmonale Konnektion (oder TCPC)). Zwei Kinder warteten nach erfolgter Glenn-Anastomose noch auf die Fontan-Komplettierung.

Re-Interventionen waren in dieser Gruppe im Vergleich zur Gruppe der biventrikulär korrigierten Kinder deutlich seltener. 44 % der Kinder benötigte maximal 2 zusätzliche Re-Interventionen wegen rezidivierender Stenosen.

Alle (100 %) operierten Kinder waren zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung gesund, alle hatten eine gute Herzfunktion und lebten ohne signifikante Einschränkungen.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit in dieser Gruppe betrug 86 Monate (range 24 – 160 Monate).

Zusammengefasst wurden alle 43 Lebendgeborene mit ihrer pränatal korrekt vorhergesagten Zirkulation geboren. Darunter konnten 25 Lebendgeborene ihre pränatal korrekt vorhergesagte BV-Zirkulation postnatal beibehalten, alle wurden biventrikulär korrigiert und waren zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung noch am Leben. 18 Lebendgeborene entwickelten ihre pränatal korrekt vorhergesagte univentrikuläre Zirkulation. Drei Kinder starben vor und sechs Kinder nach dem ersten Schritt der Palliation (BT- oder AP-Shuntanlage). Zwischen dem zweiten (Glenn-Anastomose) und dem letzten (Fontan-Komplettierung) Schritt der Palliation verstarb kein weiteres Kind mehr, sodass neun Kinder zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mit univentrikulärer Zirkulation am Leben waren.

#### **4.5 Pränatale prädiktive Marker**

Anhand unserer Kohorte evaluierten wir zunächst alle bislang bekannten prädiktiven pränatalen Prognoseparameter für ein uni- oder biventrikuläres Outcome (4, 6, 23, 25 – 29, 67) (siehe Tab. 1).

Folgende prädiktive echokardiographische Marker wurden evaluiert und berechnet:

- RV/LV-Längen-Ratio,
- TV/MV-Annulusdiameter-Ratio ,
- rechts-ventrikuläre Füllungszeit im Verhältnis zur Gesamt-Herzzykluslänge,
- TV-Annulus-Diameter z-Score,
- RV-Längen z-Score,
- end-systolische Spitzengeschwindigkeit über der TR,
- Beschreibung vorhandener VCC (Tab. 1).

	<b>BV circulation</b>	<b>UV circulation</b>	<b>p value</b>
RV/LV length ratio	0.71 (0.46 – 1.05)	0.46 (0.30 – 0.60)	< 0.01
RV/LV length ratio $\leq$ 0.6	3/24	13/14	< 0.01
TV/MV ratio	0.86 (0.44 – 1.33)	0.48 (0.33 – 0.84)	< 0.01
TV/MV ratio < 0.7	4/24	10/14	< 0.01
RV filling time (%) **	40.0 (25.5 – 54.3)	26.35 (17.6 – 52.7)	< 0.01
RV filling time < 31.5 %	1/23	11/14	< 0.01
TV annular diameter z-score	0.32 (4.02 – 4.14)	-3.07 (0.58 – 7.09)	< 0.01
TV annular diameter z-score $\leq$ - 4	1/24	6/14	< 0.01
RV length z-score	-3.31 (-0.6 – 6.57)	-5.02 (-2.46 – 7.52)	< 0.01
TR Vmax (m/s)	3.94 (2.8 – 5.5)	2.15 (0 – 5.5)	< 0.01
TR Vmax < 2 (m/s)	0/25	11/14	< 0.01
VCC present	1/25	10/14	< 0.01

**Tab. 1:** Fetale echokardiographische prädiktive Prognoseparameter für ein uni- oder biventrikuläres Outcome (gemessen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) der 25 Lebendgeborenen mit biventrikulärer Zirkulation und der neun Überlebenden und der fünf verstorbenen Lebendgeborenen mit univentrikulärer Zirkulation (nicht alle Messungen waren bei allen Kinder möglich) (\*\* Dauer des Einstroms über die Trikuspidalklappe/Länge eines Herzzyklus)

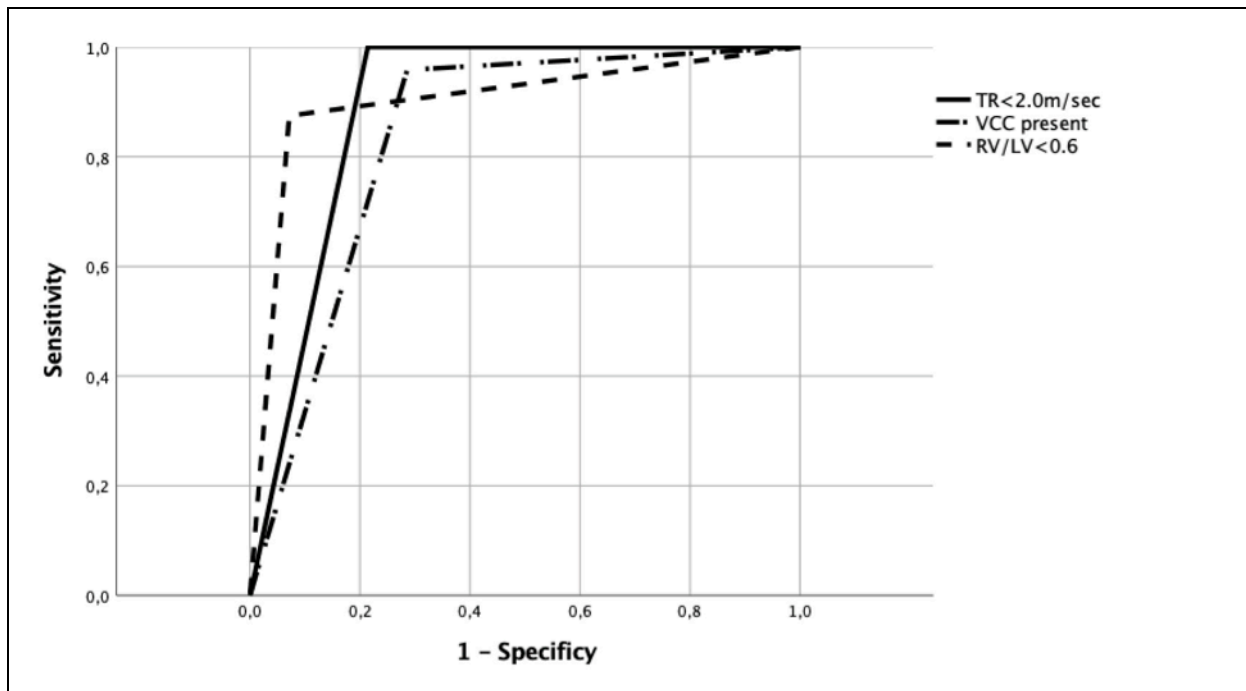
Folgende dieser Parameter waren signifikant mit einem univentrikulären Outcome assoziiert:

- RV/LV-Längen-Ratio  $\leq$  0,6,
- TV/MV-Ratio < 0,7,
- rechts-ventrikuläre Füllungszeit < 31,5 %,
- TV-Annulus-Diameter z-Score  $\leq$  - 4,
- TR < 2 m/s oder eine fehlende TR
- darstellbare VCC.

Im Gegensatz dazu waren eine RV/LV-Längen-Ratio > 0,6, eine TV/MV-Annulusdiameter-Ratio  $\geq$  0,7, eine RV-Füllungszeit  $\geq$  31,5%, ein TV-Annulus-Diameter > -4, eine TR  $\geq$  2m/s und das Fehlen von VCC signifikant mit einem biventrikulären Outcome assoziiert (Tab. 1).

Die drei prognostisch signifikantesten Prädiktoren ( $p = <0,01$ ) für eine univentrikuläre Zirkulation waren folgende drei Parameter:

1. die RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$ ,
2. eine fehlende oder nur milde TR  $< 2\text{m/s}$ ,
3. vorhandene VCC (Abb. 9).



**Abb. 9:** ROC-Kurve für die RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$ , die TR  $< 2\text{m/s}$  und für VCC zur Prädiktion eines univentrikulären Outcomes bei Feten mit PSAIVS.

Deshalb wurden diese drei Prognoseparameter in unser neues Scoring-System inkludiert. Damit konnten wir auf für die tägliche Routine unpraktische Gestationsalter-abhängige Marker sowie zeitaufwendig zu berechnende z-Scores verzichten.

Eine RV/LV-Längen-Ratio  $> 0,6$  beschreibt eine ausreichende Größe des RV und ist die Voraussetzung für eine adäquate rechts-ventrikuläre Funktion. Prognostisch ungünstig ist dagegen ein hypoplastischer RV mit einer RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$  zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Dementsprechend wurden alle 14 Feten unseres Kollektivs mit einer RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$  mit einer univentrikulären Zirkulation geboren.

Eine TR  $\geq 2\text{m/s}$  beschreibt eine adäquate RV-Funktion und -Kontraktilität und ist somit ein echokardiographischer Prädiktor für eine günstige Prognose. Alle Neugeborenen unseres Kollektivs mit einer TR  $\geq 2\text{m/s}$  ohne VCC hatten eine normale RV-Größe und behielten ihre

biventrikuläre Zirkulation postpartal bei. Dagegen war eine milde oder fehlende TR < 2m/s ein hoch signifikanter Prädiktor für eine beeinträchtigte RV-Funktion und in den meisten Fällen mit einem hypoplastischen RV, zusätzlichen VCC und einem schlechten Outcome assoziiert.

85,7 % der 14 Neugeborenen mit fehlender oder nur milder TR < 2m/s hatten einen hypoplastischen RV (mit einer RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0.6$ ), 69,2 % hatten gleichzeitig VCC und 80,0 % entwickelten eine univentrikuläre Zirkulation.

VCC waren ebenfalls hoch signifikante Prädiktoren für eine ungünstige Prognose, da sie in 70 % mit einer eingeschränkten rechts-ventrikulären Funktion und zu nahezu 100% mit einem univentrikulären Outcome einhergingen. VCC fanden sich bei 69,2 % der Neugeborenen mit einer eingeschränkten RV-Funktion mit fehlender oder geringer TR < 2m/s und bei 46,7 % aller Neugeborenen mit univentrikulärem Outcome, aber nur bei einem (4,0 %) Neugeborenen mit biventrikulärem Outcome. Dieses Neugeborene hatte allerdings auch extrem dünne und damit hämodynamisch nicht relevante VCC.

#### **4.6 Beschreibung eines neuen prädiktiven Scoring-Systems**

Diese drei oben beschriebenen hoch signifikanten Prognoseparameter RV/LV-Längen-Ratio, TR und VCC wurden in unser neues prädiktives Scoring-System inkludiert und für jeden erfüllten Parameter ein Punkt vergeben. Ein biventrikuläres Outcome wurde vorhergesagt bei einem Gesamtpunktwert  $\leq 1$ , wenn maximal einer der drei Prognoseparameter pränatal gemessen wurde. Bei einem Punktwert von  $> 1$  wurde ein univentrikuläres Outcome vorausgesagt (Tab. 2 und 3). Mit Hilfe dieses Scoring-Systems konnte bei jedem unserer lebendgeborenen Feten (mit dadurch bekanntem Outcome) die uni- oder biventrikuläre postpartale Zirkulation mit einer Spezifität und Sensitivität sowie einem positiven und negativen prädiktiven Wert von jeweils 100 % korrekt vorausgesagt werden. Alle 25 Kinder (100%) erhielten postnatal ihre pränatal korrekt vorhergesagte biventrikuläre Korrektur. 14 Kinder (neun Überlebende und fünf verstorbene Kinder) erhielten ihre pränatal korrekt vorhergesagte univentrikuläre Palliation oder waren Kandidaten dafür gewesen.

**Pränatale Parameter**

**Scoring**

Nr	RV/LV length ratio	TR Vmax (m/s)	VCC	RV/LV length ratio $\leq 0,6$	TR Vmax < 2m/s	VCC	Punkte (gesamt)	Outcome	
1	0,68	5	nein	0	0	0	0	BV	survivor
2	0,46	3,5	nein	1	0	0	1	BV	survivor
3	0,8	2,8	nein	0	0	0	0	BV	survivor
4	n.a.	4,7	nein	1	0	0	1	BV	survivor
5	0,68	4,5	nein	0	0	0	0	BV	survivor
6	0,78	4	nein	0	0	0	0	BV	survivor
7	0,83	4,7	nein	0	0	0	0	BV	survivor
8	0,38	4,7	nein	1	0	0	1	BV	survivor
9	0,85	3,6	nein	0	0	0	0	BV	survivor
10	0,66	3,1	nein	0	0	0	0	BV	survivor
11	0,72	3,8	nein	0	0	0	0	BV	survivor
12	1,05	4	nein	0	0	0	0	BV	survivor
13	0,57	3	nein	1	0	0	1	BV	survivor
14	0,6	4	nein	1	0	0	1	BV	survivor
15	0,63	4,9	nein	0	0	0	0	BV	survivor
16	0,52	4,6	nein	1	0	0	1	BV	survivor
17	0,61	5	nein	0	0	0	0	BV	survivor
18	0,73	3	nein	0	0	0	0	BV	survivor
19	0,85	4,2	nein	0	0	0	0	BV	survivor
20	0,87	3	nein	0	0	0	0	BV	survivor
21	0,85	4	nein	0	0	0	0	BV	survivor
22	0,71	3	nein	0	0	0	0	BV	survivor
23	0,72	5,5	ja	0	0	1	1	BV	survivor
24	0,68	2,8	nein	0	0	0	0	BV	survivor
25	0,88	3,2	nein	0	0	0	0	BV	survivor

**Tab. 2:** Echokardiographische Prognoseparameter RV/LV-Längen-Ratio, Spitzengeschwindigkeit der TV und Beschreibung vorhandener VCC sowie Punkteverteilung des Scoring-Systems der 25 Kinder mit pränatal vorhergesagter und postnatal bestätigter biventrikulärer Zirkulation.

Nr	RV/LV length ratio	TR Vmax (m/s)	VCC	RV/LV length ratio $\leq 0,6$	TR Vmax < 2m/s	VCC	Punkte (gesamt)	Outcome	
1	0,46	1,8	nein	1	1	0	2	UV	survivor
2	0,49	keine	ja	1	1	1	3	UV	survivor
3	0,44	4	ja	1	0	1	2	UV	survivor
4	0,57	5,2	ja	1	0	1	2	UV	survivor
5	0,42	keine	ja	1	1	1	3	UV	survivor
6	0,59	2,5	ja	1	0	1	2	UV	survivor
7	0,56	keine	ja	1	1	1	3	UV	survivor
8	0,60	keine	ja	1	1	1	3	UV	survivor
9	0,52	1,8	nein	1	1	0	2	UV	survivor
10	0,3	keine	ja	1	1	1	3	UV	CHD
11	0,44	keine	ja	1	1	1	3	UV	CHD
12	0,46	keine	nein	1	1	0	2	UV	CHD
13	0,36	1,7	ja	1	0	1	2	UV	CHD
14	0,4	keine	nein	1	1	0	2	UV	CHD

**Tab. 3:** Echokardiographische Prognoseparameter RV/LV-Längen-Ratio, Spitzengeschwindigkeit der TV und Beschreibung vorhandener VCC sowie Punkteverteilung des Scoring-Systems der neun überlebenden und fünf in der frühen Kindheit verstorbenen Kinder mit pränatal vorhergesagter und postnatal bestätigter univentrikulärer Zirkulation.



## 5. Diskussion

Die kritische PSAIVS zeigt schon in der Fetalzeit eine große morphologische Variabilität, von einem normal großen bis hin zu einem ausgeprägt hypoplastischen und dysfunktionalen RV mit hypoplastischer Trikuspidalklappe und komplexen Koronaranomalien (2, 22, 49, 78, 79). Diese Parameter bestimmen letztendlich die postpartale Zirkulation und die Art der kardiochirurgischen Korrektur- oder Palliations-OP. Ob die Langzeit-Prognose tatsächlich maßgeblich von der Art der OP abhängig ist, mit einer vermeintlich günstigen Prognose nach biventrikulärer Korrektur und eher ungünstiger Prognose nach univentrikulärer Palliation, wird kontrovers diskutiert, da das Langzeit-Outcome in der univentrikulären Gruppe vergleichbar gut ist mit dem der biventrikulären Gruppe mit 81 % bzw. 86 % Überlebensraten nach 15 Jahren. 95 % der in der Literatur beschriebenen Patienten lebten nach univentrikulärer Palliation sehr gut mit höchstens geringen erst- oder zweitgradigen Herzinsuffizienzzeichen, entsprechend der Einteilung der NYHA (23, 43, 47, 49, 76, 77).

In unserem Kollektiv betrug die Gesamt-Überlebensrate 69,4 %, die Intention-to-treat-Überlebensrate 77,3 %. Postpartale Todesfälle traten ausschließlich und nur innerhalb der ersten vier Lebensmonate bei den Neugeborenen und Säuglingen auf, die eine univentrikuläre Zirkulation hatten und Kandidaten für eine univentrikuläre Palliation waren. Nach Abschluss der ersten vier Lebensmonate verstarb im weiteren Verlauf aber auch in dieser Gruppe kein weiteres Kind, alle Kinder lebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up nach durchschnittlich mehr als 7 Jahren mit ihrer univentrikulären Palliation ohne signifikante Einschränkungen. Auch Re-Interventionen aufgrund von rezidivierenden Stent- oder Conduitstenosen oder Klappeninsuffizienzen waren in der univentrikulären Gruppe signifikant seltener notwendig als in der Gruppe der biventrikulären Zirkulation. Unsere Ergebnisse bestätigten damit ältere Publikationen, die Verluste ausschließlich innerhalb der ersten vier Lebensjahre beschrieben, mit einer höchsten Mortalitätsrate innerhalb der ersten sechs Lebensmonate mit daraufhin kontinuierlich sinkendem Risiko in den darauffolgenden 12 Monaten (34, 46, 47). Eine erfolgreiche univentrikuläre Palliation mit gutem post-operativen Ergebnis könnte somit einen vergleichbar guten Outcome wie das der biventrikulären Korrektur ermöglichen.

Um in der vorgeburtlichen Situation die postpartale Zirkulation vorhersagen zu können, sind zuverlässige pränatale Prognoseparameter essentiell. Im Gegensatz zur Pulmonalatresie *mit* VSD ist die Beurteilung der rechts-ventrikulären Größe und Funktion bei der PSAIVS deutlich anspruchsvoller, da auch ein Progress von einer milden PSIVS zur kritischen PSAIVS während der Fetalzeit möglich ist. Einige Studien zu verschiedenen pränatalen Prädiktoren wurden bereits publiziert.

Die Autoren verwendeten verschiedene kardiale Längen- und Funktionsparameter, Ratios, Dopplerfluss-Zeitintervalle sowie z-Scores und entwickelten daraus Scoring-Systeme zur

Vorhersage der zu erwartenden postpartalen Zirkulation (1, 5, 14, 23, 25 – 28, 32, 49, 50, 65, 66). Das wahrscheinlich am häufigsten angewandte Scoring-System wurde von Roman et al publiziert (23) und beinhaltet folgende vier echokardiographische Parameter:

1. RV/LV-Längen-Ratio  $< 0,6$ ,
2. TV/MV-Annulusdiameter-Ratio  $< 0,7$ ,
3. eine rechts-ventrikuläre Füllungszeit von  $< 31,5$  % der Gesamt-Herzzyklusdauer sowie
4. die Beschreibung von VCC.

Roman et al. konnten eine univentrikuläre Zirkulation mit einer 100-prozentigen Sensitivität bei 75-prozentiger Spezifität korrekt vorhersagen, wenn drei dieser vier Kriterien erfüllt waren. Gardiner et al (25) etablierten ein anderes Scoring-System, das je nach Gestationsalter (SSW) verschiedene Parameter wie PV-Annulus-z-Score für Schwangerschaften  $< 23$  SSW, TV-Annulus-z-Score für Schwangerschaften  $< 26$  SSW, PV-Annulus-z-Score und TV/MV-Diameter-Ratio für Schwangerschaften zwischen 26 – 31 SSW und TV-Annulus-z-Score und TV/MV-Diameter-Ratio für Schwangerschaften  $> 31$  SSW miteinander kombinierte und somit ein bi-ventrikuläres Outcome mit einer 92-prozentigen Sensitivität bei 100 % Spezifität korrekt vorhersagen konnte. Sie evaluierten auch den prädiktiven Wert aus einer Kombination von VCC und dem fetalen Right Atrial Pressure- (RAP-)Score, bestehend aus Beschreibung der TR, des Ductus venosus-Dopplerflusses und des (restriktiven) Foramen ovale.

Viele dieser prädiktiven Score-Systeme sind somit sehr komplex und inkludieren Parameter, die Gestationsalter-abhängig und zeitaufwendig zu bestimmen und somit für die Anwendung in der täglichen Routine unpraktikabel sind. Zuverlässige und leicht anwendbare prädiktive Scoring-Systeme fehlten bislang.

Anhand unserer großen und rein pränatalen Kohorte mit längerem Follow-Up konnten wir die Zuverlässigkeit dieser etablierten Prognoseparameter bestätigen. Die signifikantesten Prädiktoren für eine univentrikuläre Zirkulation in unserem Kollektiv waren:

1. ein hypoplastischer RV (definiert als RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$ ),
2. eine fehlende oder nur milde TR  $< 2\text{m/s}$  sowie
3. vorhandene VCC.

Deshalb inkludierten wir diese drei Parameter in unsere neues, deutlich leichter anwendbares prädiktives Scoring-System. Durch die Verwendung von Ratios mussten keine Gestationsalter-abhängigen Grenzwerte beachtet werden; auf z-Scores konnten wir gänzlich verzichten. Mehrere Publikationen konnten zeigen, dass die Verwendung von Ratios nicht nur genauso zuverlässig ist wie die Berechnung von z-Scores (25, 28), Ratios sind auch besser reproduzierbar und einfach während der Routine-Echokardiographie zu generieren, da sie im Standard-4-Kammerblick gemessen werden können (23, 26).

In Übereinstimmung mit der Literatur konnten wir bestätigen,

1. dass eine RV/LV-Längen-Ratio  $> 0,6$  einen zuverlässigen Marker für eine adäquate rechts-ventrikuläre Entwicklung darstellt,
2. eine TR  $\geq 2\text{m/s}$  zuverlässig eine adäquate rechts-ventrikuläre Funktion beschreibt und
3. dass bei Fehlen zusätzlicher VCC ein nur geringes Risiko für ein univentrikuläres Outcome besteht.

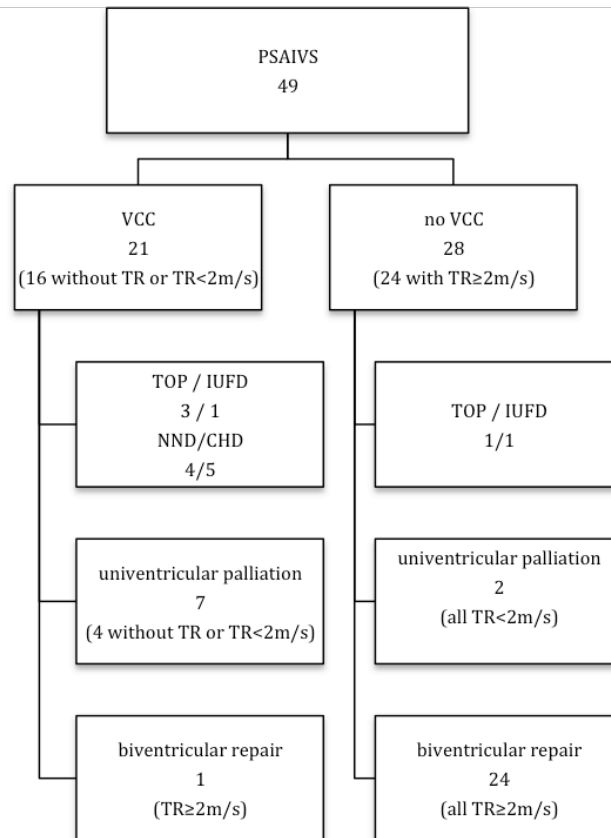
Im Gegensatz dazu beschreibt:

1. eine RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$  eine signifikante rechts-ventrikuläre Hypoplasie,
2. eine TR  $< 2\text{m/s}$  eine deutlich eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion und ein hohes Risiko für zusätzliche VCC mit RVDCC,
3. Zusätzliche VCC bedeuten ein zusätzliches Risiko für ein univentrikuläres Outcome.

Zusammenfassend konnten wir durch Verwendung dieser drei prädiktiven Parameter ein Scoring-System entwickeln, das sowohl das uni- als auch das biventrikuläre Outcome mit einer Sensitivität und Spezifität sowie mit einem positiven und negativen prädiktiven Wert von jeweils 100 % korrekt vorhersagen konnten. Die postpartale Zirkulation konnte schon während der Erstvorstellung der Patientin korrekt vorhergesagt werden, ohne dass aufwändige z-Scores berechnet werden mussten.

Roman et al (23) konnten keinen Unterschied in der Schwere der TR zwischen der uni- und der biventrikulären Gruppe finden, weshalb sie die TR als prädiktiven Parameter aus ihrem Scoring-System ausgeschlossen haben. Es gilt allerdings als bewiesen, dass ein ausreichender Blutfluss im Ventrikel Voraussetzung für dessen adäquate Entwicklung ist, und eine signifikante TR ein kontinuierliches Wachstum des RV trotz ausgeprägt stenotischer oder atretischer Pulmonaklappe ermöglicht (32, 78). Dementsprechend hatten auch in unserer Kohorte alle Neugeborenen mit einer TR  $\geq 2\text{m/s}$  (und ohne VCC) während der gesamten Schwangerschaft einen normal entwickelten RV und konnten ihre biventrikuläre Zirkulation auch postpartal beibehalten.

Koronaranomalien finden sich häufig bei der PSAIVS, mit einer in der Literatur beschriebenen Inzidenz zwischen 17 % und 36 % und einer vom RV abhängigen Koronarperfusion (RVDCC) in 8 % der Fälle (2, 11, 47, 48, 79 – 82). Auch in unserer Kohorte fanden sich ventrikulokoronare Fisteln (VCC) in 38 %. Ist die Koronarperfusion durch diese VCC vom rechten-Ventrikel abhängig (RVDCC), dann ist ein signifikanter Teil der links-ventrikulären Myokardperfusion abhängig vom erhöhten rechts-ventrikulären Druck. Eine Druckentlastung des RV, z. B. durch eine pulmonale Valvuloplastie, kann dann zu einem Abfluss des Koronarblutes in den RV und konsekutiver Minderperfusion des Myokards führen. Es besteht dann ein hohes Risiko einer Myokardischämie und eines Myokardinfarktes (26). Deshalb ist eine Druckentlastung des RV bei RVDCC kontraindiziert. Allerdings ist es pränatal kaum möglich, zwischen VCC ohne RVDCC und VCC mit RVDCC zu differenzieren (2).



**Abb. 10:** Outcome der 49 Feten mit PSAIVS in Abhängigkeit von zusätzlichen VCC

Bei der fetalen PSAIVS mit VCC ist der RV typischerweise ausgeprägt hypoplastisch und deshalb nicht mehr in der Lage, suffizienten diastolischen Druck für eine deutliche TR aufzubauen (80). Deshalb postulierten Iacobelli et al, dass eine fehlende TR signifikant prädiktiv für das Vorliegen von VCC, für eine eingeschränkte rechts-ventrikuläre Funktion und für ein univentrikuläres Outcome ist. Dagegen besteht bei Vorliegen einer signifikanten TR ein nur geringes Risiko für die Entwicklung einer univentrikulären Zirkulation postpartal, da eine adäquate rechts-ventrikuläre Funktion vorliegen muss, um diese TR zu ermöglichen (26).

Wir konnten diese Hypothese bestätigen, dass eine fehlende oder nur geringe TR sowohl ein prädiktiver Marker für das Vorliegen von VCC als auch für die Entwicklung einer univentrikulären Zirkulation darstellt, denn 70,6 % unserer Feten mit VCC hatten keine oder nur eine geringe TR und mit Ausnahme eines Feten entwickelten alle eine univentrikuläre Zirkulation postpartal. Der einzige Fetus mit VCC und biventriculärem Outcome hatte zwar VCC, diese waren allerdings sonographisch nicht darstellbar und deshalb hämodynamisch irrelevant. Dagegen hatten 88,9 % unserer Feten ohne VCC eine signifikante TR  $\geq 2\text{m/s}$  und 88,9 % behielten ihre biventriculäre Zirkulation ( $p < 0,01$ , Abb. 10).

Neben den oben erwähnten Trikuspidalklappen- und Koronaranomalien fanden sich in unserem Kollektiv mit Ausnahme eines Fetus, der ein aorto-pulmonales Fenster hatte, keine weiteren bedeutsamen kardialen Begleit anomalies. Extra-kardiale Begleit anomalies waren ebenfalls selten (14,3 %) und überwiegend prognostisch wenig relevant. Chromosomale Anomalien oder nicht-chromosomale Syndrome fanden sich in unserem Kollektiv keine. Damit stehen unsere Daten im Einklang mit den wenigen bislang publizierten Daten, die ebenfalls eine nur geringe Inzidenz von Begleit anomalies beschreiben (1, 11, 14, 21, 22, 32). Anders als die Pulmonalstenose oder -atresie *mit* VSD, bei der die Prognose maßgeblich durch die Vielzahl an zusätzlichen extra-kardialen und chromosomalen Anomalien beeinflusst wird (61), scheint die PSAIVS beim Fetus überwiegend isoliert vorzuliegen.

Obwohl vorgeburtliche kardiale Interventionen wie die intrauterine pulmonale Valvuloplastie technisch möglich sind, ist der Benefit der vorgeburtlichen im Vergleich zur nachgeburtlichen Intervention bei der PSAIVS noch umstritten, da die Zahl der behandelten Feten immer noch gering und die Rate an Interventions-bedingten Komplikationen und fetalen Verlusten erheblich ist. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der geeigneten Feten für die intrauterine Intervention sowie das prä- und postnatale Management sind in den verschiedenen Zentren nicht standardisiert, Kontroll-Gruppen fehlen und die postoperativen Follow-Up-Daten sind limitiert. Allerdings gibt es zunehmend Daten, die zeigen, dass eine intrauterine kardiale Intervention den natürlichen Verlauf der Feten mit PSAIVS beeinflussen kann und dass ein signifikanter Anteil dieser Feten mit absehbar univentrikulärem Outcome von der schon intrauterin durchgeführten Valvuloplastie profitieren könnte (5, 29, 31, 63, 68 – 72). Tulzer et al publizierten im Jahre 2002 erstmalig den Outcome von 23 Feten nach intrauteriner Valvuloplastie der Pulmonalklappe (63). Bei fünf von zehn Feten mit pränatal prognostiziertem univentrikulärem Outcome konnte nach intrauteriner Intervention eine biventrikuläre Zirkulation postpartal erhalten werden. Bei weiteren 10 von 23 Feten erfolgte eine intrauterine Intervention, obwohl postpartal ein biventrikuläres Outcome vorhergesagt wurde. Alle zehn Kinder wurden, wie pränatal diagnostiziert und vorhergesagt, mit biventrikulärer Zirkulation geboren.

Eine schon pränatal durchgeführte Intervention erscheint trotz signifikanten, Interventions-bedingten Risiken und Verlusten grundsätzlich gerechtfertigt, aber nur in einer kleinen und hoch-selektionierten Gruppe von Feten, da die Mehrzahl der Feten mit normal großem RV und ohne begleitende VCC ohnehin ihre biventrikuläre Zirkulation behalten werden, unabhängig von einer Intervention. Solange eine TR ein adäquates rechts-ventrikuläres Wachstum erlaubt, ist eine intrauterine Entwicklung zum univentrikulären Herzen unwahrscheinlich. Das Risiko der intrauterinen Intervention überwiegt in diesen Fällen einem möglichen Benefit.

Nach kritischer retrospektiver Analyse der Daten unseres Kollektivs hätte keiner unserer Feten mit vorausgesagter univentrikulärer Zirkulation die von Tulzer et al beschriebenen Einschlusskriterien zur intrauterinen Valvuloplastie erfüllt (63), denn 10 der 14 Feten mit vorausgesagter univentrikulärer Zirkulation hatten zusätzliche VCC als Kontraindikation. Die übrigen vier Feten hatten schon zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine fehlende oder nur noch geringe TR < 2 m/s als Zeichen einer signifikanten rechts-ventrikulären Funktionseinschränkung.

Auch wenn die Detektion zusätzlicher VCC in unserem Kollektiv mit hoher Zuverlässigkeit gelang, ist pränatal kaum zu differenzieren, ob eine vom rechten Ventrikel abhängige Koronarperfusion vorliegt oder nicht. Da eine RVDCC ein Ausschlusskriterium für die intrauterine Valvuloplastie darstellt, wäre eine echokardiographische Differenzierung zwischen hämodynamisch irrelevanten VCC und einer RVDCC wünschenswert. Ansonsten würde einem Teil der Feten, die von einer intrauterinen Intervention profitieren würden, dieser Eingriff unnötigerweise vorenthalten.

Obwohl unsere Studie das bislang größte Kollektiv von Feten mit PSAIVS beschreibt, ist die Fallzahl aufgrund der geringen Inzidenz dieses Herzfehlers immer noch gering. Des Weiteren beruht unser Scoring-System ausschließlich aus retrospektiven Daten. Größere prospektive Multicenter-Studien sind nötig, um die Zuverlässigkeit unseres Scoring-Systems zu überprüfen.

Neue intrauterine Messmethoden mit hoher Sensitivität wie das Speckle Tracking, der Gewebedoppler, die Berechnung des Myokardialen Performance Index (MPI oder Tei-Index) sowie das fetale Kardio-MRT sollten in einem prospektiven Setting die kardiale Funktionsdiagnostik ergänzen und könnten somit wichtige zusätzliche Informationen zum postpartalen Outcome liefern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Todros T, Paladini D, Chiappa E, Russo MG, Gaglioti P, Pacileo G, Cau MA, Martinelli P: Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum during fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 228 – 233
2. Shinebourne EA, Rigby M, Carvalho JS: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: from fetus to adult: congenital heart disease. *Heart* 2008; 94: 1350 – 1357
3. El Louali F, Villacampa C, Aldebert P, Dragulescu A, Fraise A. Pulmonary stenosis and atresia with intact ventricular septum. *Arch Pediatr* 2011; 18: 331-337
4. Arzt W, Tulzer G. Fetal surgery for cardiac lesions. *Prenat Diagn* 2011; 31: 695 – 698
5. Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, Wilkins-Haug LEW, Lock JE, Marshall AC. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics* 2009; 124, e510 – 518
6. Freud LR, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 156 – 162
7. Hogan WJ, Grinenco S, Armstrong A, Devlieger R, Dangel J, Ferrer Q, Frommelt M, Galindo A, Gardiner H, Gelehrter S, Herberg U, Howley L, Jaeggi E, Miranda J, Morris SH, Oepkes D, Pedra S, Peterson R, Sholler G, Simpson J, Strainic J, Vigneswaran TV, Wacker-Gussmann A, Moon-Grady AJ for the IFCIR Participants. Fetal cardiac intervention for pulmonary atresia with intact ventricular septum: International Fetal Cardiac Intervention Registry. *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 731 – 739
8. Ekman J, Sunnegardh JT, Hanseus K, Berggren H, Jonzon A, Jögi P, Lundell B: The outcome of children born with pulmonary atresia and intact ventricular septum in Sweden from 1980 to 1999. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 192 – 198.
9. Daubeney PE, Sharland GK, Cook AC, Keeton BR, Anderson RH, Webber SA: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum. *Circulation* 1998; 98: 562 – 566.
10. 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* 1985; 121: 31 – 36
11. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NL: Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease



- in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1452 – 1458.
12. Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, Villa L, Meli V, Piazza L, Ricci C. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screening prenatally by echocardiography. *J Pregnancy* 2011;2011:368067.doi:10.1155/2011/368067.Epub 2011 Oct 1. PMID: 21977323; PMCID: PMC3184425
  13. Kutsche LM, Van Mierop LH. Pulmonary atresia with and without ventricular septal defect: a different etiology and pathogenesis for the atresia in the 2 types? *Am J Cardiol* 1983; 51: 932 – 935
  14. Maeno YV, Boutin C, Hornberger LK, McCrindle BW, Cavalle-Garrido T, Gladman G, Smallhorn JF: Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum, and detection of ventriculocoronary connections. *Heart* 1999; 81: 661 – 668.
  15. Gittenberger-de Groot AC, Eralp I, Lie-Venema H, Bartelings MM, Poelmann RE. Development of the coronary vasculature and its implications for coronary abnormalities in general and specifically in pulmonary atresia without ventricular septal defect. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 93: 13 – 19
  16. Anderson R, Mori S, Spicer DE, Brown NA, Mohun TJ. Development and morphology of the ventricular outflow tracts. *World J Paediatr Congenit Heart Surg* 2016; 7: 561 – 577
  17. Jux C, Weil J, Oberhoffer R, Bennink G. Leitlinien pädiatrische Kardiologie: Valvuläre Pulmonalstenosen. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie 2018
  18. Qureshi SA, Rosenthal E, Tynan M, Anjos R, Baker EJ. Percutaneous laser-assisted balloon pulmonary valve dilatation in pulmonary valve atresia. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 18A
  19. Marasini M, Gorrien PF, Tuo G et al Long-term results of catheter-based treatment of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Heart* 2009; 95: 1520 – 1524
  20. Todros T, Presbitero P, Gaglioti P, Demarie D: Pulmonary stenosis with intact ventricular septum: documentation of development of the lesion echocardiographically during fetal life. *Int J Cardiol* 1988; 19: 355 – 362
  21. Aggarwal V, Imamura M, Acuna C, Cabrera AG. Chromosome 22q11 deletion in a patient with pulmonary atresia, intact ventricular septum, and confluent branch pulmonary arteries. *Cardiol Young* 2018; 28: 466 – 470
  22. Liu L, Wang H, Cui C, Li Y, Liu Y, Wang Y, Fan T, Peng B. Prenatalechocardiographic classification and prognostic evaluation strategy in fetal pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Medicine* 2019 ;98: e17492.doi:10.1097/MD.0000000000017492

23. Roman KS, CC FJ, Nii M, Smallhorn JF, Chaturvedi RR, Jaeggi ET: Determinants of outcome in fetal pulmonary stenosis or atresia with intact ventricular septum. *Am J Cardiol* 2007; 99: 699 – 703
24. Peterson RE, Levi DS, Williams RJ, Lai WW, Sklansky MS, Drant S: Echocardiographic predictors of outcome in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 :1393 – 1340
25. Gardiner HM, Belmar C, Tulzer G, Barlow A, Pasquini L, Carvalho JS, Daubeney PE, Rigby ML, Gordon J, Kulinskaya E, Franklin RC: Morphologic and Functional Predictors of Eventual Circulation in the Fetus With Pulmonary Atresia or Critical Pulmonary Stenosis With Intact Septum. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1299 – 1308
26. Iacobelli R, Pasquini L, Toscano A, Michielon G, Tozzi AE, Sanders SP: Role of tricuspid regurgitation in fetal echocardiographic diagnosis of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 31 – 35
27. Salvin JW, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, Del Nido PJ, Jenkins KJ, Lock JE, Tworetzky W: Fetal tricuspid valve size and growth as predictors of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics* 2006; 118: 415 – 420
28. Lowenthal A, Lemley B, Kipps AK, Brook MM, Moon-Grady AJ: Prenatal tricuspid valve size as a predictor of postnatal outcome in patients with severe pulmonary stenosis or pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 101 – 107
29. Gomez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, Albert L, Hernandez-Garcia JM, Galindo A: Pulmonary atresia/critical stenosis with intact ventricular septum: prediction of outcome in the second trimester of pregnancy. *Prenat diagn* 2011; 31: 372 – 379
30. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney P: Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 599 – 605
31. Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M, Chmait RH, Dangel J, Devlieger R, Emery S, Frommelt M, Galindo A, Gelehrter S, Gembruch U, Grinenco S, Habli M, Herberg U, Jaeggi E, Kilby M, Kontopoulos E, Marantz P, Miller O, Otano L, Pedra C, Pedra S, Pruetz J, Quintero R, Ryan G, Sharland G, Simpson J, Vlastos E, Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Oepkes D: International Fetal Cardiac Intervention Registry: A Worldwide Collaborative Description and Preliminary Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 388 – 399
32. Peterson RE, Levi DS, Williams RJ, Lai WW, Sklansky MS, Drant S: Echocardiographic predictors of outcome in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J*

Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 1393 – 1340

33. Rice MJ, McDonald RW, Reller MD: Progressive pulmonary stenosis in the fetus: two case reports. *Am J Perinatol* 1993; 10: 424 – 427
34. Powell AJ, Mayer JE, Lang P, Lock JE: Outcome in infants with pulmonary atresia, intact ventricular septum, and right ventricle-dependent coronary circulation. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1272 – 1274
35. Ashburn DA, Blackstone EH, Wells JW, Jonas RA, Pigula PA, Manning PB, Loftland GK, Williams WG, McCrindle BW, Congenital Heart Surgeons Study members: Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1000 – 1008
36. Dyamenahalli U, McCrindle BW, McDonald C, Trivedi KR, Smallhorn JF, Benson LN, Coles J, Williams WG, Freedom RM: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: management of, and outcomes for, a cohort of 210 consecutive patients. *Cardiol Young* 2004; 14 :299 – 308
37. Giglia T, Mandell VS, Connor AR, Mayer JE, Lock JE. Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Circulation* 1992; 86: 1516 – 1528
38. Najm HK, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: results of the Fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 669 – 675
39. Mainwaring RD, Lamberti JJ. Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Surgical approach based on ventricular size and coronary anatomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 773 – 738
40. Waldman JD, Karp RB, Lamberti JJ, Sand ME, Ruschhaupt DG, Agarwala B. Tricuspid valve closure in pulmonary atresia and important RV-to-coronary artery connections. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 933 – 941
41. Kipps AK, Powell AJ, Levine JC. Muscular infundibular atresia is associated with coronary ostial atresia in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 444 – 450
42. Liava'a M, Brooks P, Konstantinov I, Brizard C, d'Udekem Y. Changing trends in the management of pulmonary atresia with intact ventricular septum: Melbourne experience. *Eur J Cardiothorac Surgery* 2011; 40: 1406 – 1411
43. Zheng J, Gao B, Zhu Z, Shi G, Xu Z, Liu J, He X: Surgical results for pulmonary atresia with intact ventricular septum: a single-centre 15-year experience and medium-term

- follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 1083 – 1088
44. Hawkins JA, Thorne JK, Boucek M, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Veasy LG, McGough EC: Early and late results in pulmonary atresia and intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 492 – 597
  45. Bull C, Kostelka M, Sorensen K, de Leval K: Outcome measures for the neonatal management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 359 – 366
  46. Daubeney P, Wang D, Delany DJ, Keeton BR, Anderson RH, Slavik Z, Flather M, Webber SA; UK and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1071
  47. Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, del Nido PJ, Mayer JE. Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2250 – 2258
  48. Cheung EW, Richmond ME, Turner ME, Bacha EA, Torres AJ. Pulmonary atresia/intact ventricular septum: influence of coronary anatomy on single-ventricle outcome. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1371 – 1377
  49. Chikkapyrappa SM, Loomba RS, Tretter JT. Pulmonary atresia with an intact ventricular septum: preoperative physiology, imaging, and management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 22: 245 – 255
  50. Odim J, Laks H, Plunkett MD, Tung TC. Successful management of patients with pulmonary atresia with intact ventricular septum using a three-tier grading system for right ventricular hypoplasia. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 678 – 684
  51. Laks H, Plunkett MD. Surgical management of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 13: 183 – 197
  52. Berg C, Lachmann R, Kaiser C, Kozlowski P, Stressig R, Schneider M, Asfour B, Herberg U, Breuer J, Gembruch U, Geipel A: Prenatal diagnosis of tricuspid atresia: intrauterine course and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:183 – 190
  53. Berg C, Kaiser C, Bender F, Geipel A, Kohl T, Axt-Fliedner R, Krapp M, Knöpfle G, Herberg U, Breuer J, Schmitz C, Gembruch U: Atrioventricular septal defect in the fetus-associated conditions and outcome in 246 cases. *Ultraschall Med* 2009; 30: 25 – 32
  54. Vesel S: Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart* 2006; 92: 1501 – 1505

55. Seale AN, Ho SY, Shinebourne EA, Carvalho JS: Prenatal identification of the pulmonary arterial supply in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *Cardiol Young*; 19: 185 – 191
56. Kaguelidou F, Fermont L, Boudjemline Y, Le Bidois J, Batisse A, Bonnet D: Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome. *Eur Heart J* 2008; 29:1432 – 1438
57. Balaguru D, Dilawar M: Pulmonary atresia with ventricular septal defect: Systematic review. *Medknow Publications* 2007; 8: 52 – 61
58. Miyashita S, Chiba Y: Prenatal Demonstration of Major Aortopulmonary Collateral Arteries with Tetralogy of Fallot and Pulmonary Atresia. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 100 – 105
59. Tchervenkov CI, Salasidis G, Cecere R, Béland MJ, Jutras L, Paquet M, Dobell AR: One-stage midline unifocalization and complete repair in infancy versus multiple-stage unifocalization followed by repair for complex heart disease with major aortopulmonary collaterals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 727 – 737
60. Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, Moore P, Parry AJ, Teitel DF, Hanley FL: Early and Intermediate Outcomes After Repair of Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collateral Arteries: Experience With 85 Patients. *Circulation* 2000; 101: 1826 – 1832
61. Gottschalk I, Strizek B, Jehle C, Stressig R, Herberg U, Breuer J, Brockmeier K, Hellmund A, Geipel A, Gembruch U, Berg C: Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetuses with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ultraschall Med* 2018; 39: 1 – 12
62. Hanley FL, Sade RM, Blackstone EH, Kirklin JW, Freedom RM, Nanda NC: Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 406 – 423
63. Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, Loughna PV, Mair R, Gardiner HM: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002; 360: 1567 – 1568
64. Alwi M. Management algorithm in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 679 – 686
65. Aworei MN, Mehta NP, Mitema FO, Kebba N. Optimal z-score use in surgical decision-making in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017, 8: 385 – 388
66. Cao L, Tian Z, Rychik J. Prenatal echocardiographic predictors of postnatal management strategy in the fetus with right ventricle hypoplasia and pulmonary atresia or stenosis. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1562 – 1568

67. Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, Marx GR, Friedman KB, del Nido PJ, Emani SM, Lafranchi T, Silva V, Wilkins-Haug LE, Benson CV, Lock JE, Tworetzky W. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes in the first 100 patients. *Circulation* 2014; 130: 638 – 645
68. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, Prandstellter C, Grohmann E, Mair R, Tulzer G: Immediate effects and outcome of in-utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 230 – 237
69. Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Velasco JM, del la Fuente P: Pulmonary Ballon Valvuloplasty in a Fetus with critical pulmonary stenosis/atresia with Intact Ventricular Septum and Heart Failure. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:100 – 104.
70. Arzt W, Tulzer G, Aigner M, Mair R, Hanfer E: Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 186 – 188
71. Pedra SF, Peralta CF, Pedra C: Future Directions of Fetal Interventions in Congenital Heart Disease. *Interv Cardiol Clin* 2013; 2: 1 – 10
72. Yuan SM. Fetal cardiac interventions: an update of therapeutic options. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29: 388 – 395
73. Tulzer G, Arzt W. Fetal cardiac interventions: rationale, risk and benefit. *Sem Fetal Neonatol Med* 2013; 18, 298 – 301
74. Yagel S, Cohen SM, Achiron R: Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367 – 369
75. Carvalho JS, Ho SY, Shinebourne EA: Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities: a logical approach to diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 105 – 111
76. Mishima A, Asano M, Sasaki S, Yamamoto S, Saito T, Ukai T, Suzuki Y, Manabe T: Long-term outcome for right heart function after biventricular repair of pulmonary atresia and intact ventricular septum. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 145 – 152
77. Mair DD, Julsrud PR, Puga JF, Danielson GK: The Fontan procedure for pulmonary atresia with intact ventricular septum: operative and late results. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1359 – 1364
78. Rudolph AM: Myocardial growth before and after birth: clinical implications. *Acta Paediatrica* 2000; 89:129 – 133

79. Daubeney P, Delany DJ, Anderson RH, Sandor G, Slavik Z, Keeton BR, Webber SA, United Kingdom and Ireland Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum: Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Range of morphology in a population-based study. *Am J Cardiol* 2002; 39: 1670 – 1679
80. Freedom RM, Anderson RH, Perrin D: The significance of ventriculo-coronary arterial connections in the setting of pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Cardiol Young* 2005; 15: 447 – 468
81. Gittenberger-de Groot AC, Tennstedt C, Chaoui R, Lie-Venema H, Sauer U, Poelmann RE: Ventriculo-coronary arterial communications (VCAC) and myocardial sinusoids in hearts with pulmonary atresia with intact ventricular septum: two different diseases. *Progr Pediatr Cardiol* 2001; 13: 157 – 164
82. Sandor G, Cook AC, Sharland GK, Ho SY, Potts JE, Anderson RH: Coronary arterial abnormalities in pulmonary atresia with intact ventricular septum diagnosed during fetal life. *Cardiol Young* 2002; 12: 436 – 444

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1:** Verschiedene Varianten von Koronaranomalien bei Feten mit PSAIVS (Ao, Aorta; RCA, rechte Koronararterie; RV, rechter Ventrikel) (37).

**Abb. 2:** B-Bild eines Fetus mit PSAIVS in der 23. SSW mit normal entwickeltem RV mit einer RV/LV-Längen-Ratio von 0,86 im B-Bild.

**Abb. 3:** Farbdoppler desselben Fetus wie in Abb. 2 mit Darstellung der Trikuspidalregurgitation.

**Abb. 4:** B-Bild eines Fetus mit PSAIVS in der 23. SSW mit hypoplastischem RV mit einer RV/LV-Längen-Ratio von 0,56.

**Abb. 5 und 6:** Farbdoppler desselben Fetus wie in Abb. 4 mit hypoplastischem RV und ventriculokoronaren Fisteln (Pfeile)

**Abb. 7:** Postmortaler pathoanatomischer Befund eines Neugeborenen mit PAIVS mit ventriculokoronaren Fisteln vom hypoplastischen rechten Ventrikel (HRV) zur rechten Koronararterie (RCA) (A, Aorta; MV, Mitralklappe; LV, linker Ventrikel; TV, Trikuspidalklappe) (Photo ©Diane Spicer, ipccc-awg.net)

**Abb. 8:** Schematische Darstellung des Gesamtkollektivs

**Abb. 9:** ROC-Kurve für die RV/LV-Längen-Ratio  $\leq 0,6$ , die TR  $< 2\text{m/s}$  und für VCC zur Prädiktion eines univentrikulären Outcomes bei Feten mit PSAIVS.

**Abb. 10:** Outcome der 49 Feten mit PSAIVS in Abhängigkeit von zusätzlich VCC



## 7.2 Tabellenverzeichnis

**Tab. 1:** Fetale echokardiographische prädiktive Prognoseparameter für ein uni- oder biventrikuläres Outcome

**Tab. 2:** Echokardiographische Prognoseparameter RV/LV-Längen-Ratio, Spitzengeschwindigkeit der TV und Beschreibung vorhandener VCC sowie Punkteverteilung des Scoring-Systems der 25 Kinder mit pränatal vorhergesagter und postnatal bestätigter biventrikulärer Zirkulation.

**Tab. 3:** Echokardiographische Prognoseparameter RV/LV-Längen-Ratio, Spitzengeschwindigkeit der TV und Beschreibung vorhandener VCC sowie Punkteverteilung des Scoring-Systems der neun überlebenden und fünf in der frühen Kindheit verstorbenen Kinder mit pränatal vorhergesagter und postnatal bestätigter univentrikulärer Zirkulation.