

Der „Blick hinter das Herz im Vierkammerblick“ und seine Bedeutung
für die sonographische Diagnose fetaler Herzfehler

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

vorgelegt von Michalis Georgiadis
aus Aridea / Griechenland

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Christoph Berg
2. Gutachter: Professor Dr. Dr. P. Bartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 6.3.2008

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

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meiner Familie in Liebe gewidmet

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Einführung | 6 |
| 2. Hintergrund | 7 |
| 2.1. Die fetale Echokardiographie | 7 |
| 2.2. Der Vierkammerblick | 8 |
| 2.3. Der Stellenwert des Vier-Kammer-Blickes beim Screening auf Herzfehler | 12 |
| 2.4. Heterotaxie-Syndrome | 15 |
| 2.5. Der rechte Aortenbogen | 18 |
| 2.6. Die Dextrokardie | 19 |
| 3. Material und Methoden | 20 |
| 4. Ergebnisse | 23 |
| 5. Diskussion | 28 |
| 6. Zusammenfassung | 33 |
| 7. Literaturverzeichnis | 34 |
| 8. Danksagung | 38 |
| 9. Lebenslauf | 39 |

1. Einführung

In den 80`er Jahren des vergangenen Jahrhunderts hat sich der Vierkammerblick als die wichtigste sonographische Ebene zur Darstellung des fetalen Herzens etabliert. Seitdem haben zahlreiche Studien, die die Detektionsrate von fetalen Herzfehlern im Vierkammerblick untersucht haben, sehr unterschiedliche Ergebnisse hervorgebracht. Hierbei schwankten die Entdeckungsraten von 5% bis zu 92%, abhängig vom Ausbildungsstand des Untersuchers, der sonographischen Methode und des Patientenkollektivs (Chaoui, 2003).

R. Chaoui schlägt vier mögliche Ursachen für die unbefriedigenden Screening-Resultate vor (Chaoui, 2003): 1) der Vierkammerblick wurde mangelhaft eingestellt; 2) der Vierkammerblick ist zwar visualisiert worden, jedoch wurde die kardiale Anomalie nicht entdeckt; 3) die Auffälligkeit entwickelt sich erst später in utero; 4) der Herzfehler ist im Vierkammerblick nicht darstellbar. Der Autor schlägt zur Lösung dieses Dilemmas vor, Checklisten zu verwenden, welche sämtliche Einzelheiten im Vierkammerblick abfragen.

In den meisten durch nationale und internationale Fachgesellschaften veröffentlichten Checklisten für den Vierkammerblick wurde jedoch ein sehr einfaches Charakteristikum des Vierkammerblicks vernachlässigt (ISUOG, 2006; Westover, 2003): unter normalen Verhältnissen findet sich dorsal des Herzens im Vierkammerblick nur ein großes Gefäß nämlich die deszendierende thorakale Aorta, welche links der Wirbelsäule lokalisiert ist und sich ipsilateral des kardialen Apex befindet.

In Anbetracht dieser didaktischen Lücke und unter Einbeziehung unserer Erfahrungen, dass eine beträchtliche Anzahl von Feten mit kardialen Anomalien mit einem rechten Aortenbogen (Berg et al., 2006a) und Heterotaxie-Syndromen (Berg et al., 2005; Berg et al., 2006b; Berg et al., 2003) vergesellschaftet sind (in beiden Fällen kann die Anzahl der Gefäße und deren Lateralität verändert sein), nahmen wir an, dass eine signifikante Anzahl von fetalen Herzfehlern mit einem auffälligen „Blick hinter das Herz“ im Vierkammerblick assoziiert ist. Daher vermuten wir, dass die Entdeckungsrate von kardialen Anomalien im Vierkammerblick durch eine dezidierte Darstellung und Dokumentation des Bereiches dorsal des Herzens gesteigert werden könnte.

Dieser Hypothese folgend, untersuchten wir alle in unserem Zentrum über einen Zeitraum von 50 Monaten diagnostizierten kardialen Anomalien bezüglich der Auffälligkeiten im Bereich dorsal des Herzens.

2. Hintergrund

2.1. Die fetale Echokardiographie

Im Vergleich zu den Kinder- und Erwachsenenkardiologen ist die fetale Echokardiographie in der Auswahl der Schnittebenen nicht durch den knöchernen Thorax oder durch die luftgefüllten Lungen begrenzt. Aus virtuell jeder Richtung kann das Herz eingeschallt werden und so wird verständlich, dass sich in den letzten Jahren eine ganze Vielzahl von Schnittebenen in der fetalen Echokardiographie herauskristallisiert hat.

Die drei wichtigsten Schnittebenen sind der Vierkammerblick, der Fünfkammerblick und der Dreigeäßblick (Abb. 1).



Abb. 1: Die drei Haupt-Schnittebenen der fetalen Echokardiographie. Vierkammerblick a, Fünfkammerblick b, Dreigeäßblick c.

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

Beim physiologischen Situs solitus abdominalis sind Magen und descendierende Aorta links der Wirbelsäule, während Vena cava inferior, Portalsinus und Gallenblase rechts der Wirbelsäule zur Darstellung kommen.

Die häufigste Situsanomalie in der Fetalperiode ist der Situs ambiguus (viszerokardiale Heterotaxie), ein Situs, der sich weder dem Situs solitus, noch dem Situs inversus zuordnen lässt. Von einem solchen Situs spricht man z.B. wenn sowohl der Magen als auch Portalsinus und Gallenblase rechts der Wirbelsäule zur Darstellung kommen. Der Situs ambiguus ist regelmäßig (>95%) mit Heterotaxie-Syndromen und infolgedessen mit komplexen kardialen Vitien vergesellschaftet (Berg et al., 2003). Vom transabdominellen Querschnitt (möglichst von apikal) schwenkt man den Schallkopf nach kranial auf das kindliche Köpfchen zu. So wird zunächst die etwas schräg im Thorax befindliche Ebene des Vierkammerblickes aufgefunden und mit erneutem schwenken des Schallkopfes nach kranial der Fünfkammerblick und schließlich der Dreigeäßblick (Abb. 2).

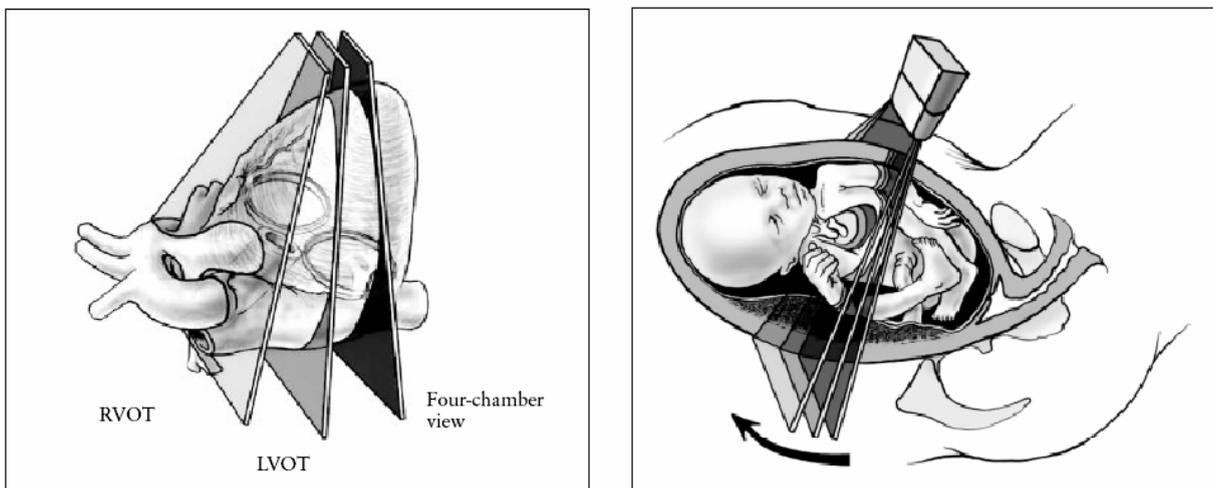


Abb. 2: Einstellung der drei Haupt-Schnittebenen in der fetalen Echokardiographie (aus ISUOG, 2006)

2.2. Der Vierkammerblick

Im Vierkammerblick (Abb. 3a) zeigt die Herzspitze nach links und die Herzachse ist $45^\circ \pm 15^\circ$ nach links gekippt. Zwei Drittel des Herzens liegen in der linken Thoraxhälfte und das Herz nimmt rund ein Drittel der Thoraxfläche ein. Das Herz schlägt im Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 110-160 Schlägen / Minute und einer 1:1 Überleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln.

Der rechte Ventrikel liegt thoraxwandnah, ist stärker trabekuliert und trägt im apikalen Teil das Moderatorband (Abb. 3b). Der linke Ventrikel ist spitzenbildend und wirkt aufgrund seiner schwächeren Trabekulierung schlanker. Die Trikuspidalklappe inseriert etwas weiter apikal am Ventrikelseptum, während die Mitralklappe etwas weiter dorsal am Herzkreuz inseriert. Dieser Versatz des Klappenansatzes beträgt beim Feten 1 – 2 mm (Gembruch et al., 2006). Die einzige physiologische Kontinuitätsunterbrechung der Herzsepten findet sich im Bereich des Foramen ovale. Die Klappe des Foramen ovale inseriert am Septum primum und schlägt nach links. In den linken Vorhof münden von dorsal die Lungenvenen. Hinter dem Herzen findet sich nur ein Gefäß links von der Wirbelsäule und in unmittelbarer Nähe des linken Vorhofes quer angeschnitten: die Aorta descendens. Schallt man streng auf der Basis des Vierkammerblickes (d.h. kaudal), kommt in unmittelbarer Nähe und parallel zur Mitralklappe im linken Vorhof der Koronarsinus zur Darstellung (Abb. 3c). Dieser bringt das sauerstoffarme koronarvenöse Blut zurück zum Herzen, „untertunnelt“ den linken Vorhof und mündet in den rechten Vorhof (Berg et al., 2007).

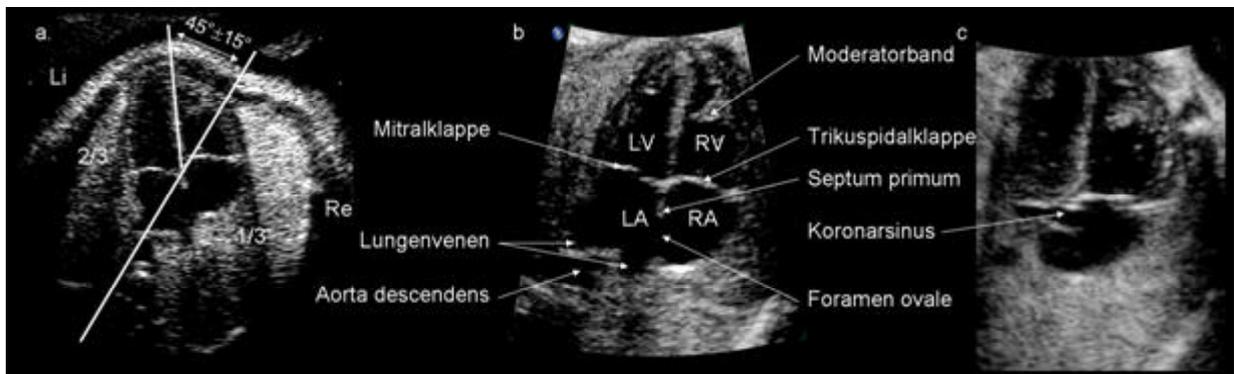


Abb 3a,b,c: Zweidimensionale Echokardiographie des apikalen Vierkammerblickes in drei unterschiedlichen Einstellungen. Die Übersicht (a) demonstriert die Größenverhältnisse im Thorax: die Herzachse ist $45^\circ \pm 15^\circ$ nach links gekippt, 2/3 des Herzens liegen in der linken und 1/3 in der rechten Thoraxhälfte. Die Herzfläche nimmt 1/3 der Thoraxfläche ein. In der Zoom-Ansicht (b) können die anatomischen Details optimal beurteilt werden (das Herz sollte 30-50% des Bildausschnittes einnehmen). In der kaudalen Einstellung (c) kommt der Koronarsinus zur Darstellung (aus Berg et al., 2007).

In der Farbkodierung lässt sich in der Diastole ein symmetrischer getrennter Einfluss in beide Ventrikel darstellen, die sich gleichmäßig füllen und durch das Ventrikelseptum getrennt sind (Abb. 4a). Auf der Vorhofebene kommt bei seitlicher Einstellung der Rechts-Links-Shunt

über das Foramen ovale zur Darstellung. Bei optimaler Winkeleinstellung und Verwendung entsprechend niedriger Pulsrepetitionsfrequenzen lassen sich die vier von dorsal in den linken Vorhof einmündenden Lungenvenen darstellen (Abb. 4b). In der Systole sollte kein Rückfluss über die AV-Klappen in die Vorhöfe zur Darstellung kommen (Abb. 4c). Eine milde frühsystolische Trikuspidalinsuffizienz kommt allerdings bei bis zu 7 % der Feten im zweiten Trimenon vor. Dieser Befund ist meist transient und überwiegend als physiologisch zu werten (Gembruch und Smrcek, 1997). Eine Mitralregurgitation ist dagegen sehr selten physiologisch.

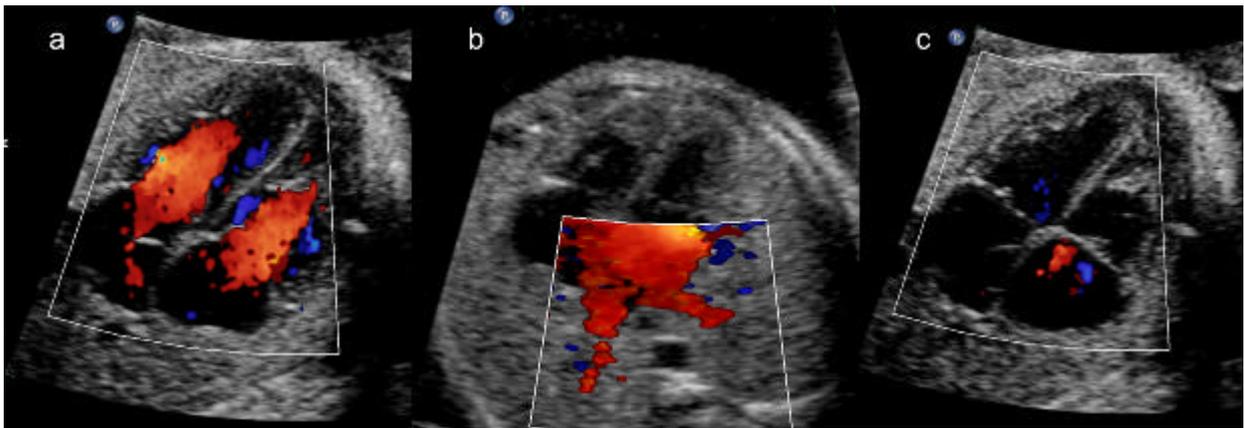


Abb. 4a,b,c: Farbdoppler-Echokardiographie des apikalen Vierkammerblickes. In der Diastole (a) lässt sich der getrennte Einfluss (rot kodiert) in beide Ventrikel darstellen. Bei niedrigen Pulsrepetitionsfrequenzen (b) kommen zusätzlich die in den linken Vorhof einmündenden Lungenvenen (rot kodiert) zur Darstellung. In der Systole (c) lässt sich kein Fluss über die Atrioventrikular-Klappen darstellen (aus Berg et al., 2007).

Zirka 40-50% aller Herzfehler können unter optimalen Bedingungen (20.-22. Schwangerschaftswoche, trainierter Untersucher und gutes Equipment) im Vierkammerblick diagnostiziert werden (Berg et al., 2007).

Auffälligkeiten im Vierkammerblick können den Herzrhythmus, die Herzgröße, die Lage des Herzens, die Herzachse, die Herzsepten, die Atrioventrikularklappen, die Ventrikelmorphologie und die Gefäße hinter dem Herzen betreffen.

Zu den Anomalien, die nicht im Vierkammerblick entdeckt werden, gehören die Transpositionen und Malpositionen der großen Gefäße, Stenosen und Atresien der Semilunarklappen, hochsitzende Ventrikelseptumdefekte und Aortenbogenanomalien. Diese Herzanomalien können nur in den Ausflustraktschnittebenen diagnostiziert werden, das heißt im Fünfkammer- beziehungsweise im Dreigefäßblick.

Mit zunehmender Expertise der Untersucher und Benutzung von hochauflösenden Ultraschallgeräten ist die fetale Echokardiographie an ausgewählten Zentren zum festen Bestandteil der frühen Fehlbildungsdiagnostik geworden. Dabei hat sich der Untersuchungszeitraum zwischen 12+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen als optimaler Zeitpunkt erwiesen. Die Untersuchung kann transabdominal oder transvaginal erfolgen (Smrcek et al., 2006). Die transvaginale Untersuchungstechnik bietet zwar den Vorteil der besseren B-Bild Auflösung (Abb. 5a), hat aber den Nachteil der schlechteren Bewegungsfreiheit bei der Einstellung der verschiedenen Schnittebenen. Die Zuhilfenahme der farbkodierten Dopplersonographie (Abb. 5b) unterstützt die Visualisierung und Beurteilung der einzelnen kardialen Strukturen im ersten Trimenon und verkürzt somit die Untersuchungszeit (Smrcek et al., 2006). Die beiden häufigsten Indikationen zur frühen fetalen Echokardiographie betreffen Schwangerschaften mit familiärem Risiko und Feten mit einer erweiterten Nackentransparenz. Bei der erstgenannten Risikogruppe (Wiederholungsrisiko ca. 2-3%) geht es in erster Linie um die Beruhigung und Rückversicherung, dass eine weitestgehend normale kardiale Anatomie vorliegt. In der zweiten Risikogruppe steigt die Prävalenz von Herzfehlern mit zunehmender Nackentransparenz exponentiell an (Atzei et al., 2005). Sie lag bei euploiden Feten mit einer NT bis 3,4 mm (> 95. Perzentile) bei 1,8%, mit einer Nackentransparenz von 3,5-4,4 mm bei 3,5% und mit einer Nackentransparenz von 4,5-5,4 mm bei 6,4%. Damit ist die Prävalenz von Herzfehlern im Kollektiv der Feten mit einer Nackentransparenz > 3,5 mm höher als in Familien mit einer anamnestischen Belastung. Eine Trikuspidalinsuffizienz im ersten Trimenon (Abb. 5c) erhöht bei Feten mit erweiterter Nackentransparenz zusätzlich das Aneuploidierisiko und das Risiko für das Vorliegen kardialer Vitien (Huggon et al., 2002).

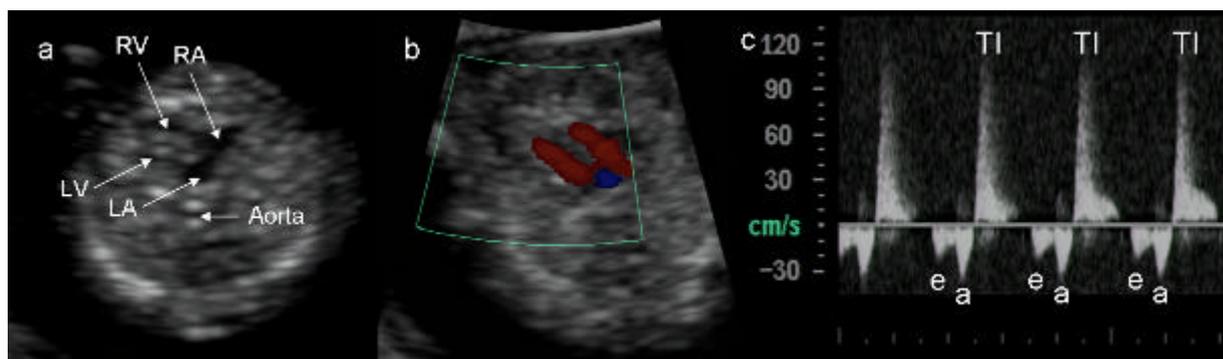


Abb. 5a,b,c: Transvaginale Sonographie des Vierkammerblickes in der 11+0. Schwangerschaftswoche. Im B-Bild (a) kommen beide Ventrikel, beide Vorhöfe, das intakte Ventrikelseptum und die descendierende Aorta zur Darstellung (RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof; LV, linker Ventrikel; LA, linker Vorhof). Die Farbdoppler-Sonographie (b) demonstriert in der Diastole den getrennten Einfluss (rot kodiert) in beide Ventrikel. Der Spektraldoppler der Trikuspidalklappe (c) zeigt im negativen Dopplerspektrum das physiologische Füllungsmuster des rechten Ventrikels mit eWelle („early Diastole“ = passive Füllungsphase) und aWelle (atriale Kontraktion = aktive Füllungsphase). Im positiven Dopplerspektrum ist der „Jet“ einer Trikuspidalregurgitation mit einer Maximalgeschwindigkeit von > 120 cm/s dargestellt (e, e-Welle; a, a-Welle; TI, Trikuspidalregurgitation) (aus Berg et al., 2007).

2.3. Der Stellenwert des Vier-Kammer-Blickes beim Screening auf Herzfehler

Herzfehler können isoliert, aber auch in Kombination mit nicht-chromosomal und chromosomal bedingten extrakardialen Fehlbildungen auftreten. Mit einer Inzidenz von 6 – 8 / 1000 Lebendgeborenen und von ca. 10 / 1000 Feten im 2. Trimenon gehören sie nicht nur zu den häufigsten Fehlbildungen, sondern weisen auch eine besonders hohe Mortalität und Morbidität auf; rund 20 % der Todesfälle in der Neonatalzeit bzw. 50% der Todesfälle infolge angeborener Fehlbildungen im ersten Lebensjahr sind auf die kritischen und schweren Herzfehler zurückzuführen (Gembruch und Geipel, 2003).

Gerade bei den kritischen Herzfehlern scheint es offensichtlich, dass nach einer bereits pränatal gestellten Diagnose durch die so mögliche Optimierung des perinatalen Managements (Wahl des Entbindungsortes, Offenhalten der fetalen Shunts etc.) die präoperative Morbidität (metabolische Azidose, Niereninsuffizienz, Multiorganversagen, Reanimationspflichtigkeit) und Mortalität gesenkt werden können. Mittlerweile konnte der Vorteil der pränatalen Diagnose für das kindliche Outcome auch in verschiedenen Studien belegt werden,

insbesondere für das hypoplastische Linksherz, die Transposition der großen Arterien und die schwere Aortenisthmusstenose (Kumar et al., 1999; Yates, 2004).

Es sind gerade die Kinder mit Herzfehlern, die am meisten durch eine Verbesserung ihres Outcome von einer bereits pränatal erfolgten Diagnostik profitieren, im Gegensatz zu vielen anderen Anomalien, bei denen die pränatale Diagnose das Outcome nicht entscheidend ändert bzw. gar zu einer Schwangerschaftsunterbrechung führt. Eine neue Perspektive für schwere Links- und auch Rechtsherzobstruktionen eröffnet die intrauterine Ballondilatation, mit dem Ziel, eine weitere Verschlechterung der Ventrikelfunktion zu vermeiden und so eine biventrikuläre Korrekturoperation zu ermöglichen (Tworetzky et al., 2004).

Neben dieser Verbesserung des Outcome sind auch die anderen an ein Screening gestellten Forderungen (hohe Prävalenz und Schwere der Erkrankung, einfache und sichere Screening-Methode, Validität und Kosteneffektivität) bei der Diagnostik fetaler Herzfehler erfüllt. Da aber nur 20 % der Herzfehler bei Feten auftreten, die ein entsprechendes Risiko aufweisen, kann das Ziel der allgemeinen pränatalen Entdeckung der schweren isolierten Herzfehler bei den restlichen 80 % der Neugeborenen nur durch eine Untersuchung aller Feten erreicht werden (Gembruch und Geipel, 2003). Zwar wäre es wünschenswert, bei allen Feten eine detaillierte fetale Echokardiographie mit entsprechend hohen Entdeckungsraten durchzuführen, doch sind die Ressourcen hierzu derzeit nicht vorhanden.

Vielmehr bietet es sich an, die Untersuchung des Vierkammerblickes in das allgemeine Ultraschall-Screening aufzunehmen, das bereits in fast allen Ländern Europas um die 20. Schwangerschaftswoche herum durchgeführt wird (Garne et al., 2005). Dementsprechend beinhalten auch die Qualitätsanforderungen an die geburtshilfliche Ultraschalldiagnostik (DEGUM-Stufe I) die Darstellung des Vierkammerblickes (Eichhorn et al., 2006).

Im Rahmen der Screening-Programme zeigt sich, dass die Entdeckungsraten stark mit der Erfahrung der jeweiligen Untersucher korrelieren. Daher sind fortwährende und strukturierte Ausbildungs- und Trainingsprogramme erforderlich, um die Möglichkeiten und Chancen des pränatalen Ultraschall-Screenings allgemein und der Herzfehlerdiagnostik im Besonderen auszuschöpfen. Nicht nur die Darstellung sondern auch die Interpretation des Vierkammerblickes können durch Anleitung und ständige Übung verbessert werden, was über Jahre hinweg zu einer stetig steigenden Entdeckungsrate von Herzfehlern allein über den Vierkammerblick führt (Chaoui, 2003; Tegnander et al., 2006).

Vielfach konnte gezeigt werden, dass die schrittweise Einführung des Vierkammerblickes in das pränatale Ultraschall-Screening sowie die darüber hinaus gehende Darstellung des Abganges und des Verlaufs der beiden großen Arterien zu einer deutlichen Steigerung der Entdeckungsrate führt (Gembruch und Geipel, 2003). So beinhalten die Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung (DEGUM-Stufe II) neben dem Vierkammerblick auch die Darstellung der links- und rechts-ventrikulären Ausflusstrakte (Merz et al., 2002).

In vielen Ländern wurde die Darstellung des Vierkammerblickes als Anforderung in die Stufe I Screening-Untersuchung zur Fehlbildungsdiagnostik zwischen der 18. und 22. Schwangerschaftswoche integriert (Eichhorn et al., 2006; Garne et al., 2005). Dabei erzielten Länder mit etablierten Screeningprogrammen (Westeuropa, 20-48%) höhere Detektionsraten als solche ohne feste Screeninguntersuchungen (Niederlande, Dänemark, Osteuropa; 8-11%) (Garne et al., 2005). Um das volle Potential einer solchen Untersuchung auszuschöpfen, sind standardisierte Untersuchungstechniken, die Verwendung hochauflösender Ultraschallgeräte und die entsprechende theoretische und praktische Ausbildung der Untersucher unabdingbar.

Analysiert man verschiedene Publikationen zu Screeninguntersuchungen des fetalen Herzens, unterscheiden sich diese in vielerlei Hinsicht, was letztendlich auch die extreme Schwankungsbreite der Entdeckungsraten begründet (Chaoui, 2003; Gembruch und Geipel, 2003). Während Stufe I Untersucher überwiegend Schwangere im Niedrigrisikokollektiv untersuchen, ist das Untersuchungskollektiv in Stufe III Zentren meist ein Kollektiv mit gemischtem bis hohem Risiko; damit steigt auch die Prävalenz von Herzfehlern. Die Definition, was als „Herzfehler“ gewertet wurde, ist uneinheitlich. Während einige Studien nur schwere Herzfehler untersucht haben, beziehen sich andere auf im Vierkammerblick „potentiell“ entdeckbare. Unterschiede ergeben sich auch im Follow-up; während in einzelnen Studien postnatal standardisiert nachuntersucht wurde, geschah dies in anderen nur bei Auffälligkeiten oder gar nicht. Einzelne Zentren mit wenigen, hochspezialisierten Untersuchern erreichen höhere Entdeckungsraten als solche, in denen verschiedene Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung untersuchen.

Eine wichtige Rolle spielt auch der Untersuchungszeitpunkt. Als optimal für ein allgemeines Screening wird die 20.-22. Schwangerschaftswoche angesehen, während Untersuchungen vor der 18. Schwangerschaftswoche mit einer schlechteren Visualisierung und damit auch niedrigeren Entdeckungsraten einhergehen.

Nicht zuletzt ist die Gerätequalität (Verwendung von 3,5 vs. 5,0 MHz Schallköpfen, Möglichkeit der farbkodierten Doppleruntersuchung), die Komplexität der Untersuchung sowie die zur Verfügung stehende Untersuchungszeit bedeutsam (Merz et al., 2002). Die alleinige Beurteilung des Vierkammerblicks kann selbst bei optimalen Bedingungen nur ca. 40-50% aller Herzfehler entdecken. Eine Steigerung der Sensitivität um weitere 20-30% ist durch die zusätzliche Beurteilung der Ausflusstrakte möglich (Achiron et al., 1992; Stumpflen et al., 1996; Tegnander et al., 2006). Realistische Schätzungen für Europa gehen von einer pränatalen Entdeckungsrate fetaler Herzfehler von etwa 20-25% aus.

Um das Screening weiter zu verbessern, ist die konsequente Darstellung des Vierkammerblicks in ausreichender Bildqualität durch geschulte Untersucher als fester Bestandteil einer Stufe I Untersuchung zu fordern (Eichhorn et al., 2006).

2.4. Heterotaxie-Syndrome

Hinter dem bilateral symmetrischen Äußeren aller Primaten verbirgt sich eine ausgeprägte Asymmetrie im Körperinneren. Herz, Gefäßsystem, Lunge, Hirn sowie die unpaarigen Bauchorgane weisen eine charakteristische Asymmetrie zwischen rechter und linker Körperhälfte auf, die bei allen Primaten zur selben Organanordnung entlang der Links-Rechts-Achse führt (Fujinaga, 1997).

Dieser Normalzustand wird als Situs solitus bezeichnet. Obwohl der Organaufbau des Embryos initial symmetrisch ist, beginnt bereits am 23. Lebenstag die Ausprägung der charakteristischen Körperasymmetrie mit der Rechtsdrehung des Herzschlauches. Mit der Windung des gesamten Embryos entlang der Längsachse gegen den Uhrzeigersinn beginnt dann auch die asymmetrische Verteilung der übrigen Organe (Kathiriya und Srivastava, 2000).

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

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

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

Das assoziierte Fehlbildungsspektrum der Heterotaxie-Syndrome umfasst eine Vielzahl von kardiovaskulären und viszeralen Anomalien, die mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Rechts-Isomerismus und Links-Isomerismus auftreten (Abbildung 6).

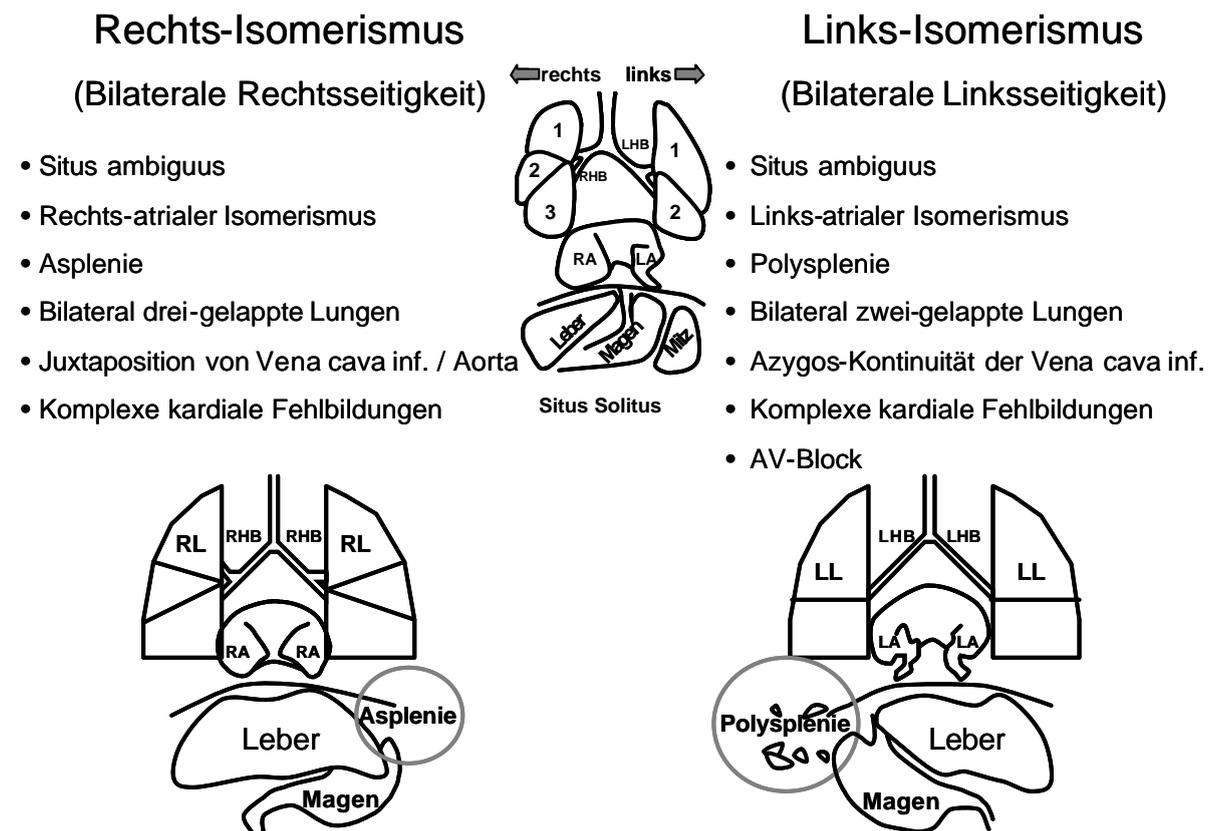


Abbildung 6: Typische Befunde bei den beiden klinischen Varianten der Heterotaxie-Syndrome (LA, linker Vorhof; LHB, linker Hauptbronchus; LL, linke Lunge; RA, rechter Vorhof; RHB, rechter Hauptbronchus; RL, rechte Lunge)

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

Im Gegensatz dazu finden sich bei Rechts-Isomerismen oft paarig angelegte rechtsseitige Organe, während linksseitige fehlen können. Typische Befunde sind hier bilateral pyramidenförmige (rechts-konfigurierte) Herzohren, komplexe Herzfehler (vorwiegend Kombinationen von atrioventrikulärem Septumdefekt, Pulmonalatresie, ventrikulo-arterieller Diskordanz und Lungenvenenfehlöffnung), bilateral dreigelappte (also rechts-konfigurierte) Lungen, eine bilateral rechts-konfigurierte Bronchialanatomie (der Hauptbronchus überkreuzt die Lungenarterie auf beiden Seiten), eine Asplenie und eine Juxtaposition von Aorta und Vena cava inferior auf der selben Seite der Wirbelsäule.

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

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

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

2.5. Der rechte Aortenbogen

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

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

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

Rechte Aortenbögen mit aberranter A. subclavia sinistra sind dagegen nur in 10% der Fälle mit Herzfehlern vergesellschaftet (Hastreiter et al., 1966). Rechte Aortenbögen mit aberranter A. subclavia sinistra verursachen im Vergleich zum doppelten Aortenbogen nur in 11% tracheoösophageale Kompressionen. Symptome treten in der Regel erst später im Leben auf und sind weniger schwerwiegend als beim doppelten Aortenbogen (Valletta et al., 1997).

2.6. Die Dextrokardie

Dextrokardien und Mesokardien, bei denen nicht das gesamte Herz verdrängt ist, sondern eine Fehlrotation der Herzachse vorliegt, treten häufig im Rahmen von Heterotaxie-Syndromen auf und sind dann fast immer mit komplexen kardialen Vitien und Situsanomalien vergesellschaftet (Berg et al., 2005; Berg et al., 2006b; Berg et al., 2003).

Aber auch die Dextrokardie bei Situs solitus ist regelmäßig mit Herzfehlern assoziiert (66-95%) (Bernasconi et al., 2005; Comstock, 1987; Walmsley et al., 2004). Vorherrschend sind hier atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanzen und Ventrikelseptumdefekte.

Der Situs inversus mit spiegelbildlicher Anordnung der Bauchorgane (Magen und deszendierende Aorta rechts, Gallenblase, Portalsinus und Vena cava inferior links) und Dextrokardie ist ein sehr seltener Befund, der per se zwar keinen Krankheitswert besitzt, aber ebenfalls häufig mit Herzfehlern assoziiert sein kann (Bernasconi et al., 2005; Comstock, 1987; Walmsley et al., 2004). In ihrer Serie mit 81 fetalen Dextrokardien fanden Bernasconi et al (2005) 19 Fälle mit Situs inversus abdominalis und Spiegelbilddextrokardie. Nur sieben dieser Feten (36%) hatten keinen Herzfehler. Allerdings sind in diesen Serien, die alle an Referenzzentren für fetale Echokardiographie durchgeführt wurden, die Feten mit kardialen Vitien sicherlich überrepräsentiert und spiegeln nicht die normale Inzidenz in der Bevölkerung wieder. Man muss davon ausgehen, dass ein Großteil der Fälle mit Situs inversus und Spiegelbilddextrokardie dem pränatalen Screening entgehen.

3. Material und Methoden

Ziel der Studie war es, den Bereich dorsal des Herzens im Vierkammerblick bei möglichst vielen auffälligen Echokardiographien zu untersuchen, aber auch dessen Praktikabilität im täglichen Routineeinsatz. Daher wurden die Daten in zwei Schritten erhoben: einem retrospektiven und einem prospektiven Schritt.

Zunächst wurden alle auffälligen Echokardiographien in einem Zeitraum von 36 Monaten (2003 bis 2005) in der Datenbank des Zentrums für Geburtshilfe und Pränatale Medizin der Medizinischen Universität Bonn identifiziert. In dieser Datenbank (PIA Fetal Database, GE Healthcare, Solingen, Deutschland) werden die Bilder aller sonographischen Untersuchungen digital gespeichert, die Befunde erstellt und die resultierenden Geburten dokumentiert. Alle Messungen werden im Verhältnis zu den im Programm hinterlegten Normwerten dargestellt.

Über eine Datenbankabfrage nach dem Stichwort „Echokardiographie auffällig“ konnten im betreffenden Zeitraum alle auffälligen Echokardiographien inklusive des Untersuchungsbefundes, der Bilddokumentation und des Rücklaufes (Outcome) herausgefiltert werden.

Der Zeitraum wurde auf die Jahre nach dem Januar 2003 beschränkt, da ab dieser Zeit eine lückenlose Videodokumentation aller auffälligen sonographischen Befunde durchgeführt wurde. Die Videoaufnahmen erfolgten entweder auf den Ultraschallsystemen selbst oder auf externen CD- oder DVD-Aufnahmegeräten. Am Ende jeder Woche wurden diese Videoclips von einer Dokumentationsassistentin auf eine im Netzwerk vorhandene externe Festplatte überspielt. In einer gesonderten Excel-Datenbank wurden von der Dokumentationsassistentin den einzelnen Videoclips die entsprechenden Identifikationsnummern des PIA-Dokumentationsprogrammes, die Schwangerschaftswoche und der Diagnosetext zugeordnet.

So konnten in kurzer Zeit alle 393 auffälligen Echokardiographien anhand der Videoclips bezüglich der Auffälligkeiten im Bereich dorsal des Herzens im Vierkammerblick beurteilt werden.

Die Einschlusskriterien beinhalteten kardiale Vitien, Anomalien der Hohlvenen und Anomalien des Aortenbogens. Folgende Fälle wurden aus der Analyse ausgeschlossen: isolierte Herzrhythmusstörungen, Lageanomalien des Herzens hervorgerufen durch intrathorakale Raumforderungen

(z.B. Zwerchfellhernien, kongenitale zystisch adenomatoide Malformationen der Lunge, Lungensequester und Hydrothoraces) und primäre Kardiomyopathien.

Als auffällig wurde der Bereich dorsal des Herzens beurteilt, wenn anstatt der absteigenden Aorta als einziges Gefäß hinter dem Herzen noch ein zweites – ähnlich großes-Gefäß zur Darstellung kam oder wenn die absteigende Aorta auf der Seite der Wirbelsäule verlief, die kontralateral zur Herzspitze lag (also Aorta rechts und Herzachse links oder vice versa).

In einem zweiten Schritt wurde die Praktikabilität der Untersuchung des Bereiches dorsal des Herzens im Vierkammerblick im täglichen Routineeinsatz beurteilt. Hierzu wurden prospektiv 4666 fetale Echokardiographien innerhalb eines Zeitraumes von 14 Monaten (Januar 2006 bis Februar 2007) evaluiert und dezidiert auf Anomalien des Bereiches dorsal des Herzens im Vierkammerblick untersucht.

Achtzig Prozent dieser Echokardiographien waren Routineuntersuchungen in einem Hoch-Risiko-Kollektiv, bei den übrigen 20% wurde die Untersuchung aufgrund vermuteter fetaler Fehlbildungen durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden von einem der vier Hauptuntersucher durchgeführt: Prof. Dr. U. Gembruch, Priv.-Doz. Dr. A. Geipel, Priv.-Doz. Dr. C. Berg oder M. Georgiadis. Bei Verdacht oder Vorliegen von Fehlbildungen wurde die Untersuchung von mindestens zwei der genannten Untersucher durchgeführt.

Die Ultraschalluntersuchung inklusive der fetalen Echokardiographie wurde im Studienzeitraum standardisiert durchgeführt. Bei der Echokardiographie wurde ein segmentales Vorgehen unter Verwendung der B-Bild-, Farbdoppler- und gepulsten Dopplersonographie gewählt (Yagel et al., 2001). 5 MHz, 7,5 MHz oder 9 MHz, Schallköpfe wurden für die Ultraschalldiagnostik verwendet (Acuson Sequoia 512, Siemens, Erlangen, Deutschland; IU22 und ATL HDI 5000, Philipps, Hamburg, Deutschland; Voluson 730 Expert Pro, GE Healthcare, Solingen, Deutschland).

Die echokardiographische Untersuchung beinhaltete in jedem Falle die Einstellung des Vierkammerblickes, des Fünfkammerblickes und des Dreigefäßblickes, jeweils im B-Bild sowie in der farbkodierten Dopplersonographie. Zusätzlich wurden die Lungenvenen und deren Einmündung in der farbkodierten Dopplersonographie dargestellt. Die übrige fetale Anatomie wurde anhand standardisierter Schnittebenen beurteilt. Diese Schnittebenen waren Transversalschnitte des Schädels (biparietaler, fronto-okzipitaler Durchmesser, Ventrikeldurchmesser), des Kleinhirns, des Thorax, des Abdomens und des Urogenitaltraktes.

Zusätzlich erfolgten ein Mediansagittalschnitt des Schädels („Profil“), ein Frontalschnitt des nasolabialen Überganges („Porträt“) sowie longitudinale Schnitte aller langen Röhrenknochen inklusive Darstellung einer korrekten Hand- und Fußhaltung.

Die Flussmuster der uterinen Arterien, der A. umbilicalis und der A. cerebri media und des Ductus venosus wurden im Spektraldoppler dokumentiert.

Bei der Beurteilung des Bereiches dorsal des Herzens im Vierkammerblick wurden insbesondere folgende Fragen gestellt: 1.) wie viele Gefäße verlaufen hinter dem Herzen? 2.) sind diese Gefäße annähernd gleich groß? 3.) in welchem Seitenverhältnis steht das Gefäß (oder stehen die einzelnen Gefäße) zur Hinterwand des linken und rechten Vorhofes? 4.) in welchem Seitenverhältnis steht das Gefäß (oder stehen die einzelnen Gefäße) zur Herzachse?

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden 220 kardiale Fehlbildungen diagnostiziert. Das Spektrum der entdeckten Herzfehler sowie das Spektrum und das Verhältnis abnormer Befunde im Bereich dorsal des Herzens zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem retrospektiven und dem prospektiven Anteil der Studie. Daher wurden alle 613 Fälle mit kardialen Anomalien in einer kombinierten Analyse zusammengeführt.

4. Ergebnisse

Im Studienzeitraum wiesen 613 Feten eine fetale kardiale Anomalie auf. Bei 69 (11,3%) dieser Feten zeigte sich ein auffälliger Befund hinter dem Herz im Vierkammerblick (Abb. 7, Tabelle 1).

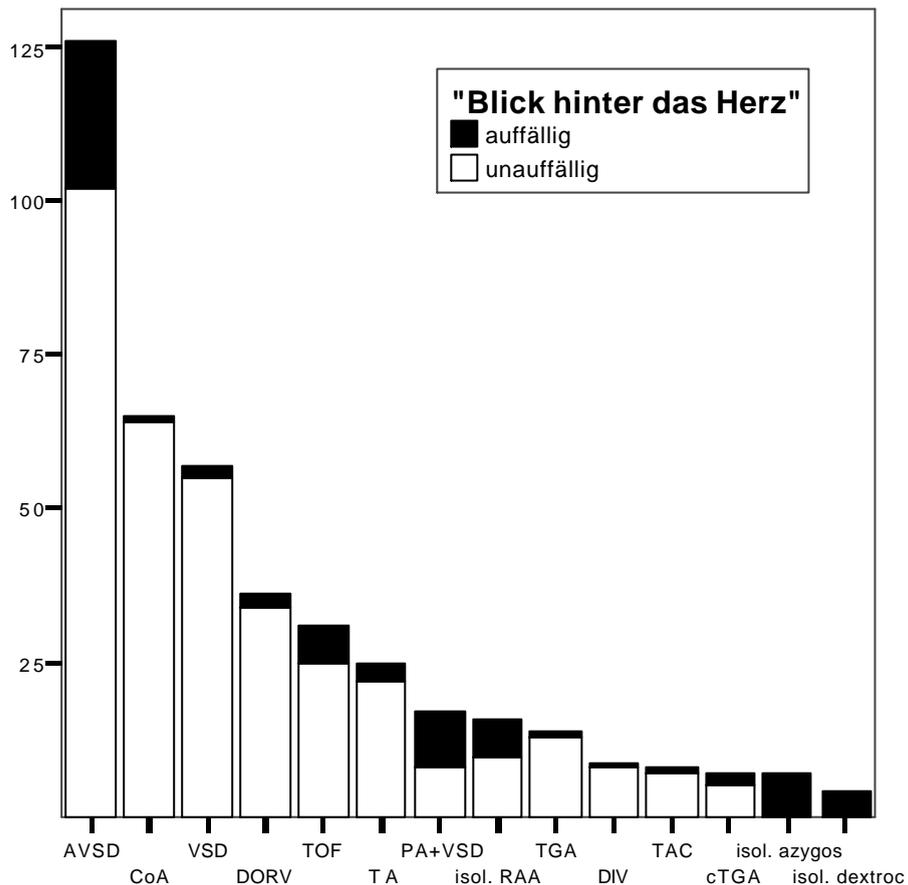


Abb. 7: Spektrum der führenden Herzfehler bei 613 auffälligen Echokardiographien und der Anteil auffälliger Befunde hinter dem Herz im Vierkammerblick.

AVSD, atrioventrikulärer Septumdefekt; CoA, Aortenisthmusstenose; cTGA, atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz; isol. Azygos, isolierte Aplasie des hepatischen Segments der Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität; isol. Dextror, isolierte Dextrokardie; DIV, Double Inlet Ventricle; DORV, Double Outlet Right Ventricle; isol. RAA, isolierter rechter Aortenbogen; PA+VSD, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; TA, Trikuspidalatresie; TAC, Truncus arteriosus communis; TGA, Transposition der großen Arterien; TOF, Fallot'sche Tetralogie; VSD, Ventrikelseptumdefekt

| | n = | Levokardie, deszendierende Aorta rechts | Zwei gleich große Gefäße hinter dem Herz | Dextrokardie, deszendierende Aorta links | „Blick hinter das Herz“ unauffällig |
|---------------|-----|---|--|--|--|
| AVSD | 126 | 6 | 17 | 1 | 102 |
| CoA | 65 | 0 | 1 | 0 | 64 |
| VSD | 57 | 0 | 0 | 2 | 55 |
| HLH | 54 | 0 | 0 | 0 | 54 |
| mVSD | 41 | 0 | 0 | 0 | 41 |
| DORV | 36 | 0 | 1 | 1 | 34 |
| TOF | 31 | 6 | 0 | 0 | 25 |
| AA/AS+IVS | 28 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| TA | 25 | 1 | 0 | 2 | 22 |
| PA/PS+IVS | 22 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| PA+VSD | 17 | 8 | 0 | 1 | 8 |
| TV-anom | 16 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| TGA | 14 | 1 | 0 | 0 | 13 |
| DIV | 9 | 0 | 1 | 0 | 8 |
| TAC | 8 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| cTGA | 7 | 0 | 1 | 1 | 5 |
| CT | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| IAA | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| MA+VSD | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Others | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| isol. RAA | 16 | 6 | 0 | 0 | 10 |
| isol. LPSVC | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| isol. azygos | 7 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| isol. dextroc | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| isol. DAA | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Gesamt | 613 | 29 | 28 | 12 | 544 |

Tabelle 1: Darstellung der häufigsten Herzvitien von 613 Feten und deren Assoziation mit auffälligen Befunden im „Blick hinter das Herz“ im Vierkammerblick.

AA/AS+IVS, Aortenstenose/atresie mit intaktem Ventrikelseptum; AVSD, atrioventrikulärer Septumdefekt; CoA, Aortenisthmusstenose; CT, Herztumor; cTGA, atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz; IAA, unterbrochener Aortenbogen; isol. Azygos, isolierte Aplasie des hepatischen Segments der Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität; isol. DAA, isolierter doppelter Aortenbogen; isol. Dextroc, isolierte Dextrokardie; DIV, Double Inlet Ventricle; DORV, Double Outlet Right Ventricle; HLH, hypoplastisches Linksherz; isol. LPSVC, isolierte links-persistierende obere Hohlvene; isol. RAA, isolierter rechter Aortenbogen; MA+VSD, Mitralatresie mit Ventrikelseptumdefekt; mVSD, muskulärer Ventrikelseptumdefekt; PA/PS+IVS, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum; PA+VSD, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; TA, Trikuspidalatresie; TAC, Truncus arteriosus communis; TGA, Transposition der großen Arterien; TOF, Fallot'sche Tetralogie; TV-anom.; Trikuspidaldysplasie/Ebstein'sche Anomalie; VSD, Ventrikelseptumdefekt.

533 von 613 (87%) dieser Fälle hatten korrekturpflichtige Herzfehler und 52 (10%) davon zeigten einen auffälligen Befund hinter dem Herz im Vierkammerblick.

Bei 28 Feten verliefen zwei gleich große Gefäße hinter dem Herzen. 26 dieser Feten hatten eine Aplasie des hepatischen Anteils der Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität (Abb. 8a); die anderen 2 hatten eine totale infrakardiale Lungenvenenfehlmündung (Abb. 8b). Mit Ausnahme von 4 Fällen die eine Azygos-Kontinuität als alleinigen Befund bei situs solitus aufwiesen, waren alle anderen 24 Feten in dieser Gruppe mit einem Heterotaxie-Syndrom vergesellschaftet. Die 2 Feten mit totaler Lungenvenenfehlmündung hatten einen Rechts-Isomerismus und die 22 Feten mit Azygoskontinuität wiesen einen Links-Isomerismus auf. Von den 26 Feten mit Azygoskontinuität waren bei 20 sowohl Aorta als auch Azygosvene links der Wirbelsäule positioniert und bei den restlichen 6 Feten lagen die beiden Gefäße rechts der Wirbelsäule. Alle 24 Feten mit Heterotaxie-Syndrom wiesen einen Situs ambiguus auf und 21 hatten komplexe Herzfehler. 3 Feten mit Links-Isomerismus zeigten eine normale kardiale Anatomie.

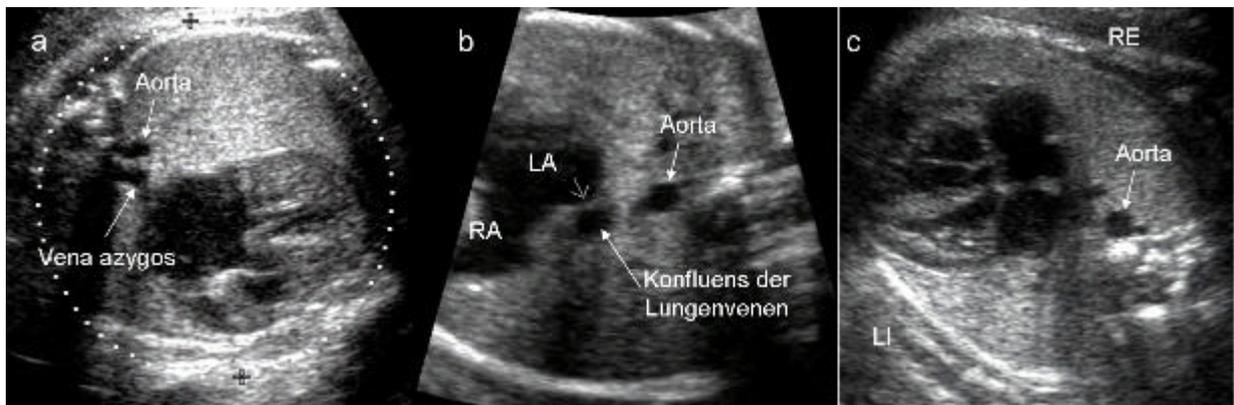


Abb. 8a,b,c: Auffällige Befunde dorsal des Vierkammerblickes. (a) Azygoskontinuität der unterbrochenen V. cava inferior im Rahmen eines Heterotaxie-Syndroms. Hinter dem Herzen findet sich eine verbreiterte V. azygos als zweites großes Gefäß neben der descendierenden Aorta. (b) Totale infrakardiale Lungenvenenfehlmündung im Rahmen eines Heterotaxiesyndroms. Hinter dem Herzen findet sich der pulmonalvenöse Konfluens als überzähliges Gefäß neben der descendierenden Aorta in unmittelbarer Nähe zum linken Vorhof (LA). (c) Rechts descendierende Aorta im Rahmen einer Fallot'schen Tetralogie mit rechtem Aortenbogen (aus Berg et al., 2007).

Bei 41 Feten bestand eine diskordante Lateralität von Herzachse und deszendierender thorakaler Aorta (Abb. 8c). 29 davon hatten eine Levokardie mit rechts deszendierender thorakaler Aorta; die anderen 12 Fälle zeigten eine Dextrokardie mit links deszendierender thorakaler Aorta.

Alle 29 Feten mit Levokardie und rechts deszendierender thorakaler Aorta hatten einen rechten Aortenbogen. In 6 Fällen fand sich ein isolierter rechter Aortenbogen mit aberranter linker Arteria subclavia. Die übrigen 23 Feten hatten einen rechten Aortenbogen in Kombination mit Herzfehlern: 8 mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt (2 davon mit Mikrodeletion 22q11), 6 mit atrioventrikulären Septumdefekt (3 davon mit Rechts-Isomerismus), 6 mit Fallot'scher Tetralogie (einer davon mit Mikrodeletion 22q11), einer mit Transposition der Großen Arterien (bei Rechts-Isomerismus), einer mit Trikuspidalatresie und einer mit einem truncus arteriosus communis.

Von den 12 Feten mit Dextrokardie und links deszendierender thorakaler Aorta hatten 8 einen Herzfehler: 2 davon mit Trikuspidalatresie, 2 mit perimembranösem Ventrikelseptumdefekt, einer mit atrioventrikulärem Septumdefekt, einer mit atrioventrikulärer und ventrikuloarterieller Diskordanz, einer mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt und einer mit Double Outlet Right Ventricle (bei Rechts-Isomerismus). Bei den übrigen 4 Fällen die eine Dextrokardie aufwiesen fand sich eine normale kardiale Anatomie (2 davon mit extrakardialen Malformationen und 2 als isolierte Dextrokardie).

35 der 613 auffälligen Echokardiographien in unserer Serie (6%) waren mit Heterotaxie-Syndromen assoziiert. Alle 23 Fälle mit Links-Isomerismus hatten auffällige Befunde hinter dem Herz (22 mit zwei gleich großen Gefäßen hinter dem Herzen und einer mit einer links deszendierenden thorakalen Aorta bei Dextrokardie). Bei den 12 Rechts-Isomerismen hatten 5 (42%) Feten einen auffälligen „Blick hinter das Herz“ (3 mit einer rechts deszendierenden thorakalen Aorta bei Levokardie und 2 mit zwei gleich großen Gefäßen hinter dem Herzen).

49 der 613 auffälligen Echokardiographien in unserer Serie (8%) waren mit einem rechten Aortenbogen vergesellschaftet. Von den 45 Fällen mit Levokardie und rechtem Aortenbogen hatten 29 (64%) eine rechts deszendierende thorakale Aorta im Vierkammerblick. Bei den übrigen 16 Feten kreuzte die thorakale Aorta bereits oberhalb der Vierkammerblickebene nach links.

17 der 613 auffälligen Echokardiographien in unserer Serie (3%) wiesen eine Dextrokardie auf (11 mit Situs solitus, 4 mit Heterotaxie-Syndromen und 2 mit Situs inversus completus). Von diesen hatten 13 (76%) eine links deszendierende thorakale Aorta im Vierkammerblick.

Von den 69 Fällen mit einem auffälligen „Blick hinter das Herz“ hatten 52 (75%) kardiale Fehlbildungen, die postnatal korrekturpflichtig waren. 9 (17%) dieser Fälle wiesen einen ansonsten normalen Vierkammerblick auf: 4 mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, 3 mit Fallot'scher Tetralogie (Abb. 9), einer mit Transposition der großen Arterien und einer mit Truncus arteriosus communis.



Abb. 9: Unauffälliger Vierkammerblick mit auffälligem „Blick hinter das Herz“ bei einem Fet mit Fallot'scher Tetralogie, Levokardie und rechts deszendierender thorakaler Aorta (rDAo). Sp, Wirbelsäule

5. Diskussion

In unserer Studie waren Feten mit einem auffälligen Befund im „Blick hinter das Herz“ im Vierkammerblick mit drei unterschiedlichen anatomischen Besonderheiten assoziiert: Heterotaxie-Syndrome, rechte Aortenbögen und Dextrokardien, wobei einige dieser Fälle (vornehmlich die Heterotaxie-Syndrome), mit allen drei vergesellschaftet waren.

Das Fehlen des hepatischen Segments der Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität repräsentiert einen exzellenten Marker für Links-Isomerismen. Der resultierende auffällige Befund eines zweiten großen Gefäßes dorsal des Herzens wurde kürzlich als “double vessel sign” beschrieben (Sheley et al., 1995). Die Inzidenz dieser Gefäßanomalie bei Feten mit Links-Isomerismus rangiert zwischen 55% und 85% in Autopsie-Serien und bei Neugeborenen (Ho, 1999; Ho et al., 1991; Peoples et al., 1983; Ruscazio et al., 1998; Van Praagh et al., 1988). In einer eigenen früheren Studie hatten 93% der Feten mit Links-Isomerismus eine unterbrochene Vena cava inferior (Berg et al., 2005; Berg et al., 2003) und in unserer aktuellen Serie zeigte sich eine Inzidenz von 96%. Bei Feten mit Rechts-Isomerismus ist diese venöse Anomalie selten (Ruscazio et al., 1998; Winer-Muram und Tonkin, 1989) und war nur bei einem von 22 Fällen mit Rechts-Isomerismus in einem eigenen früheren Kollektiv nachweisbar (Berg et al., 2005). Ähnlich selten kommt die Unterbrechung der Vena cava inferior beim Situs solitus als benigne vaskuläre Gefäßmalformation vor (Berg et al., 2003; Celentano et al., 1999). Dies belegen die vier Fälle in unserer aktuellen Studie.

Eine totale Lungenvenenfehlöffnung kann als isolierter Befund vorliegen, ist jedoch in der Mehrzahl der Fälle mit anderen Herzfehlern assoziiert, vor allem in Assoziation mit Rechts-Isomerismen (Allan und Sharland, 2001). In einer eigenen früheren Serie hatten 8 von 22 Feten mit Rechts-Isomerismus eine totale Lungenvenenfehlöffnung, von denen aber 4 erst in der postnatalen Periode diagnostiziert wurden (Berg et al., 2006b). In einer kürzlich veröffentlichten Studie über 16 Fälle mit pränatal diagnostizierten totalen Lungenvenenfehlöffnungen, hatten 10 einen Rechts-Isomerismus (Valsangiacomo et al., 2003). Der Schlüssel zur echokardiographischen Diagnose einer totalen Lungenvenenfehlöffnung ist die fehlende Darstellbarkeit der Einmündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof und das gleichzeitige Vorliegen eines pulmonalvenösen Konfluenz hinter dem Vorhof. Außerdem ist der Abstand zwischen der Hinterwand des Vorhofes und der deszendierenden Aorta auffällig groß und es lässt sich eine auf- oder

absteigende vertikale Vene darstellen (Valsangiacomo et al., 2003). Diese sonographischen Anhaltspunkte lagen bei beiden Feten mit infrakardialer Lungenvenenfehlmündung in unserer Serie vor, jedoch nicht bei den vier Feten mit suprakardialer Lungenvenenfehlmündung. Obwohl in beiden Situationen zwei Gefäße dorsal des Herzens im Vierkammerblick verlaufen, zeigen Azygoskontinuität und totale Lungenvenenfehlmündung unterschiedliche Morphologien: bei der Azygoskontinuität sind Aorta und Vena azygos in unmittelbarer Nähe auf der selben Seite der Wirbelsäule gelegen (Abb. 10a), dagegen liegt bei der totalen Lungenvenenfehlmündung der Pulmonalvenöse Konfluens unmittelbar hinter dem linken Vorhof und es besteht eine breite Spalte zwischen hinterer Vorhofwand und deszendierender Aorta (Abb. 10b).

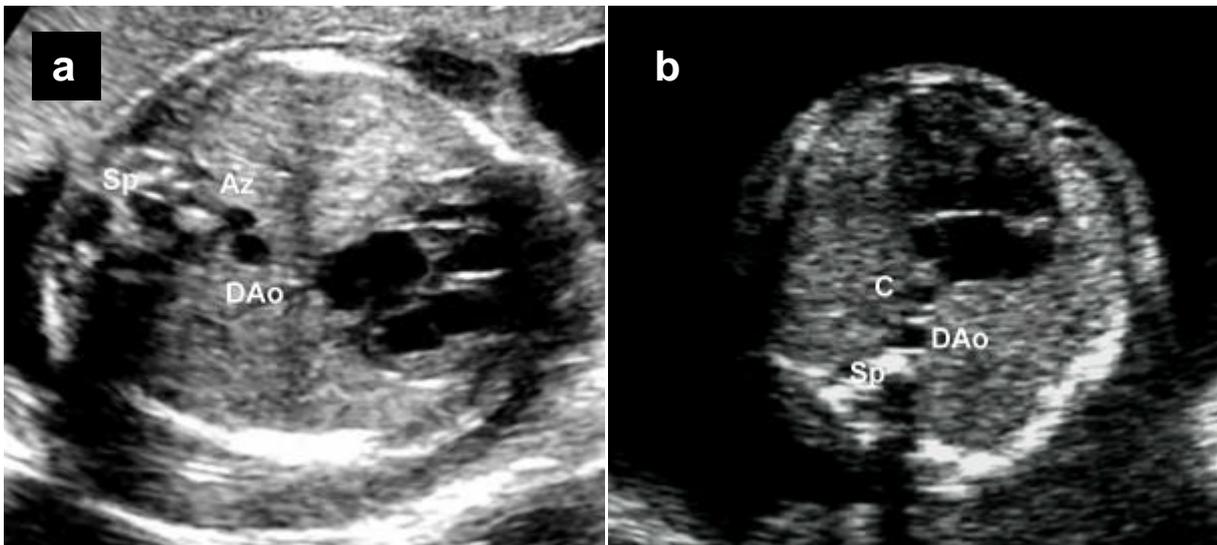


Abb. 10a,b: Auffälliger „Blick hinter das Herz“ mit zwei annähernd gleich großen Gefäßen hinter dem Herz a) bei einem Feten mit Links-Isomerismus, atrioventrikulärem Septumdefekt und Aplasie des hepatischen Segments der Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität (Az) b) bei einem Feten mit Rechts-Isomerismus, unbalanciertem atrioventrikulärem Septumdefekt und totaler infrakardialer Lungenvenenfehlmündung. C, Konfluens der Lungenvenen, DAo, deszendierende Aorta; Sp, Wirbelsäule.

Die Dextrokardie ist selten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschreibt im Hoch-Risikokollektiv eine Inzidenz von 81/36.765 (0,22%) (Bernasconi et al., 2005). In den meisten Fällen fand sich ein Situs solitus (47%), gefolgt von Situs ambiguus (30%) und Situs inversus (23%). Die Rate an kardialen Fehlbildungen betrug 74%.

Beim Situs inversus mit Spiegelbild-Dextrokardie ist der Aortenbogen für gewöhnlich auf der rechten Seite lokalisiert (Hastreiter et al., 1966), also ipsilateral der Herzspitze, somit ist der „Blick hinter das Herz“ unauffällig. 2 von 17 Feten mit Dextrokardie in unserem Kollektiv hatten diese Kombination und beide wiesen Herzfehler auf.

Beim Situs solitus mit Dextrokardie ist der die Hohlvenen empfangende Vorhof gewöhnlich auf der rechten Seite und der Aortenbogen verläuft links, also kontralateral zur Herzspitze (Hastreiter et al., 1966). Diese anatomische Situation fanden wir bei 11 von 17 Fällen mit Dextrokardie und 7 davon hatten einen Herzfehler.

Bei den übrigen 4 Feten mit Dextrokardie hatten 2 einen Links-Isomerismus mit linkem Aortenbogen und links deszendierender thorakaler Aorta, also einem auffälligen „Blick hinter das Herz“ im Vierkammerblick. Bei den anderen 2 fand sich ein Rechts-Isomerismus mit rechtem Aortenbogen, ipsilateral zur Herzspitze verlaufender Aorta descendens und somit einem unauffälligen Bereich dorsal des Herzens. Alle 4 Feten hatten komplexe kardiale Fehlbildungen.

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

Die Inzidenz begleitender kongenitaler Herzfehler bei rechten Aortenbögen mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße liegt bei über 90%, während nur 10% der Feten mit rechtem Aortenbogen und aberranter A. subclavia sinistra Herzfehler haben. (Berg et al., 2006a; Valletta et al., 1997).

In den Fällen mit aberranter A. subclavia sinistra sind Trachea und Ösophagus meist vom rechtsseitigen Aortenbogen und linksseitigem Ductus arteriosus botalli umschlungen. Folglich lässt sich im pränatalen Ultraschall im Drei-Gefäß-Trachea-Blick ein Gefäßring um die Trachea herum darstellen, das sogenannte U-Zeichen (Achiron et al., 2002; Chaoui et al., 2003). Dieses U-Zeichen fand sich in unserer Serie bei 16 von 45 Fällen mit Levokardie und rechtem Aortenbogen; bei all diesen Fällen handelte es sich um einen isolierten Befund. 6 davon hatten eine rechts deszendierende thorakale Aorta und damit einen auffälligen „Blick hinter das Herz“.

In Fällen mit rechtem Aortenbogen und spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße liegen sowohl die Aorta als auch der Ductus arteriosus meist auf der

rechten Seite der Trachea und bilden daher keinen Gefäßring. Die A. brachiocephalica entspringt als Erste aus dem Aortenbogen, gefolgt von der rechten A. carotis communis und der rechten A. subclavia, so dass eine spiegelbildliche Anordnung des normalen Verzweigungsmusters resultiert (Chaoui et al., 2003; Yoo et al., 2003).

Der häufigste assoziierte Herzfehler ist die Fallot'sche Tetralogie, wobei hier die Inzidenz rechter Aortenbögen (meist mit spiegelbildlichem Verzweigungsmuster der brachiocephalen Gefäße) von 13-35% reicht. Andere häufig assoziierte Vitien sind die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und der Truncus arteriosus communis. Hier liegen die Inzidenzen des rechten Aortenbogens bei 31-36% und 15-36% (Glew und Hartnell, 1991; Hastreiter et al., 1966). In einer fetalen Autopsie-Studie fanden Ho *et al.* (1991) rechte Aortenbögen bei 5 von 20 Herzen mit Links-Isomerismus (nur eines davon mit Dextrokardie) und bei 5 von 10 Herzen mit Rechts-Isomerismus (2 davon mit Dextrokardie).

Ein ähnliches Spektrum kardialer Vitien fand sich in zwei kürzlich veröffentlichten Studien über den fetalen rechten Aortenbogen (Berg et al., 2006a; Zidere et al., 2006). Diese Daten werden größtenteils in unserer vorliegenden Studie bestätigt. Alle 29 Feten mit Levokardie und rechtem Aortenbogen die nicht mit einem „U-sign“ assoziiert waren, hatten Herzfehler, mit einer hohen Inzidenz von Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (28%), Fallot'scher Tetralogie (28%) und Heterotaxie-Syndromen (17%). Von diesen 29 Fällen hatten 23 (79%) eine rechts deszendierende thorakale Aorta und somit einen auffälligen „Blick hinter das Herz“.

Eine wichtige sonographische Fallgrube des „Blickes hinter das Herz“ fiel im prospektiven Teil der Studie auf: ein dilatierter Ösophagus mimte in 10 Fällen ein zweites Gefäß hinter dem Herz. Dieses Phänomen war immer transitorisch und konnte mittels Farb-Doppler- und Spektral-Doppler-Darstellung in allen Fällen klar von einem Gefäß differenziert werden.

Zusammenfassend ist der „Blick hinter das Herz“ bei einer beträchtlichen Anzahl von Feten mit kardialen Anomalien auffällig, insbesondere bei Heterotaxie-Syndromen und bei konotrunkalen Anomalien. Auffällige Befunde im „Blick hinter das Herz“ können teilweise Vitien identifizieren, die im Vierkammerblick selbst keine Auffälligkeiten aufweisen. Daher hat der „Blick hinter das Herz“ das Potenzial, die Entdeckungsrate von Herzfehlern bei der Basisuntersuchung im Vierkammerblick zu steigern. Der „Blick hinter das Herz“ empfiehlt

sich gerade für den weniger geübten Untersucher, weil keine zusätzliche Schnittebene erlernt werden muss, er einfach durchzuführen ist und er selbst ohne Seitenzuordnung möglich ist.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, das Spektrum fetaler Herzfehler zu untersuchen, die mit einem auffälligen sonographischen Befund dorsal des Herzens im Vierkammerblick assoziiert sind.

Wir haben hierfür an unserem Referenzzentrum für fetale Echokardiographie 393 auffällige fetale Echokardiographien aus den Jahren 2003 bis 2005 retrospektiv ausgewertet. Zusätzlich wurden prospektiv 4666 fetale Echokardiographien analysiert, welche in einem Zeitraum von 15 Monaten zwischen 2006 und 2007 durchgeführt wurden und von denen 220 eine kardiale Anomalie aufwiesen.

In diesem Kollektiv mit insgesamt 613 auffälligen fetalen Echokardiographien wiesen 69 Feten (11,3%) auffällige Befunde hinter dem Herz im Vierkammerblick auf (75 % davon hatten korrekturpflichtige Herzfehler).

Bei 28 Feten verliefen 2 gleich große Gefäße hinter dem Herzen. 26 davon hatten eine Aplasie des hepatischen Segments der Vena cava inferior mit Azygos Kontinuität (19 Links-Isomerismen mit komplexen Herzfehlern, 3 Links-Isomerismen ohne Herzfehler, 4 isolierte Befunde). Die übrigen zwei hatten eine totale infrakardiale Lungenvenenfehlmündung (beide mit Rechts-Isomerismus und komplexen Herzfehlern).

Bei 41 Feten bestand eine diskordante Lateralität von Herzachse und deszendierender thorakaler Aorta. 29 dieser Feten hatten eine Levokardie mit rechts deszendierender thorakaler Aorta (alle mit rechtem Aortenbogen; 23 davon mit Herzfehlern, 6 isoliert). Die übrigen 12 Feten hatten eine Dextrokardie mit links deszendierender thorakaler Aorta (8 mit Herzfehlern, 2 mit extrakardialen Malformationen, 2 isoliert).

Der „Blick hinter das Herz im Vierkammerblick“ ist einfach durchzuführen, weil keine zusätzliche Schnittebene erlernt werden muss und er selbst ohne Seitenzuordnung funktioniert. Er kann wichtige Hinweiszeichen auf Heterotaxie-Syndrome und konotrunkale Anomalien geben und identifiziert teilweise Herzfehler, die im Vier-Kammer-Blick selbst unauffällig sind. Somit könnte er die Entdeckungsrate von kardialen Anomalien im Vierkammerblick steigern. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Anzahl der Gefäße und ihrer Seitenlokalisation gewidmet werden.

7. Literaturverzeichnis

- Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 1992; 304: 671-674
- Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, Bronshtein M, Zimand S, Lipitz S, Yagel S. Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 553-557
- Allan LD, Sharland GK. The echocardiographic diagnosis of totally anomalous pulmonary venous connection in the fetus. *Heart* 2001; 85: 433-437
- Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154-157
- Berg C, Bender F, Soukup M, Geipel A, Axt-Flidner R, Breuer J, Herberg U, Gembruch U. Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006a; 28: 882-889
- Berg C, Geipel A, Gembruch U. [The four-chamber view in fetal echocardiography.]. *Ultraschall Med* 2007; 28: 132-157
- Berg C, Geipel A, Kamil D, Knüppel M, Breuer J, Krapp M, Baschat A, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. The syndrome of left isomerism: sonographic findings and outcome in prenatally diagnosed cases. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 921-931
- Berg C, Geipel A, Kamil D, Krapp M, Breuer J, Baschat AA, Knöpfle G, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. The syndrome of right isomerism -- prenatal diagnosis and outcome. *Ultraschall Med* 2006b; 27: 225-233
- Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, Gembruch U, Baschat AA. Prenatal diagnosis of cardiosplenic syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 451-459
- Bernasconi A, Azancot A, Simpson JM, Jones A, Sharland GK. Fetal dextrocardia: diagnosis and outcome in two tertiary centres. *Heart* 2005; 91: 1590-1594
- Capdevila J, Vogan KJ, Tabin CJ, Izpisua Belmonte JC. Mechanisms of left-right determination in vertebrates. *Cell* 2000; 101: 9-21
- Celentano C, Malinger G, Rotmensch S, Gerboni S, Wolman Y, Glezerman M. Prenatal diagnosis of interrupted inferior vena cava as an isolated finding: a benign vascular malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 215-218

- Chaoui R. The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 3-10
- Chaoui R, Schneider MB, Kalache KD. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 661-663
- Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 255-259
- Eichhorn K, Schramm T, Bald R, Hansmann M, Gembruch U. Qualitätsanforderungen an die DEGUM-Stufe I bei der geburtshilflichen Ultraschalldiagnostik im Zeitraum 19 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 2006; 27: 185-187
- Fujinaga M. Development of sidedness of asymmetric body structures in vertebrates. *Int J Dev Biol* 1997; 41: 153-186
- Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, Stoll C, Gener B, Pierini A, Nelen V, Rosch C, Gillerot Y, Feijoo M, Tincheva R, Queisser-Luft A, Addor MC, Mosquera C, Gatt M, Barisic I. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 6-11
- Gembruch U, Geipel A. Indications for fetal echocardiography: screening in low-and high-risk populations. In: U Gembruch, Hrsg., *Fetal cardiology*. London: Martin Dunitz, 2003: 89-106
- Gembruch U, Kohl T, Geipel A, Herberg U, Breuer J, Berg C. Ebstein- Anomalie des Fetus. *Gynäkologe* 2006; 39: 39-47
- Gembruch U, Smrcek JM. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 374-382
- Glew D, Hartnell GG. The right aortic arch revisited. *Clin Radiol* 1991; 43: 305-307
- Hastreiter AR, D'Cruz IA, Cantez T, Namin EP, Licata R. Right-sided aorta. I. Occurrence of right aortic arch in various types of congenital heart disease. II. Right aortic arch, right descending aorta, and associated anomalies. *Br Heart J* 1966; 28: 722-739
- Ho AM. Traumatic aortic and diaphragmatic rupture in a patient with situs inversus. *J Trauma* 1999; 46: 530-531
- Ho SY, Cookm A, Anderson RH, Allan LD, Fagg N. Isomerism of the atrial appendages in the fetus. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 589-608
- Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 22-29

- ISUOG. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107-113
- Kathiriya IS, Srivastava D. Left-right asymmetry and cardiac looping: implications for cardiac development and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 2000; 97: 271-279
- Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger IK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649-1653
- Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, Holmes LB. Heterotaxy: associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000; 2: 157-172
- Merz E, Eichhorn K, Hansmann M, Meinel K. Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 2002; 23: 11-12
- Peoples WM, Moller JH, Edwards JE. Polysplenia: a review of 146 cases. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 129-137
- Rauch R, Rauch A, Koch A, Zink S, Kaulitz R, Girisch M, Singer H, Hofbeck M. Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery-reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes? *Eur J Pediatr* 2004; 163: 642-645
- Rose V, Izukawa T, Moes CA. Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975; 37: 840-852
- Ruscasio M, Van Praagh S, Marrass AR, Catani G, Iliceto S, Van Praagh R. Interrupted inferior vena cava in asplenia syndrome and a review of the hereditary patterns of visceral situs abnormalities. *Am J Cardiol* 1998; 81: 111-116
- Sheley RC, Nyberg DA, Kapur R. Azygous continuation of the interrupted inferior vena cava: a clue to prenatal diagnosis of the cardiosplenic syndromes. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 381-387
- Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Diedrich K, Gembruch U. Early fetal echocardiography: heart biometry and visualization of cardiac structures between 10 and 15 weeks' gestation. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 173-182
- Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348: 854-857

- Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461. Pediatrics 1998; 102: 258-259
- Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 252-265
- Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. Circulation 2004; 110: 2125-2131
- Valletta EA, Pregarz M, Bergamo-Andreis IA, Boner AL. Tracheoesophageal compression due to congenital vascular anomalies (vascular rings). Pediatr Pulmonol 1997; 24: 93-105
- Valsangiacomo ER, Hornberger LK, Barrea C, Smallhorn CF, Yoo SJ. Partial and total anomalous pulmonary venous connection in the fetus: two-dimensional and Doppler echocardiographic findings. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 257-263
- Van Praagh S, Kakou-Guikahue M, Hae-Seong K, Becker J, Alday L, van Praagh R. Atrial situs in patients with visceral heterotaxy and congenital heart disease: conclusions based on findings in 104 postmortem cases. Coeur 1988; 19: 484-502
- Walmsley R, Hishitani T, Sandor GG, Lim K, Duncan W, Tessier F, Farquharson DF, Potts JE. Diagnosis and outcome of dextrocardia diagnosed in the fetus. Am J Cardiol 2004; 94: 141-143
- Westover T. Re: Anomalies of the fetal aortic arch. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 325-326; author reply 326
- Winer-Muram HT, Tonkin IL. The spectrum of heterotaxic syndromes. Radiol Clin North Am 1989; 27: 1147-1170
- 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
- Yates RS. The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease. Prenat Diagn 2004; 24: 1143-1149
- Yoo SJ, Min JY, Lee YH, Roman K, Jaeggi E, Smallhorn J. Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 535-546
- Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, Allan LD. Right aortic arch in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 876-881

8. Danksagung

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. med. Ulrich Gembruch, Direktor der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin der Universitätsfrauenklinik Bonn für seine Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Für die Bereitstellung des Themas, der wissenschaftlichen Betreuung und die Bereitschaft, seine Zeit in die Fertigstellung der Dissertation zu investieren, danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. Christoph Berg, Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.

In tiefer Verbundenheit danke ich meiner gesamten Familie insbesondere meiner Frau Lena und meinen Eltern Heleni und Nikos für ihre vielfältige Unterstützung, Motivation, anregende Kritik und liebevolle Ermunterung ganz herzlich.