

Der fetale atrioventrikuläre Septumdefekt – assoziierte Befunde und Verlauf in 246 Fällen

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

vorgelegt von Charlotte Pia Kaiser

aus

Herdecke

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.02.2010

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

Inhalt

1 Einführung und Zielsetzung	5
2 Hintergrund	6
2.1 Embryologie	6
2.1.1 Entwicklung des Herzens	6
2.1.2 Unterteilung des Atrioventrikularkanals	6
2.1.3 Bildung der Atrioventrikularklappen	7
2.1.4 Pathogenese des atrioventrikulären Septumdefektes	8
2.2 Fetale Echokardiographie	9
2.2.1 Die Einstellung der Schnittebenen	
2.2.2 Der Vierkammerblick	11
2.2.3 Echokardiographie beim atrioventrikulären Septumdefekt des Feten	15
2.3 Heterotaxiesyndrome	16
2.4 Aneuploidien	19
2.4.1 Trisomie 21 (Down -Syndrom)	19
2.4.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	20
2.4.3 Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	22

2.5 Nicht-chromosomale mit atrioventrikulären Septumdefekten assoziierte Fehlbildungskomplexe	22
2.5.1 VACTERL-Assoziation	22
2.5.2 CHARGE-Assoziation	23
2.5.3 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	24
2.5.4 Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom)	24
2.5.5 Cornelia de Lange-Syndrom	25
2.5.6 Goldenhar-Syndrom (hemifaziale Mikrosomie)	25
2.6 Häufige mit atrioventrikulären Septumdefekten assoziierte Vitien	26
3 Material und Methoden	27
4 Ergebnisse	31
5 Diskussion	39
6 Zusammenfassung	43
7 Literaturverzeichnis	44
8 Danksagung	50
9 Lebenslauf	51

1 Einführung und Zielsetzung

Der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) ist einer der am häufigsten diagnostizierten Herzfehler beim Feten (Allan et al., 1994; Brick und Allan, 2002; Fesslova et al., 1999).

Er tritt entweder als isolierter Herzfehler auf oder ist mit weiteren Vitien, chromosomalen Anomalien, Anomalien des Situs, extrakardialen Fehlbildungen und nicht chromosomalen Syndromen assoziiert (Allan, 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988). Sonographisch fällt der AVSD im Vierkammerblick durch eine gemeinsame Atrioventrikular-Klappe und ein fehlendes Herzkreuz auf (Berg et al., 2007a; Craig, 2006; Huggon et al., 2000).

Die Prognose des AVSD hängt stark von den assoziierten Befunden und den zusätzlichen kardialen und extrakardialen Fehlbildungen ab. Diese Parameter, die die Basis für die Beratung werdender Eltern darstellen, unterscheiden sich stark zwischen pränatalen und postnatalen Kohorten, wobei sich die schwerwiegenderen Fälle in der Pränatalzeit finden (Huggon et al., 2000). Weiterhin ist die Prognose fetaler AVSD Kollektive in Bezug auf eine chirurgische Korrektur regelmäßig schlechter als in postnatalen Kollektiven (Alexi-Meskishvili et al., 1996; Bando et al., 1995; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988).

Ein weiteres Problem bei der Beratung der Eltern von Feten mit AVSD ist die häufige Assoziation mit dem Down-Syndrom. Aufgrund der weniger komplexen kardialen Anatomie und der sich im Allgemeinen fortwährend verbessernden chirurgischen Resultate bei der Korrektur des AVSD hat sich die Vorgehensweise bei Kindern mit AVSD und Down-Syndrom in den letzten 20 Jahren von einem palliativen Ansatz hin zu einem Ansatz mit frühzeitiger chirurgischer Korrektur entwickelt (Craig, 2006). Des Weiteren berichten neuere Publikationen über bessere chirurgische Erfolgsraten bei Kindern mit Down-Syndrom im Vergleich zu Kindern mit normalem Karyotyp (Formigari et al., 2004). Dennoch konnten vorangegangene AVSD-Studien keine verbesserten Überlebensraten von Feten mit Down-Syndrom im Vergleich zu einem normalen Karyotyp zeigen, was in erster Linie auf eine beschränkte Anzahl der Fälle zurückzuführen war (Delisle et al., 1999).

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, ein großes und aktuelles Kollektiv pränatal diagnostizierter atrioventrikulärer Septumdefekte zweier Zentren über einen Zeitraum von 9 Jahren mit besonderem Augenmerk auf die verschiedenen assoziierten Befunde, insbesondere dem Down-Syndrom, auszuwerten.

2 Hintergrund

2.1 Embryologie

2.1.1 Entwicklung des Herzens

Das gesamte Herz-Kreislauf-System – Herz, Blutgefäße und Blutzellen – stammt aus dem mittleren Keimblatt, dem Mesoderm. Der ursprünglich paarige Herzschlauch vereinigt sich am 22. Tag der Entwicklung zu einem singulären leicht gebogenen Herzschlauch mit einem innen gelegenen Endokardschlauch und einem außen gelegenen Myokardmantel. Zwischen der 4. und 7. Woche entsteht durch die Ausbildung der Septen die typische Herzstruktur mit vier Kammern.

Die Septenbildung im Herzen erfolgt durch die Entwicklung von Endokardkissen im Atrioventrikularkanal (Atrioventrikularkissen) und des spiraligen Septums in der Conus-Truncus-Region (Conus- und Truncusleisten). Wegen der zentralen Lage des Kissengewebes gehen viele Herzfehlbildungen auf eine abnorme Morphogenese der Endokardkissen zurück, so auch die Entstehung des atrioventrikulären Septumdefekts (Sadler und Langman, 2003).

2.1.2 Unterteilung des Atrioventrikularkanals

Der Atrioventrikularkanal ist der eng gebliebene Teil des Herzschlauches zwischen dem Vorhof- und dem Kammerabschnitt. Bei der Ausbildung der Herzschleife wird er mit der Einflussbahn nach kranial und dorsal verlagert und liegt dann in einer etwas nach vorn geneigten Frontalebene hinter und über dem Ventrikelabschnitt.

Am Ende der 4. Woche entwickeln sich ein oberes und ein unteres Endokardkissen im Atrioventrikularkanal. Zunächst öffnet sich der Atrioventrikularkanal nur in den primitiven linken Ventrikel und ist vom Bulbus cordis durch die Bulboventrikularfalte getrennt. Während der Unterteilung des Atrioventrikularkanals muss sich die Spitze der Bulboventrikularfalte zurückbilden, damit der Blutstrom aus den Vorhöfen auch direkt in den primitiven rechten Ventrikel (den proximalen Abschnitt des Bulbus cordis) gelangen kann. Gegen Ende der 5. Woche reicht der hintere Ausläufer der Falte gerade bis zur Mitte der Ansatzfläche des oberen Endokardkissens und ragt sehr viel weniger vor als im vorhergehenden Stadium. Da der Atrioventrikularkanal sich gleichzeitig nach rechts ausweitet, besitzt der aus dem Vorhofbereich eintretende Blutstrom einen direkten Zugang zum primitiven linken und rechten Ventrikel.

Zusätzlich zu den oberen und unteren Endokardkissen treten am rechten und linken Rand des Kanals laterale Atrioventrikularkissen auf (Abb. 1). Oberes und unteres Kissen wölben sich

inzwischen weiter in das Lumen vor, verschmelzen miteinander und führen gegen Ende der 5. Woche zu einer vollständigen Unterteilung des Kanals in ein rechtes und ein linkes Ostium (Sadler und Langman, 2003)

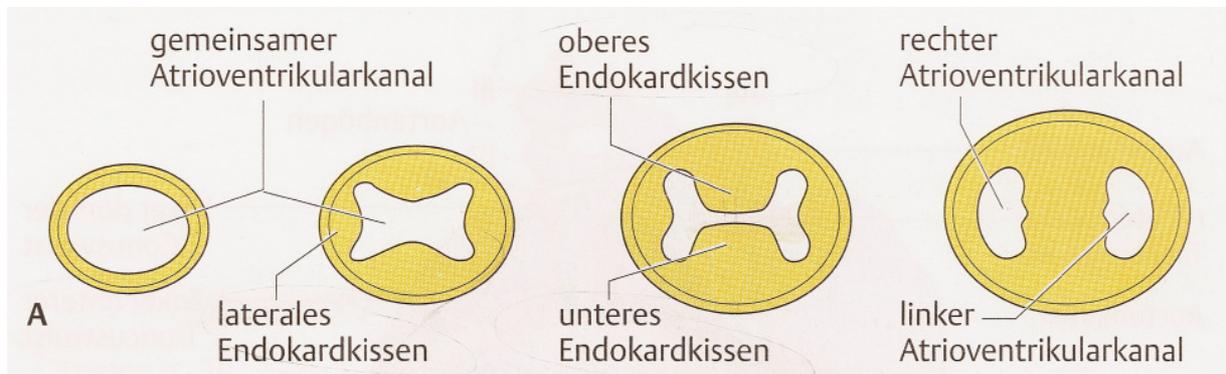


Abb. 1: Embryonale Entwicklung der Endokardkissen im Atrioventrikularkanal (aus Sadler und Langman, 2003).

2.1.3 Bildung der Atrioventrikularklappen

Nachdem durch die Verschmelzung der Endokardkissen der Atrioventrikularkanal in ein rechtes und linkes Ostium unterteilt worden ist, kommt es zu lokalisierten Mesenchymproliferationen um jedes Ostium herum (Abb. 2a). Anschließend werden diese Mesenchympolster auf der Ventrikelseite ausgehöhlt, so dass die neu gebildeten Klappen nur noch durch Muskelstränge mit der Ventrikelwand verbunden sind (Abb. 2b).

Schließlich degeneriert das Muskelgewebe in den Strängen auf der Ventrikelseite der Klappen und wird durch dichtes Bindegewebe ersetzt. Die Klappen bestehen dann aus von Endokard überzogenem Bindegewebe und sind durch die Chordae tendineae über die aus verdickten Tabekeln bestehenden Papillarmuskeln in der Ventrikelwand befestigt (Abb. 2c). Auf diese Weise bilden sich im linken Ostium atrioventiculare zwei Klappensegel (Bikuspidal- oder Mitralklappe) und auf der rechten Seiten drei Klappensegel (Trikuspidalklappe) aus (Sadler, 2003).

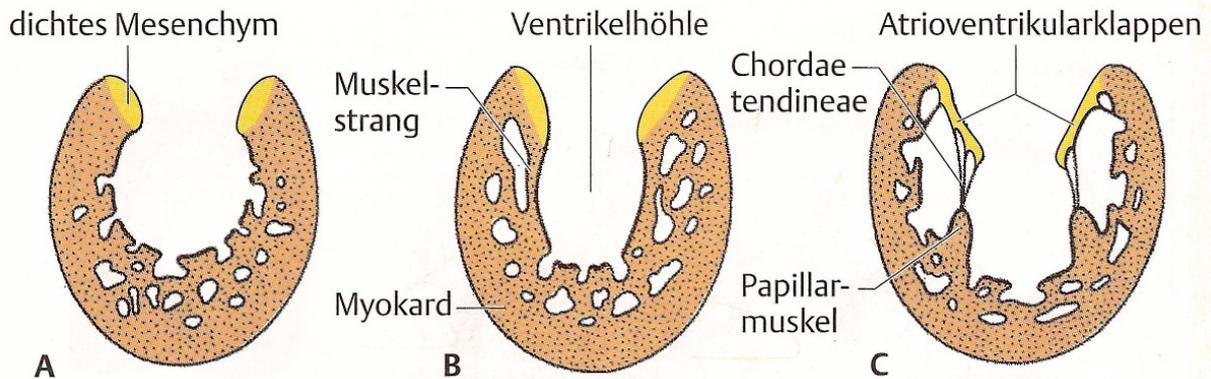


Abb. 2: Embryonale Entwicklung der atrioventrikulären Klappenstruktur (aus Sadler und Langman, 2003).

2.1.4 Pathogenese des atrioventrikulären Septumdefektes

Die Endokardkissen im Atrioventrikularkanal unterteilen den Kanal nicht nur in ein rechtes und ein linkes Ostium, sondern nehmen auch an der Bildung des membranösen Anteils des Septum interventriculare und am Verschluss des Ostium primum teil. Im Ultraschall stellt sich die Region als Kreuzstruktur dar, bei der das Septum im Vorhof und im Ventrikel den Längsbalken und die Endokardkissen im Atrioventrikularkanal den Querbalken bilden.

Die regelrechte Darstellung der Kreuzstruktur im Ultraschallbild des Herzens ist ein wichtiges diagnostisches Zeichen. Wenn die Endokardkissen nicht regelrecht miteinander verschmelzen, führt dies zu einem persistierenden Atrioventrikularkanal, der mit einem Defekt in den Herzsepten kombiniert ist.

Der Septumdefekt besitzt eine Vorhof- und eine Ventrikelkomponente. Zwischen beiden liegen fehlgebildete Klappensegel und ein nicht unterteilter Atrioventrikularkanal (Abb. 3) (Sadler und Langmann, 2003).

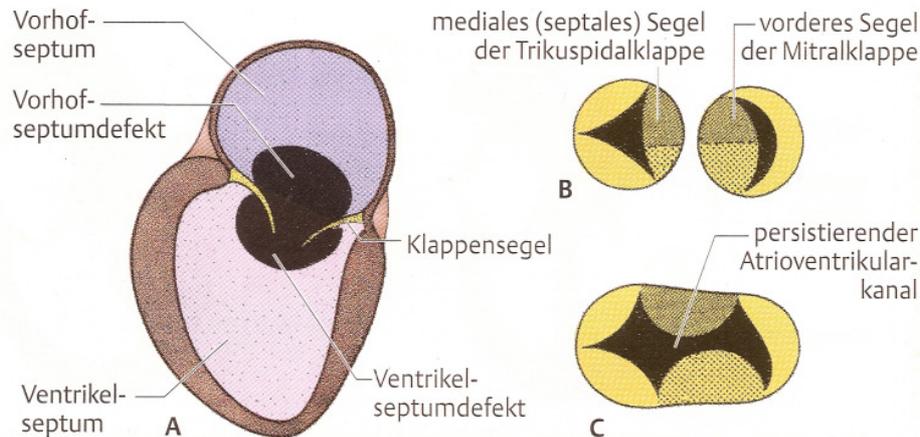


Abb. 3: Anatomie des atrioventrikulären Septumdefektes (aus Sadler und Langman, 2003).

2.2 Fetale Echokardiographie

2.2.1 Die Einstellung der Schnittebenen

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. 4).

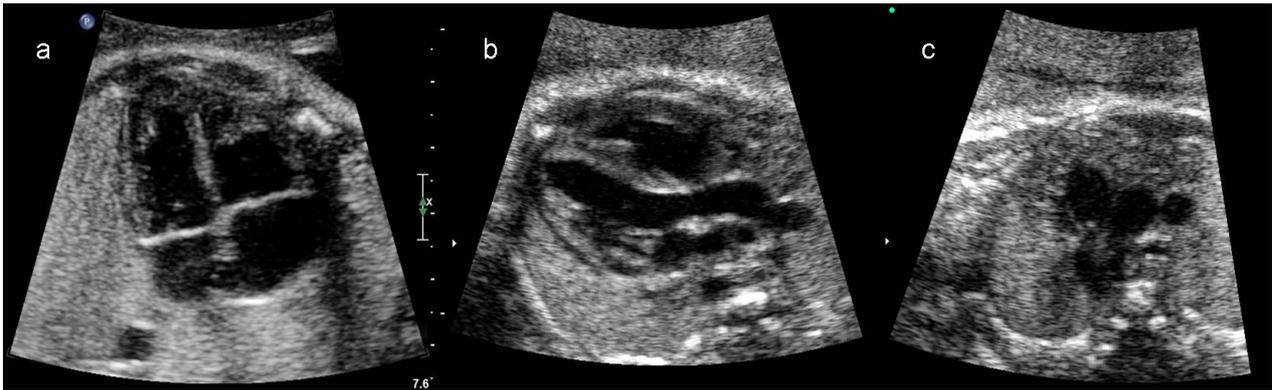


Abb. 4: Die drei Haupt-Schnittebenen der fetalen Echokardiographie. Vierkammerblick a, Fünfkammerblick b, Dreigeäßblick c (aus Berg et al., 2007).

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 Heterotaxiesyndromen 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 Vierkammerblicks aufgefunden und mit erneutem schwenken des Schallkopfes nach kranial der Fünfkammerblick und schließlich der Dreigeäßblick (Abb. 5).

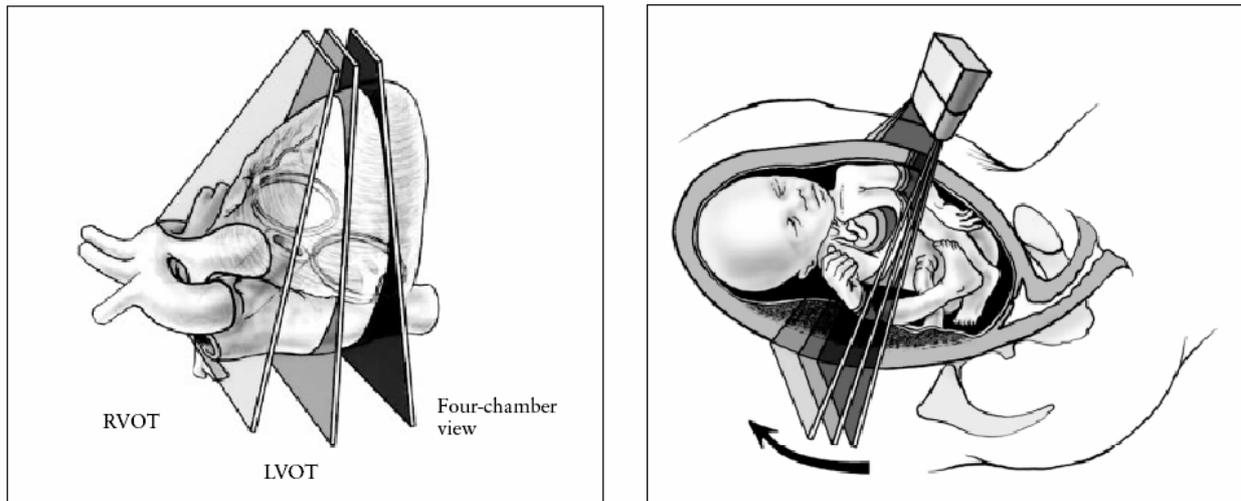


Abb. 5: Einstellung der drei Haupt-Schnittebenen in der fetalen Echokardiographie (aus ISUOG, 2006).

2.2.2 Der Vierkammerblick

Im Vierkammerblick (Abb. 6a) 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.6b). 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 Vierkammerblicks (d.h. kaudal), kommt in unmittelbarer Nähe und parallel zur Mitralklappe im linken Vorhof der Koronarsinus zur Darstellung (Abb.6c). Dieser bringt das sauerstoffarme koronarvenöse Blut zurück zum Herzen, „untertunnelt“ den linken Vorhof und mündet in den rechten Vorhof (Berg et al., 2007).

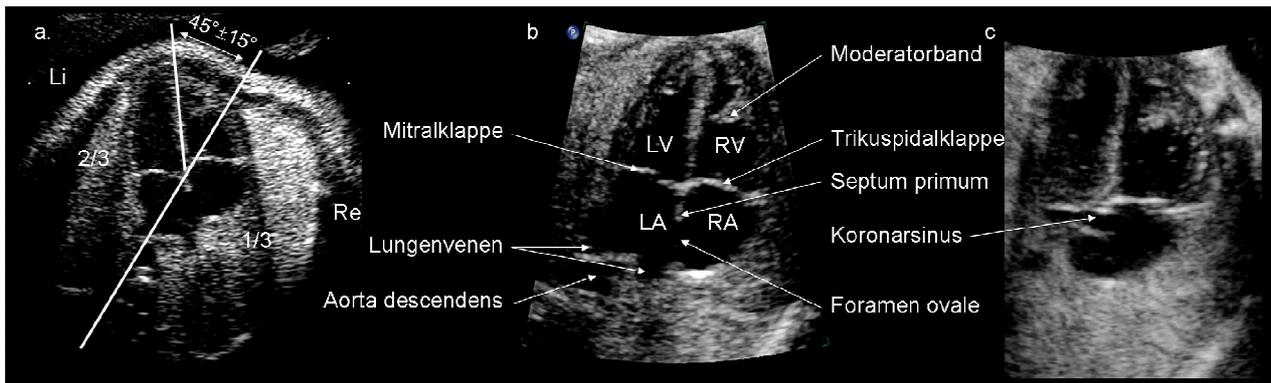


Abb. 6a,b,c: Zweidimensionale Echokardiographie des apikalen Vier-Kammer-Blickes in drei unterschiedlichen Einstellungen. Die Übersicht (a) demonstriert die Größenverhältnisse im Thorax: die Herzachse ist $45^{\circ}\pm 15^{\circ}$ nach links gekippt, $2/3$ des Herzens liegen in der linken und $1/3$ 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 (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. 7a). 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. 7b). In der Systole sollte kein Rückfluss über die AV-Klappen in die Vorhöfe zur Darstellung kommen (Abb. 7c). 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, 1997; Gembruch und Smrcek, 1997). Eine Mitralregurgitation ist dagegen sehr selten physiologisch.

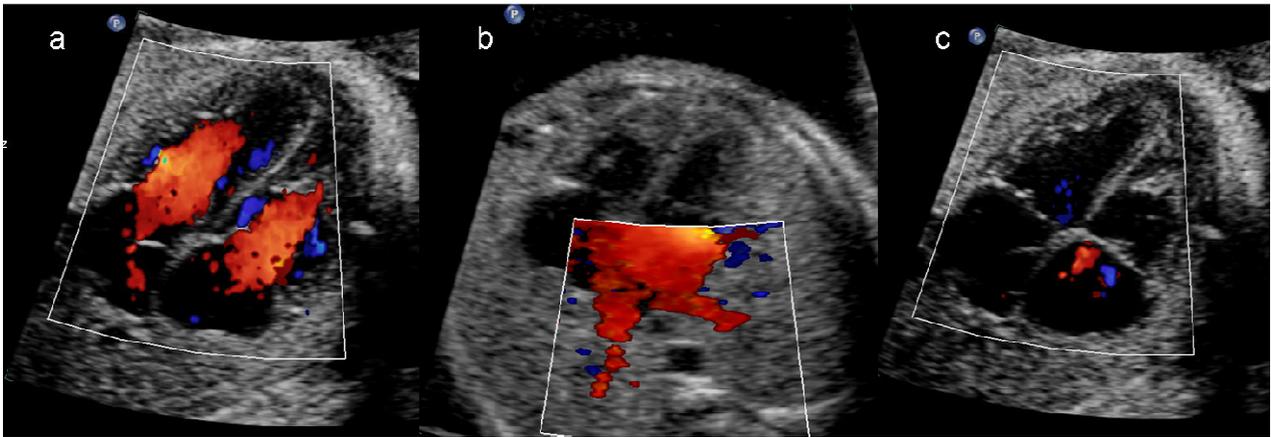


Abb. 7a,b,c: Farbdoppler-Echokardiographie des apikalen Vier-Kammer-Blickes. In der Diastole (a) lässt sich der getrennte Einfluss (rot kodiert) in beide Ventrikel darstellen. Bei niedrigen Pulsrepetitionen (b) kommen zusätzlich die in den linken Vorhof einmündenden Lungenvenen (rot kodiert) zur Darstellung. 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 Ausflusstraktschnittebenen 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 SSW als optimaler Zeitpunkt erwiesen. Die Untersuchung kann transabdominal oder transvaginal erfolgen (Smrcek et al., 2006b). Die transvaginale Untersuchungstechnik bietet zwar den Vorteil der besseren B-Bild Auflösung (Abb. 8a), hat aber den Nachteil der schlechteren Bewegungsfreiheit bei der Einstellung der verschiedenen Schnittebenen. Die Zuhilfenahme der farbkodierten Dopplersonographie (Abb. 8b)

unterstützt die Visualisierung und Beurteilung der einzelnen kardialen Strukturen im ersten Trimenon und verkürzt somit die Untersuchungszeit (Smrcek et al., 2006b). 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 NT von 3,5-4,4 mm bei 3,5% und mit einer NT von 4,5-5,4 mm bei 6,4%. Damit ist die Prävalenz von Herzfehlern im Kollektiv der Feten mit einer NT > 3,5 mm höher als in Familien mit einer anamnestischen Belastung. Eine Trikuspidalinsuffizienz im ersten Trimenon (Abb. 8c) erhöht bei Feten mit erweiterter Nackentransparenz zusätzlich das Aneuploidierisiko und das Risiko für das Vorliegen kardialer Vitien (Huggon et al., 2002).

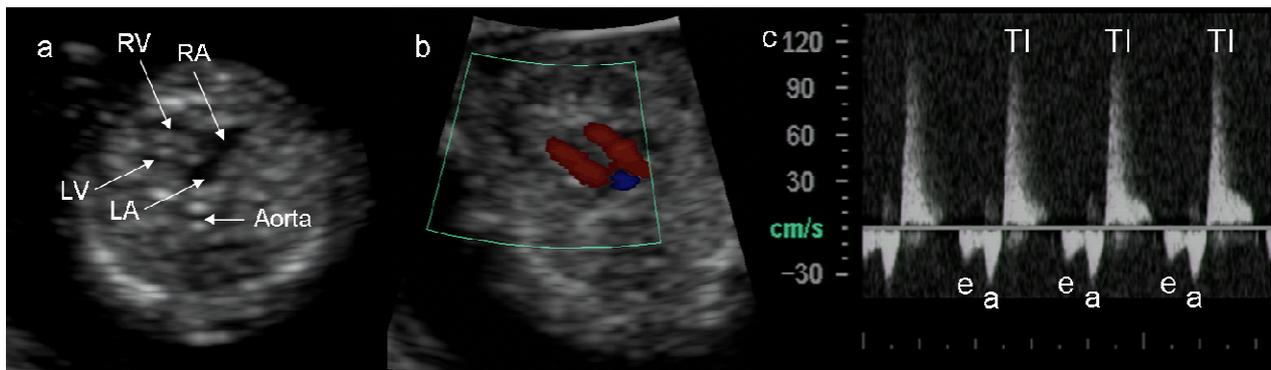


Abb. 8a,b,c: Transvaginale Sonographie des Vier-Kammer-Blickes in der 11+0. SSW. Im B-Bild (a) kommen die beide Ventrikel, beide Vorhöfe, das intakte Ventrikelseptum und die descendierende Aorta zur Darstellung (RV, rechter Ventrikel; RA, rechter Vorhof; LV, linker Ventrikel; LA, linker Vorhof). Die 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 e-Welle („early Diastole“ = passive Füllungsphase) und a-Welle (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).

2.2.3 Echokardiographie beim atrioventrikulären Septumdefekt des Feten

Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) sind mit 16-18% die am häufigsten pränatal diagnostizierten Herzfehler (Allan et al., 1994; Fesslova et al., 1999). Sie umfassen einen Septum primum Defekt, einen hoch liegenden Ventrikelseptumdefekt sowie eine gemeinsame Atrioventrikularklappe.

Im Vierkammerblick fällt vor allem in der Diastole das fehlende Herzkreuz auf (Abb. 9a). In der Systole ist kein Versatz der Trikuspidalklappe nach apikal nachweisbar, daher wirkt die AV-Klappenebene wie eine durchgezogene Linie (Abb. 9c).

In der Farbkodierung fällt in der Diastole über dem fehlenden Herzkreuz oft ein fusionierter Einfluss auf (Abb. 9b), während in der Systole häufig eine charakteristische mittig gelegene AV-Klappeninsuffizienz nachweisbar ist.

Atrioventrikuläre Septumdefekte sind vor allem mit Aneuploidien (Trisomie 21 und 18), Heterotaxie-Syndromen (Berg et al., 2003) und komplexen Fehlbildungssyndromen assoziiert. Der isolierte atrioventrikuläre Septumdefekt ist selten (Birk und Silverman, 2003).

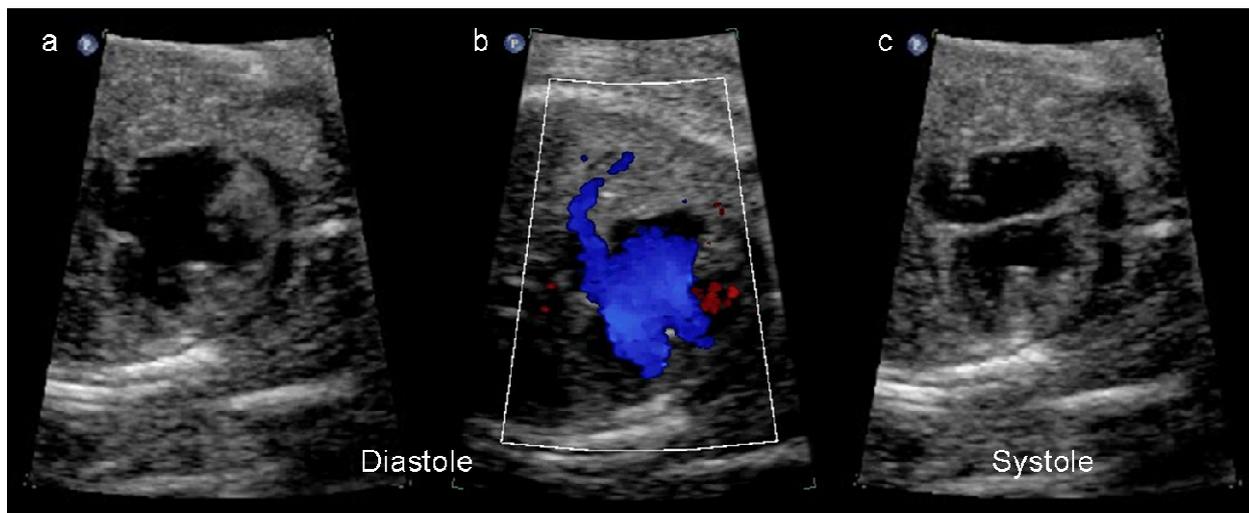


Abb. 9a,b,c: Atrioventrikulärer Septumdefekt im Vier-Kammer-Blick. In der Diastole fällt im B-Bild (a) das fehlende Herzkreuz auf, in der Farbkodierung (b) der gemeinsame Einfluss (blau kodiert) in beide Ventrikel. In der Systole ist kein Versatz der Trikuspidalklappe nach apikal nachweisbar, daher wirkt die AV-Klappenebene wie eine durchgezogene Linie (c) (aus (Berg et al., 2007)).

2.3 Heterotaxiesyndrome

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., 2000b). 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., 2000b). Der Begriff Situs ambiguus wird hierbei synonym gebraucht. Phänotypisch existieren zwei Hauptvarianten der Heterotaxie-Syndrome: Links-Isomerismus und Rechts-Isomerismus. Der Begriff Isomerismus bezeichnet hierbei die symmetrische Anlage normalerweise asymmetrischer Organe oder Organsysteme.

Das assoziierte Fehlbildungsspektrum der Heterotaxie-Syndrome umfasst eine Vielzahl von kardiovaskulären und viszeralen Anomalien, die mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Rechts-Isomerismus und Links-Isomerismus auftreten (Abb.10).

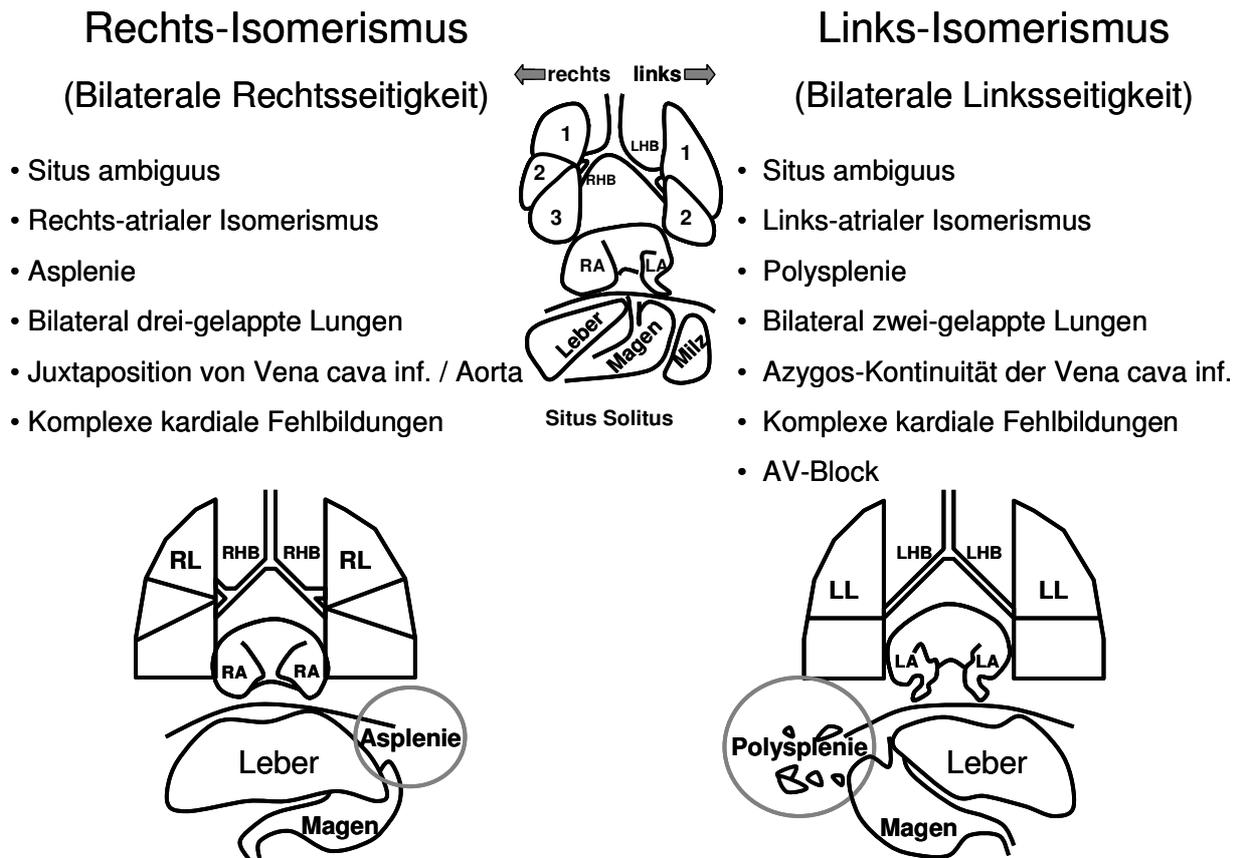


Abb. 10: Typische Befunde bei den beiden klinischen Varianten der Heterotaxie-Syndrome (LA, linker Vorhof; LHB, linker Hauptbronchus; LL, linke Lunge; RA, rechter Vorhof; RHB, rechter Hauptbronchus; RL, rechte Lunge) (Berg et al., 2006b).

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., 2000b; Peoples et al., 1983; Rose et al., 1975; Winer-Muram und Tonkin, 1989).

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

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

2.4 Aneuploidien

Die Aneuploidie ist eine Genommutation, bei der einzelne Chromosomen zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz vorhanden sind oder fehlen.

Mit dem atrioventrikulären Septumdefekt sind die Trisomie 21 und die Trisomie 18 oft, die Trisomie 13 gelegentlich assoziiert. Hierbei werden die Diagnosen aufgrund des Nackentransparenz-Screenings zunehmend früh gestellt. Eine pathologische Nackentransparenz (Nackenödem) ist der wichtigste sonographische Hinweis auf die Trisomie 21 im ersten Trimenon und ist häufig mit Herzfehlern assoziiert (Snijders, 1998). Aufgrund dieser Assoziationen ist der Atrioventrikuläre Septumdefekt auch der häufigste im ersten Trimenon diagnostizierte Herzfehler (Smrcek et al., 2006a).

2.4.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Der englische Kinderarzt Langdon Down beschrieb 1866 erstmals dieses Krankheitsbild unter dem Namen „Mongoloide Idiotie“. Die 1959 von Lejeune bei diesem Syndrom beobachtete Trisomie 21 war die erste nachgewiesene Chromosomenaberration beim Menschen. Sie tritt etwa mit einer Frequenz von 1,5 ‰ auf und gehört zu den häufigsten genetischen Ursachen geistiger Behinderung.

Der Phänotyp der Trisomie 21 ist gut bekannt. Organfehlbildungen sind häufig. 40 % der Neugeborenen haben einen Herzfehler (vor allem atrioventrikuläre oder ventrikuläre Septumdefekte) (Murken und Cleve, 1996). Im Zuge der sich stetig weiter entwickelnden Möglichkeiten in der Pränataldiagnostik sind mit der Zeit einige Besonderheiten dokumentiert worden, die vergleichsweise häufig bei Babys mit Down-Syndrom festgestellt werden. Zu den Auffälligkeiten, die insbesondere in Kombination miteinander auf das Vorliegen einer Trisomie 21 beim ungeborenen Kind hindeuten können, und die mitunter mittels Ultraschall- oder Blutuntersuchungen zu erkennen sind, zählen zum Beispiel: kardiale Vitien und der nicht immunologische Hydrops fetalis, Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Hydrothorax, Omphalozele, vergleichsweise kurze Femuren oder Humeri, Sandalenlücke, weite Iliakalwinkel und Klinodaktylie. Des Weiteren gelten als Hinweiszeichen die Duodenalatresie, echogene Darmschlingen, Pyelektasie, kleine Ohren und vor allem im ersten Trimenon eine erhöhte Nackentransparenz und ein hypoplastisches oder fehlendes Nasenbein (Nyberg und Souter, 2003) (Abb. 11).



Abb. 11: Ultraschallbild eines Feten mit Trisomie 21 in der 24. Schwangerschaftswoche. Auffällig ist das Profil aufgrund des fehlenden Nasenknochens.

Keiner dieser Marker genügt, um das Down-Syndrom zu diagnostizieren, auch dann nicht, wenn mehrere dieser Besonderheiten gleichzeitig auftreten. Die Wahrscheinlichkeit für ein Vorliegen des Down-Syndroms beim Feten erhöht sich zwar, aber eine eindeutige Diagnose ist nach heutigem Forschungsstand ausschließlich durch eine Untersuchung der Chromosomen selbst möglich, die üblicherweise durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie, seltener durch Nabelschnurpunktion (Cordozentese) gewonnen werden (Sohn et al., 2001).

Dem Down-Syndrom liegt in etwa 92 % der Fälle eine freie Trisomie 21 aller Zellen zugrunde, wobei das überzählige Chromosom 21 in etwa 90 % von der Mutter stammt. Etwa 5 % der Patienten mit Down-Syndrom haben eine Translokationstrisomie, die zur Hälfte neu entstanden und zur Hälfte von einem Elternteil (meist der Mutter) ererbt ist. In etwa 3 % der Fälle werden Mosaik mit normalen Zelllinien beobachtet. Der Ausprägungsgrad des Syndroms wird durch die normale Zelllinie gemildert (Murken und Cleve, 1996).

2.4.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

Die Trisomie 18 wurde zuerst 1960 von Edwards und Mitarbeitern beschrieben. Das Syndrom tritt bei zirka 1 von 3000 Neugeborenen auf, wobei mehr Mädchen als Knaben betroffen sind (4:1).

Das Edwards-Syndrom ist mit einer Vielzahl von anatomischen Auffälligkeiten und Fehlbildungen vergesellschaftet, von denen der größte Teil vorgeburtlich im Ultraschall

diagnostizierbar ist: Herzfehler (v.a. atrioventrikulärer Septumdefekt), Mikrognathie, Kraniosynostosen („Himbeerschädel“), Zysten des Plexus choroideus, Omphalozele, Kamptodactylie, Pes equinovarus, Nabelschnurzysten und Wachstumsretardierung (Murken und Cleve, 1996) (Abb.12).

Die mittlere Lebenserwartung ist kurz. Bereits intrauterin versterben ca. zwei Drittel der betroffenen Feten (Nyberg und Souter, 2003). Etwa 30% der Lebendgeborenen sterben im ersten Lebensmonat und nur etwa 10% überleben das erste Lebensjahr. Vereinzelt wurden auch Kleinkinder mit einer Trisomie 18 beobachtet, meist im Rahmen von Mosaiktrisomien. Das schlechte Gedeihen und die geringen Entwicklungsmöglichkeiten der Neugeborenen sind auf eine ungenügende cerebrale Differenzierung zurückzuführen.

Auch die Trisomie 18 wird letztlich erst mittels Karyotypisierung eindeutig diagnostiziert. In 80 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 18 vor, in 20 % handelt es sich um Mosaik- oder Translokationstrisomien (Murken und Cleve, 1996).



Abb. 12: Ultraschallbild eines Feten mit Trisomie 18 in der 17. Schwangerschaftswoche. Auffällig ist das Profil aufgrund der fliehenden Stirn und der Retrognathie.

2.4.3 Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Die Trisomie 13 wurde erstmals von Patau und Mitarbeitern 1960 beschrieben. Die Häufigkeit des Syndroms beträgt etwa 1:6000 Neugeborene, wobei männliche und weibliche gleich häufig betroffen sind.

Charakteristische, auch pränatal im Ultraschall diagnostizierbare Fehlbildungen sind Herzfehler (Ventrikelseptumdefekte und hypoplastisches Linksherz aber auch atrioventrikuläre Septumdefekte), Holoprosencephalie, Mittelgesichtsfehlbildungen mit ein- oder doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Proboscis, Mikrophthalmie, Hexadaktylie und Wachstumsretardierung.

Bereits intrauterin versterben über 80% der Feten. Unter den Lebendgeborenen beträgt die mittlere Lebensdauer etwa 4 Monate. Es besteht stets eine schwere psychomotorische Retardierung.

In 80 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 13 vor, in 20 % handelt es sich um Mosaik- oder Translokationstrisomien (Murken und Cleve, 1996).

2.5 Nicht-chromosomale mit atrioventrikulären Septumdefekten assoziierte Fehlbildungskomplexe

Eine Reihe von Fehlbildungssyndromen ist unregelmäßig mit atrioventrikulären Septumdefekten assoziiert, insbesondere die VACTERL-Assoziation, die CHARGE-Assoziation, die chondroektodermale Dysplasie (Ellis-Van Creveld-Syndrom), das Cornelia de Lange-Syndrom, das Goldenhar-Syndrom, das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom und das Russel-Silver-Syndrom. Wenn ein atrioventrikulärer Septumdefekt in der Pränatalperiode diagnostiziert wird ist daher eine genaueste Untersuchung der gesamten fetalen Anatomie unumgänglich. Nur so können die werdenden Eltern akkurat über die Prognose des Kindes und das Wiederholungsrisiko dieser teilweise hereditären Erkrankungen aufgeklärt werden.

2.5.1 VACTERL-Assoziation

Die Bezeichnung VACTERL-Assoziation fasst die möglichen Fehlbildungen eines Komplexes zusammen.

Das Akronym VACTERL steht für:

- V Vertebrale Anomalien
- A Anale und Aurikuläre Anomalien
- C Cardiale Fehlbildungen (vor allem Ventrikelseptumdefekt)
- T Tracheo-ösophageale Fistel
- E (E)Ösophagusatresie
- R Renale Fehlbildung
- L Limb-Fehlbildungen / Fehlbildung der Gliedmaßen

Hat ein Kind mindestens drei dieser Fehlbildungen, wird es medizinisch gesehen zur Gruppe der Kinder mit VACTERL-Assoziation gerechnet. Eine genetische Ursache ist nicht bekannt. Die Prognose hängt im allgemeinen von der Art und Ausprägung der Defekte ab. Analatresie und Ösophagusatresie können operativ behoben werden. Die meisten der überlebenden Kinder zeigen eine normale Entwicklung. Frühe postnatale Wachstumsretardierung kann auf ein höheres Risiko für Entwicklungsprobleme hinweisen. Die echte VACTERL-Assoziation tritt meistens sporadisch auf und hat ein niedriges Wiederholungsrisiko. Es wurden jedoch seltene autosomal rezessive und X-chromosomal gebundene mit Hydrocephalus assoziierte Formen beschrieben (Nyberg und Souter, 2003).

2.5.2 CHARGE-Assoziation

Bei der CHARGE-Assoziation handelt es sich um ein meist sporadisch auftretendes Muster angeborener Anomalien, das durch Kolobome der Augen (coloboma of the eye), Herzfehler, Choanalatresien (atresia of the choanae), retardierte psychosomatische und -motorische Entwicklung, Genitalhypoplasien sowie Ohranomalien (ear anomalies) charakterisiert ist.

Die CHARGE-Assoziation ist heterogen. Obwohl sich herausgestellt hat, dass das PAX2 Gen nicht die Ursache ist, könnte es trotzdem indirekt beteiligt sein. Ein erhöhtes väterliches Alter bei Konzeption im Zusammenhang mit monozygoten Zwillingen und die Beobachtung von seltenen familiären Häufungen unterstützen die Rolle genetischer Faktoren wie eine dominante de novo Mutation oder submikroskopische Chromosomen-Umordnungen.

Bei der pränatalen Sonographie werden betroffene Feten selten entdeckt. Befunde können oft nicht von Fällen mit Ösophagusatresie mit Polyhydramnion und abwesendem oder mit wenig

Flüssigkeit gefülltem Magen unterschieden werden. Holoprosenzephalie oder andere Gehirn-Anomalien können vorhanden sein.

Die Prognose betreffend ist zu sagen, dass die Choanalatresie lebensgefährlich ist weil junge Säuglinge sich nicht an die Mundatmung gewöhnen können. Instabilität der Luftwege kann zu zerebraler Hypoxie und Entwicklungsverzögerung führen.

Das Wiederholungsrisiko ist gering (Nyberg und Souter, 2003).

2.5.3 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS), auch unter dem Synonym RSH-Syndrom (Opitz) bekannt, ist ein angeborenes autosomal-rezessiv vererbbares Fehlbildungs-Syndrom auf der Grundlage einer Genmutation. Typisch ist eine Stoffwechselstörung der Cholesterin-Biosynthese, bei dem eine verminderte Aktivität der 7-Hydroxysteroid-7-Sterol-Reduktase (DHCR7) besteht, wodurch es zu einem Mangel an Cholesterin kommt.

Das SLOS ist durch verschiedene Anomalien gekennzeichnet, darunter die postaxiale Polydaktylie, Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe, Katarakte, renale Anomalien (inklusive der Zystennieren), nicht eindeutige männliche Genitalien, fetale Wachstumsretardierung (in der späten Schwangerschaft), Nackenödem oder Hydrops (Hyett et al., 1995; Pajkrt et al., 2004).

Fast die Hälfte der Patienten haben Herzfehler, mit einer starken Vorherrschaft von atrioventrikulären und ventrikulären Septumdefekten. Weniger häufig kommen der hypoplastische linke Ventrikel, die Fallot-Tetralogie, Trikuspidalatresie und Aortenisthmusstenose vor (Hyett et al., 1995; Lin et al., 1997; Winter und Baraitser, 2001).

2.5.4 Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom)

Die Chondroektodermaldysplasie ist eine seltene, nichtletale (Pajkrt et al., 2004) Erkrankung, die erstmals 1940 von Richard W.B. Ellis und Simon van Creveld beschrieben wurde und als Ellis-van-Creveld-Syndrom bezeichnet wird (Ellis und van Creveld, 1940). Es handelt sich um einen autosomal-rezessiv erblichen Komplex von Fehlbildungen an Organen meso-ektodermalen Ursprungs einhergehend mit metaphysärsubperiostaler Knorpelbildungsstörung.

Häufige sonographische Befunde sind Mesomelie (Verkürzung vor allem der rumpffernen Gliedmaßenanteile), postaxiale Hexadaktylie, kardiale Vitien (atrioventrikulärer Septumdefekt), und Thoraxdysplasie (Pajkrt et al., 2004).

2.5.5 Cornelia de Lange-Syndrom

Das Cornelia de Lange-Syndrom ist ein gut beschriebenes, autosomal dominantes multiples Fehlbildungs-Syndrom, das typischerweise eine verhältnismäßig kleine Körpergröße, Entwicklungsverzögerung, charakteristische Gesichtszüge, bedeutende Fehlbildungen (insbesondere Herz, Gastrointestinaltrakt und Bewegungsapparat), und Verhaltensauffälligkeiten beinhaltet (Kline et al., 2007; Pajkrt et al., 2004).

Sonographische Merkmale sind hauptsächlich Defekte der oberen Extremitäten (27-58%) und die fetale Wachstumsretardierung (in der späten Schwangerschaft), die bei 80-100% der Fälle vorhanden ist (Kliwer et al., 1993; Pajkrt et al., 2004; Sekimoto et al., 2000).

Nicht-skelettale Anomalien beinhalten Zwerchfellhernie, Nackenödem, Duodenalatresie, Nierendysplasie, Gaumenspalte und genitale Anomalien (Aitken et al., 1999; Sekimoto et al., 2000). Herzfehler wurden in 14-70% beschrieben, zumeist der ventrikuläre Septumdefekt, aber auch der Vorhofseptumdefekt, die Pulmonalstenose, Fallot-Tetralogie, Mitralatresie, Aortenstenose, Aortenisthmusstenose, der AVSD und der singuläre Ventrikel (Jackson et al., 1993; Mehta und Ambalavanan, 1997; Pajkrt et al., 2004).

2.5.6 Goldenhar-Syndrom (hemifaziale Mikrosomie)

Das Goldenhar-Syndrom (Gorlin et al., 1963) ist ein angeborenes Fehlbildungssyndrom unklarer Ursache, das vor allem faziale und vertebrale Anomalien beinhaltet (Pajkrt et al., 2004). Die fazialen Anomalien sind beidseitig, aber asymmetrisch, und zeichnen sich durch Ohrmissbildungen, Ohrdystopie (85%), Augenanomalien wie epibulbäre Dermoiden (65-70%) und Oberlidkolobome (25-30%), Gesichtsspalten (30-35%) und hemifaziale Mikrosomie (75-80%) aus. Vertebrale Anomalien zeigen sich in 70-75% und betreffen meistens die zervikale und obere thorakale Region (Bergmann et al., 2003; Gorlin et al., 1963). Thoraxdeformitäten, renale Anomalien und Herzfehler sind weitere Merkmale des Goldenhar-Syndroms (Pajkrt et al., 2004). Herzfehlbildungen sind bei 35% vorhanden, wobei unter einer großen Vielfalt der Ventrikelseptumdefekt und die Fallot-Tetralogie die häufigsten sind (Pierpont et al., 1982).

2.6 Häufige mit atrioventrikulären Septumdefekten assoziierte Vitien

Der AVSD tritt in fast der Hälfte der Fälle als komplexer Herzfehler auf (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988). Dabei hängt die Art der assoziierten Vitien stark davon ab, ob ein Heterotaxie-Syndrom vorliegt.

Bei Feten mit Heterotaxie-Syndromen liegen beim Links-Isomerismus oft Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und Fehlanlagen des Sinusknotens und des Reizleitungssystems mit konsekutivem Herzblock vor, wohingegen sich bei Feten mit Rechts-Isomerismus vorwiegend die Pulmonalatresie, ventrikulo-arterielle Diskordanz und Lungenvenenfehlöffnung finden (Lin et al., 2000a; Peoples et al., 1983; Rose et al., 1975; Winer-Muram und Tonkin, 1989).

Die Vielzahl der assoziierten intra- und extrakardialen Befunde und deren Einfluss auf die Prognose des Feten stellen eine große Herausforderung sowohl bei der pränatalen Diagnose des atrioventrikulären Septumdefektes als auch bei der Beratung der werdenden Eltern dar. Außerdem unterscheidet sich das Spektrum der assoziierten Befunde erheblich zwischen pränatalen und postnatalen Kollektiven, bedingt durch die intrauterine Mortalität einiger Assoziationen. Wir haben daher an zwei Referenzzentren für fetale Echokardiographie über einen Zeitraum von 9 Jahren alle Fälle mit pränatal diagnostiziertem atrioventrikulären Septumdefekt bezüglich der assoziierten kardialen und extrakardialen Befunde, des intra- und extrauterinen Outcomes und potentieller prognostische Marker retrospektiv analysiert.

3 Material und Methoden

Alle Fälle zwischen 1998 und 2006, bei denen im Rahmen der fetalen Echokardiographie ein atrioventrikulärer Septumdefekt auffiel, wurden in den Datenbanken von zwei Referenzzentren für Pränatalmedizin und fetale Echokardiographie (Bonn und Lübeck) identifiziert.

Die Befunde, Ultraschallbilder und Videoaufnahmen aller Fälle wurden retrospektiv ausgewertet. Die Ultraschalluntersuchung inklusive der fetalen Echokardiographie wurde im Studienzeitraum standardisiert durchgeführt.

Bei der Echokardiographie wurde ein segmentales Vorgehen auf der Basis von standardisierten anatomischen Ebenen unter Verwendung der B- Bild-, Farbdoppler- und gepulsten Dopplersonographie gewählt (ISUOG, 2006; Yagel et al., 2001). 5MHz, 7,5MHz 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).

In der Studienperiode wurden 25.613 Erst-, Zweit- und Dritt- Trimester Echokardiographien an den zwei Zentren durchgeführt.

Die Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung des Dokumentationsprogramms PIA (GE Healthcare, Solingen, Deutschland) sowie durch die Patientinnenakten und Rückläufe der weiterbehandelnden Gynäkologen, Pädiater und Kinderkardiologen erhoben.

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Analyseprogramms SPSS (SPSS, Chicago, USA) zusammengefasst.

Das Gestationsalter ist, wie inzwischen etabliert, in vollendeten Schwangerschaftswochen angegeben.

80% der Untersuchungen waren Routinekontrollen bei Hochrisiko-Patienten, 20% wurden aufgrund sonographischer Auffälligkeiten überwiesen. Von allen Fällen mit AVSD wurden 89,4% für die pränatale Sonographie inklusive Echokardiographie aufgrund von Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler oder andere fetale Fehlbildungen im Vorsorge-Ultraschall in unsere Institute Überwiesen. In Deutschland werden nur Frauen mit hohem Risiko für eine fetale Echokardiographie überwiesen. Weder die Anzahl der in unsere Abteilungen überwiesenen Patientinnen noch die Gründe für die Überweisungen haben sich während des Studienzeitraums signifikant geändert. Die Patientinnenakten und Standbilder von allen Fällen wurden nochmals in

Hinblick auf assoziierte intrakardiale Fehlbildungen, Arrhythmien, Ventrikelmorphologie (Abb. 13) und Hydrops durchgesehen. Digitale Videoclips waren von allen Fällen ab 2004 vorhanden und wurden ebenfalls überprüft. Von ausgewählten Fällen wurden VHS-Aufnahmen aus dem Untersuchungszeitraum vor 2004 analysiert. Fälle mit inkompletten oder unbefriedigenden Darstellungen wurden von der Auswertung ausgeschlossen (n = 15). Der Hydrops wurde als Flüssigkeitsansammlung in mehr als einer serösen Körperhöhle und/oder als generalisiertes Hautödem definiert; eine erhöhte Nackentransparenz wurde von dieser Kategorie ausgeschlossen. Die relative Größe der Ventrikel wurde als annähernd gleich groß (balanciert) und als wesentlich verschieden groß (unbalanciert) klassifiziert. Die Anwesenheit einer atrioventrikulären Regurgitation wurde mit Hilfe der Farbdopplersonographie (Abb. 14) ausgewertet und mithilfe der simultanen Spektraldopplersonographie des Ein- und Ausflusstraktes als frühsystolisch oder holosystolisch klassifiziert. Auch die Anzahl von zusätzlichen kardialen Defekten wurde bei jedem Feten bestimmt. Anomalien der Vena cava oder der rechte Aortenbogen wurden nicht als zusätzliche kardiale Fehlbildungen gewertet.

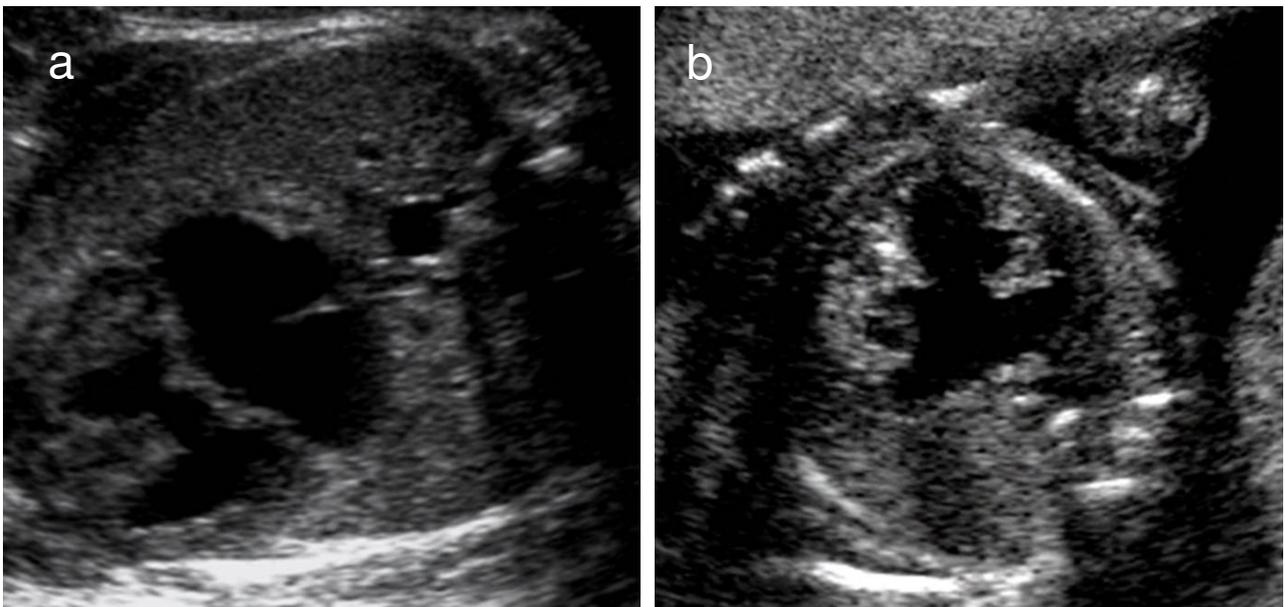


Abb. 13 a, b Unterschiedliche Ventrikelmorphologie im Vier-Kammer-Blick bei zwei Feten mit Rechts-Isomerismus und atrioventrikulärem Septumdefekt. a Balancierte Ventrikelmorphologie. b Unbalancierte Ventrikelmorphologie mit Hypoplasie des rechten Ventrikels.

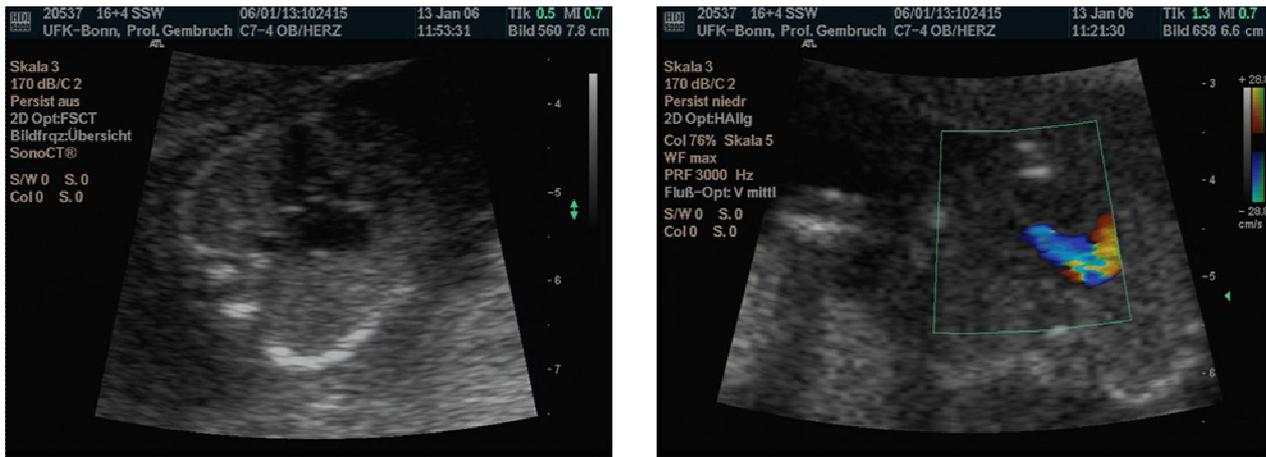


Abb. 14 a, b: Atrioventrikulärer Septumdefekt mit fehlendem „Herzkreuz“ a im B-Bild in der Diastole bei einem Feten mit Trisomie 21 in der 16. SSW. In der Farbkodierung b kommt während der Systole die zentrale AV-Klappen-Insuffizienz zur Darstellung.

Ein Links-Isomerismus wurde diagnostiziert wenn mindestens zwei der folgenden Parameter vorlagen: Viscerokardiale Heterotaxie; strukturelle Herzfehler mit oder ohne Herzblock; unterbrochene Vena cava inferior mit Azygos-Kontinuität. Ein Rechts-Isomerismus wurde diagnostiziert wenn mindestens zwei der folgenden Parameter beobachtet wurden: Juxtaposition der Aorta descendens und Vena cava inferior auf der gleichen Seite der Wirbelsäule; strukturelle Herzfehler ohne Herzblock; viscerokardiale Heterotaxie (Berg et al., 2003). Als viscerokardiale Heterotaxie wurde jede Art von Situs außer Situs solitus (Levokardie, Magen links, links descendierende Aorta, Gallenblase rechts und Sinus venae portae rechts) oder Situs inversus (Dextrokardie, Magen rechts, rechts descendierende Aorta, Gallenblase links und Sinus venae portae links) definiert. Für die Analyse der Outcomes wurden nur Anomalien des Situs die das Wohlergehen beeinflussen (z.B. Immundefizienz aufgrund von Asplenie oder Polysplenie, Gallengangsatresie, Darmobstruktion infolge Malrotation) als extrakardiale Fehlbildungen berücksichtigt. Vor der 15. Schwangerschaftswoche wurde die transvaginale Echokardiographie inklusive Farbdopplersonographie bei allen Untersuchungen der Feten mit erhöhter Nackentransparenz oder Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler einbezogen.

Eine Karyotypisierung wurde bei 95% der Feten die kein Heterotaxie-Syndrom hatten in der Pränatal- oder Postnatalperiode durchgeführt. Ein postnatales Follow-up mit einem Minimum von einem Jahr war für alle überlebenden Patienten der gesamten Kohorte vorhanden. Die pränatale Diagnose des AVSD wurde bei allen Lebendgeborenen im Rahmen der Herzoperation, durch Bildgebung in der Neonatalperiode oder durch Autopsie bestätigt. Von den 144

Schwangerschaftsabbrüchen und den 18 intrauterin verstorbenen Feten wurde bei 97 (60%) eine Autopsie durchgeführt. Allerdings konnte bei 10 (10,3%) die kardiale Anatomie aufgrund von Mazeration oder frühem Gestationsalter nicht bewertet werden. Bei den übrigen 87 Fällen wurde die Diagnose des AVSD bestätigt.

Die statistische Analyse wurde unter Anwendung des χ^2 -Tests, des Fisher-Exact-Tests, des Students T-Tests und des einseitigen ANOVA mit post-hoc Bonferroni-Test durchgeführt. Alle Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben, falls nicht anders gekennzeichnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

4 Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum wurden 246 Fälle eines AVSD diagnostiziert. 129 Fälle (52,4%) waren mit chromosomalen Anomalien assoziiert (Trisomie 21 n=77; Trisomie 18 n=32; Trisomie 13 n=8; andere n=12). In 72 Fällen (29,3%) zeigten sich Heterotaxie-Syndrome (Links-Isomerismus n=52, Rechts-Isomerismus n=20). Von den übrigen Fällen hatten 17 (6,9%) nicht-chromosomale Syndrome, 16 (6,5%) hatten isolierte komplexe Vitien, 5 (2,0%) hatten singuläre extrakardiale Fehlbildungen und 7 (2,8%) hatten einen isolierten AVSD (Abb. 15, Tab. 1).

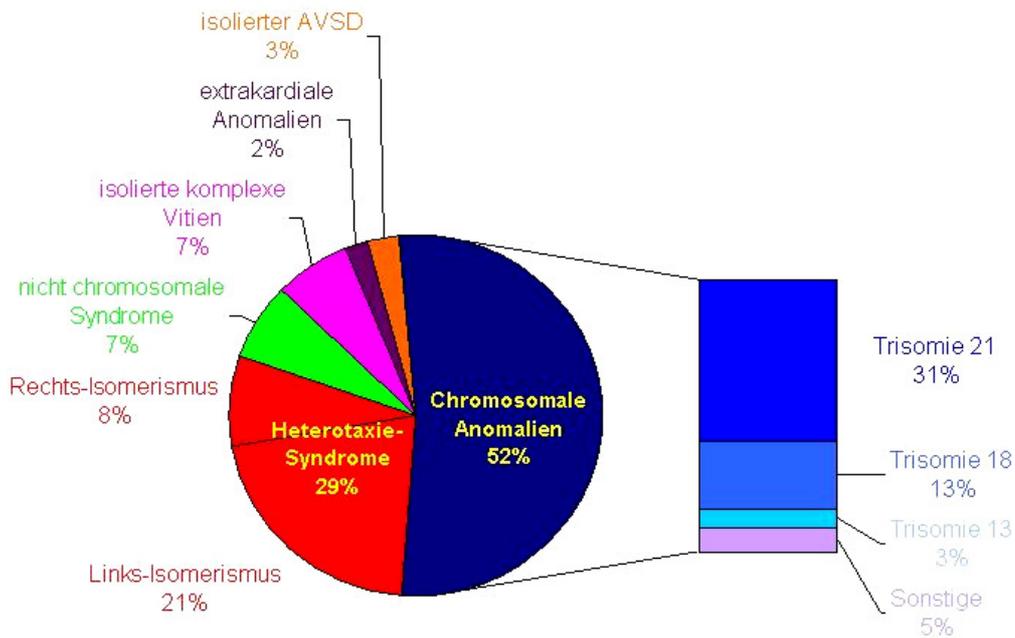


Abb. 15: Verteilung der assoziierten Befunde bei 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

	n = (%)	TOP	IUFD	NND	CD	lebend
Heterotaxie-Syndrome	72 (29)	33	5	9	9	16
Links-Isomerismus	52 (21)	28	4	3	5	12
Rechts-Isomerismus	20 (8)	5	1	6	4	4
Chromosomale Anomalien	129 (52)	92	7	5	3	22
Trisomie 21	77 (31)	47	5	1	2	22
Trisomie 18	32 (13)	28	2	1	1	0
Trisomie 13	8 (3)	6	0	2	0	0
Strukturelle chromosomale Anomalien	4 (2)	4	0	0	0	0
Mosaik	3 (1)	3	0	0	0	0
Turner-Syndrom	3 (1)	3	0	0	0	0
Triploidie	1 (0.5)	1	0	0	0	0
Klinefelter-Syndrom	1 (0.5)	0	0	1	0	0
Nicht-chromosomale Syndrome	17 (7)	9	4	1	2	1
VACTERL-Assoziation	7 (3)	4	0	1	1	1
Ellis-van Creveld-Syndrom	2 (1)	1	1	0	0	0
Smith-Lemly-Opitz-Syndrom	1 (0.5)	0	0	0	1	0
Noonan-Syndrom	1 (0.5)	1	0	0	0	0
Klippel-Feil-Syndrom	1 (0.5)	1	0	0	0	0
Unbekanntes Fehlbildungs-Syndrom	5 (2)	2	3	0	0	0
Singuläre extrakardiale Malformationen	5 (2)	2	1	0	1	1
Urogenitale Anomalien	3 (1)	2	0	0	0	1
Siamesische Zwillinge	1 (0.5)	0	1	0	0	0
Ductus venosus Agenesie	1 (0.5)	0	0	0	1	0
Isolierter atrioventrikulärer Septumdefekt	7 (3)	2	0	0	3	2
Isolierte komplexe kardiale Fehlbildung	16 (7)	6	1	2	1	6
Total	246 (100)	144	18	17	19	48

Tab. 1: Assoziierte Befunde und Outcome bei 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

TOP = termination of pregnancy = Schwangerschaftsabbruch; IUFD = intrauterine fetal demise = intrauteriner Fruchttod; NND = death in the neonatal period = Tod in der Neonatalperiode; CD = death in infancy = Tod im Kindesalter

Das durchschnittliche maternale Alter betrug $31,53 \pm 6,2$ Jahre. Das durchschnittliche maternale Alter war bei assoziierten chromosomalen Anomalien signifikant höher als bei anderen assoziierten Gegebenheiten ($p < 0,01$).

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Diagnosestellung war $21,98 \pm 6,8$ Wochen. Fälle mit chromosomalen Anomalien wurden signifikant früher ($19,6 \pm 6,8$ Wochen) Diagnostiziert als Fälle ohne chromosomale Anomalien ($23,9 \pm 6,0$ Wochen) ($p < 0,01$) (Abb. 16).

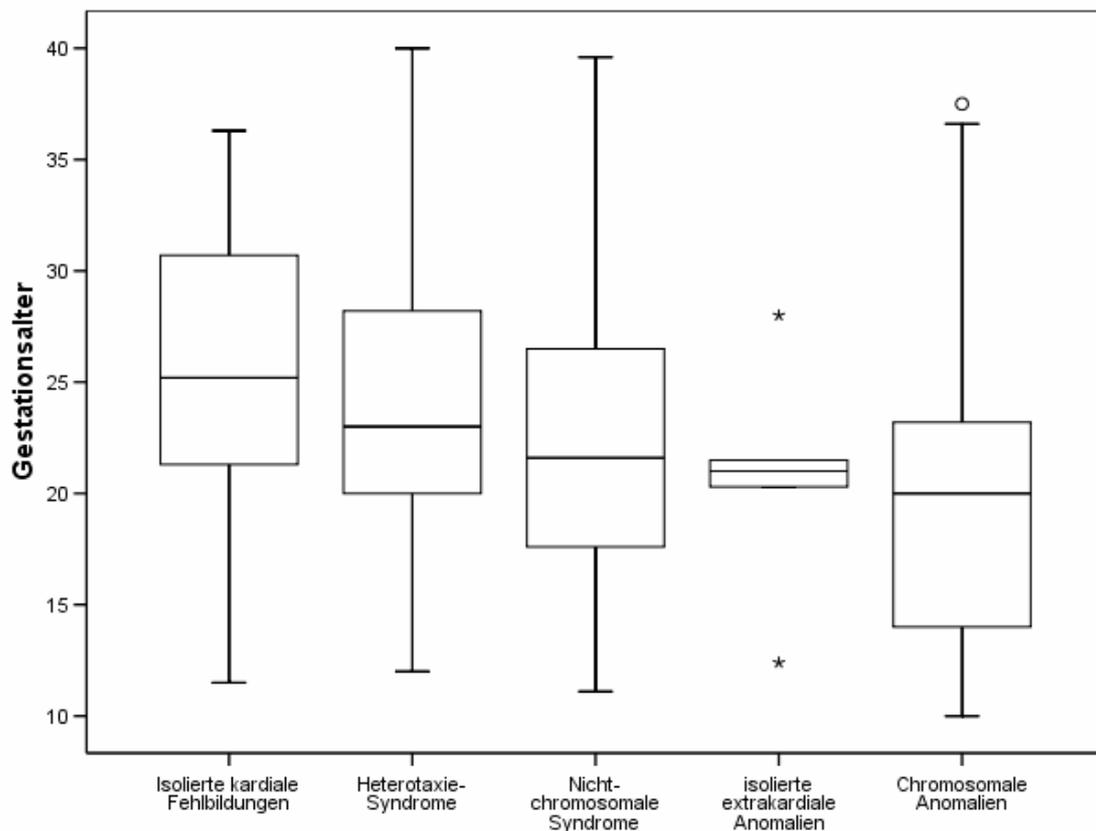


Abb. 16: Gestationsalter bei Diagnosestellung bei den 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

Insgesamt wurden 47 (19,1%) Fälle während des ersten Schwangerschaftstrimenons entdeckt. Von diesen hatten 39 chromosomale Anomalien, 4 hatten einen Links-Isomerismus mit komplettem atrioventrikulären Block, 2 hatten nicht-chromosomale Fehlbildungssyndrome, einer hatte einen isolierten AVSD mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion und der übrige Fall war ein Siamesischer Zwilling. Alle diese 47 Fälle waren mit einer erhöhten Nackentransparenz assoziiert.

Assoziierte Vitien wurden in 109 / 246 (44,3%) gefunden (Tab. 2).

Assoziierte kardiale Malformation/Anomalie	n =	%
Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes	50	46
Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes	35	32
Double outlet right ventricle	28	27
Aortenisthmusstenose/tubuläre Hypoplasie der Aorta	27	25
Transposition der großen Gefäße	16	15
Lungenvenenfehlmündung intrakardialer Typ	14	13
Muskulärer ventrikulärer Septumdefekt	10	9
Totale Lungenvenenfehlmündung extrakardialer Typ	9	8
Atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz	8	7
Truncus arteriosus communis	4	4
Fallot-Tetralogie	3	3
Double inlet ventricle	3	3
Kompletter Herzblock	32	29

Tab. 2: Assoziierte kardiale Malformationen/Anomalien bei 109 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

Das Vorliegen und die Anzahl von zusätzlichen Vitien pro Fet standen in positiver Beziehung mit Heterotaxie-Syndromen ($p < 0,01$) und in negativer Beziehung zu Aneuploidien ($p < 0,01$). Der AVSD war in nur 14 / 52 (26,9%) aller Feten mit Links-Isomerismus beziehungsweise in 1 / 20 (5%) aller Feten mit Rechts-Isomerismus ein isoliertes Vitium. Die übrigen Fälle waren mit bis zu 4 zusätzlichen Vitien vergesellschaftet (Abb. 17).

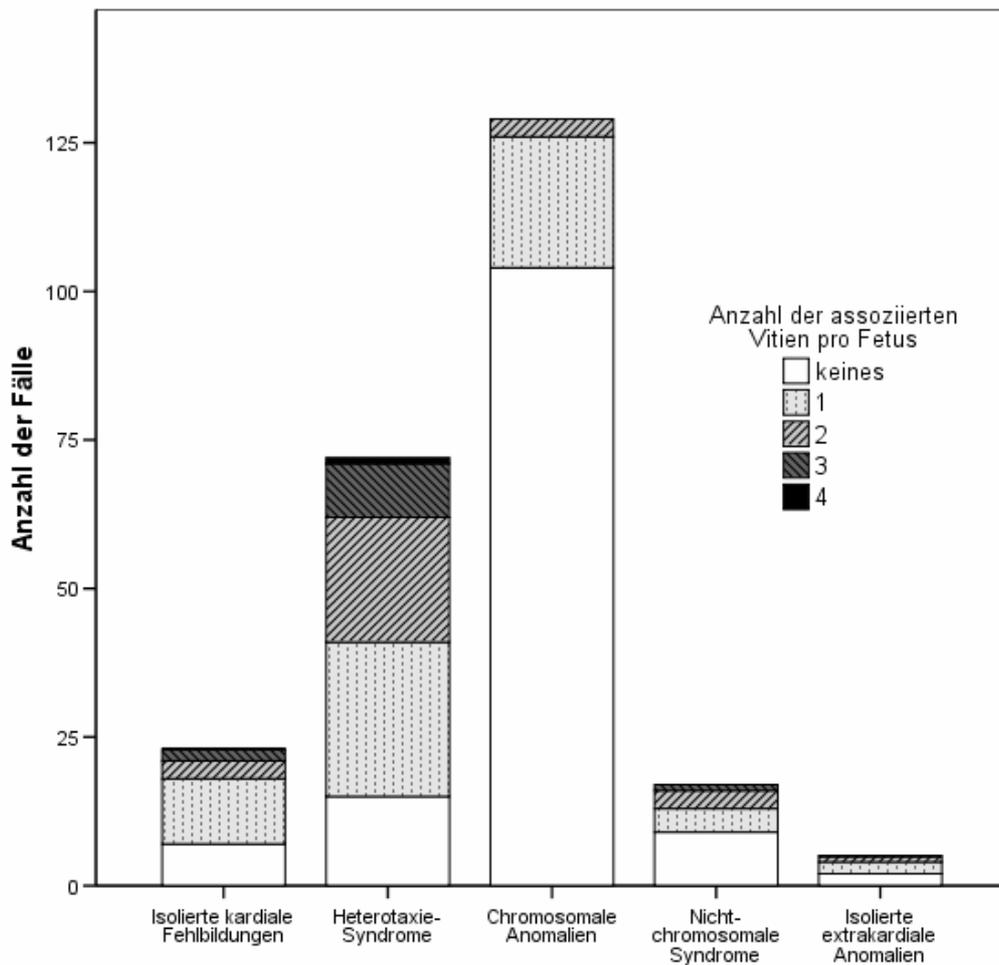


Abb. 17: Anzahl der assoziierten Herzfehler pro Fetus bei 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

Im Gegensatz dazu hatten 104 / 129 (80,6%) der Feten mit chromosomalen Anomalie einen isolierten AVSD.

Eine unbalancierte Ventrikelmorphologie war in 46 / 246 (18,7%) Fällen vorhanden und war signifikant mit Heterotaxiesyndromen, vor allem dem Rechts-Isomerismus assoziiert ($p < 0,01$). In 38 / 46 (82,6%) Fällen wurde ein dominanter rechter Ventrikel und in 8 / 46 (17,4%) Fällen ein dominanter linker Ventrikel gefunden. Im Gegensatz dazu waren chromosomale Anomalien signifikant mit einer balancierten Ventrikelmorphologie assoziiert (Abb.18).

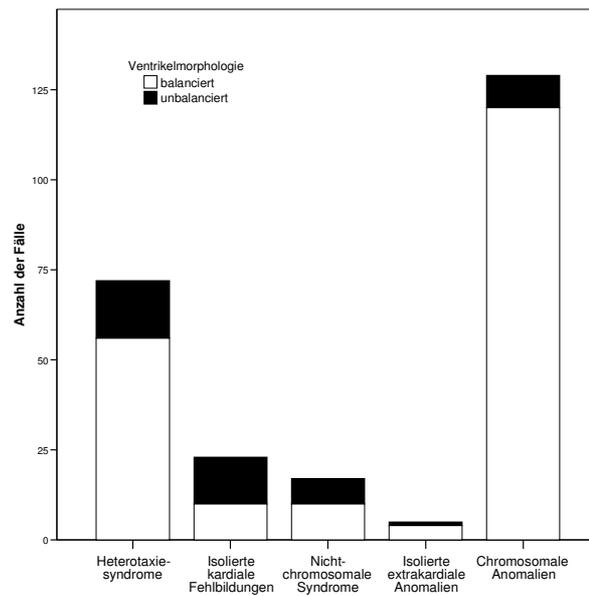


Abb. 18: Verteilung der Ventrikelmorphologie bei 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

Ein Hydrops fetalis war in 45 / 246 Fällen (18,3%) vorhanden und in erster Linie mit dem Links-Isomerismus (in Gegenwart eines kompletten Herzblocks) und chromosomalen Anomalien assoziiert ($p < 0,01$) (Abb.19).

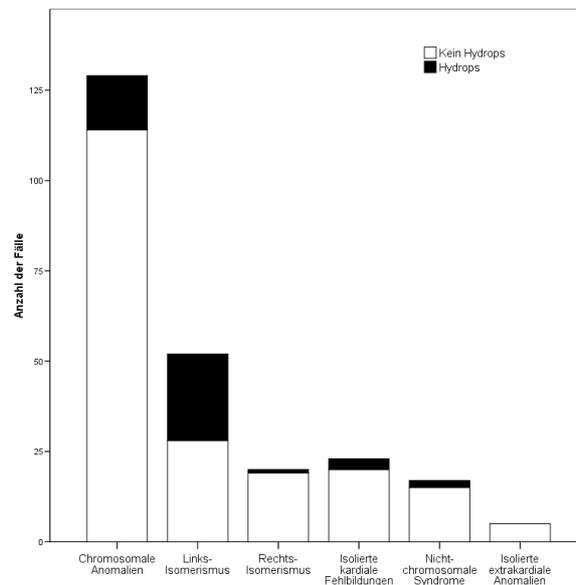


Abb. 19: Verteilung der 45 Fälle mit Hydrops fetalis bei 246 pränatal diagnostizierten atrioventrikulären Septumdefekten.

Ein atrioventrikulärer Block war in 32 / 246 Fällen (13%) vorhanden und war ausschließlich mit Links-Isomerismus assoziiert. Von den 32 Fällen mit Herzblock waren 22 (68,7%) hydropisch. Eine transplazentare Behandlung mit Sympathomimetika wurde bei 2 Feten mit Links-Isomerismus unternommen. Bei beiden Feten wurde umgehend eine Erhöhung der ventrikulären Frequenz erreicht, die über die Dauer der Behandlung anhielt. Dennoch schritt die Herzinsuffizienz fort und führte in beiden Fällen zu einem intrauterinen Fruchttod.

Eine atrioventrikuläre Klappenregurgitation war in 52 / 246 (21,1%) der Fälle vorhanden. Von den 52 Fällen wurden 21 als frühsystolisch und 31 als holosystolisch klassifiziert. Das Gestationsalter bei Diagnosestellung der atrioventrikulären Klappenregurgitation war in unserer Kohorte breit gestreut. Bei 25 / 52 Fällen wurden multiple Untersuchungen durchgeführt. In all diesen Fällen war die Regurgitation schon bei der ersten Untersuchung vorhanden und hat sich in ihrem Schweregrad bei fortschreitender Schwangerschaftsdauer nicht verändert. Bei hydropischen Feten bestanden die Flüssigkeitsansammlungen ebenfalls immer schon bei der ersten Vorstellung. Nach Ausschluss der Fälle mit Herzblock und chromosomalen Anomalien konnte keine signifikante Assoziation mit dem Hydrops Fetalis nachgewiesen werden (weder für die ganze Gruppe noch für die Fälle mit holosytolischer Regurgitation).

Von den 246 Fällen haben sich 144 Patientinnen (58,5%) zu einem Schwangerschaftsabbruch entschlossen, 18 Feten (7,3%) sind intrauterin verstorben, 17 Kinder (6,9%) in der Neonatalperiode und 19 (7,7%) im Säuglingsalter.

Nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche und der letalen chromosomalen Anomalien waren Herzblock und Hydrops die einzigen Parameter, die signifikant mit Nicht-Überleben korrelierten ($p < 0,01$). Von den 45 hydropischen Feten wurde bei 33 ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt, 9 sind intrauterin verstorben, 2 in der Neonatalperiode, 1 im Alter von 8 Monaten und kein Fet hat überlebt. Von den 32 Feten mit Herzblock (von denen 22 einen Hydrops hatten) wurde bei 22 die Schwangerschaft abgebrochen, 3 sind intrauterin verstorben, 3 in der Neonatalperiode, 1 im Alter von 8 Monaten und 3 haben überlebt.

Von den 17 lebend Geborenen, die in der Neonatalperiode verstorben sind, wurden 3 mit letalen chromosomalen Anomalien und 2 mit Links-Isomerismus, Herzblock und Hydrops palliativ versorgt (29,4%). 7 sind vor den geplanten initialen Eingriffen am Herzen gestorben und 5 danach. Die Todesursache war bei allen der 12 zuletzt genannten Fälle kardial bedingt.

Von den 19 Fällen mit Tod im Säuglingsalter oder in der Kindheit wurden 5 (26,3%) palliativ betreut: 1 mit Trisomie 18, 1 mit Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, 1 mit VACTERL-

Assoziation und 2 mit Links-Isomerismus, Herzblock und Gallengangsatresie. 2 sind vor der geplanten Korrekturoperation verstorben und 12 danach. Die Todesursache war bei allen der 14 zuletzt genannten Fälle kardial bedingt.

Mit einem durchschnittlichen Follow-up von $34,94 \pm 18,16$ Monaten haben 48 / 246 (19,5%) überlebt. Nach Ausschluss von letalen Fehlbildungen war die Überlebensrate der Lebendgeborenen 64,9 % (48 / 74). Biventrikulär korrigiert wurden 30 / 48 (62,5%); 13 / 48 (27,1%) wurden univentrikulär palliativ korrigiert; 5 / 48 (10,4%) haben zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups noch auf ihre endgültige korrigierende Maßnahme gewartet (Letztere waren alle mit komplexen kardialen Fehlbildungen assoziiert).

Nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche hatten Feten mit Trisomie 21 signifikant bessere Überlebensraten (22 / 30 im Vergleich zu 25 / 65) ($p < 0,01$) und signifikant höhere Raten biventrikulärer Korrekturen unter den Überlebenden, die ihre endgültige korrigierende Maßnahme erhalten hatten, (20 / 21 im Vergleich zu 10 / 22) ($p < 0,01$) als Feten mit normalem Karyotyp.

Eine separate Analyse von 31 nicht-hydropischen und eurhythmischen Feten mit balanciertem AVSD und sonst keiner bedeutenden intra- oder extrakardialen Fehlbildung (20 mit Trisomie 21, 5 mit isoliertem AVSD, 4 mit Links-Isomerismus, 1 mit Rechts-Isomerismus und 1 mit Klinefelter-Syndrom) ergab eine signifikant bessere Überlebenschance für Feten mit Trisomie 21 im Vergleich zu anderen Assoziationen (19 / 20 im Vergleich zu 5 / 11) ($p < 0,05$). Der Zeitraum des Follow-ups unterschied sich dabei nicht signifikant ($27,0 \pm 16,9$ Monate für Trisomie 21; $27,8 \pm 15,9$ Monate für andere Assoziationen).

5 Diskussion

In postnatalen AVSD Studien reicht die 10-jahres Überlebensrate von 81-91%, und die postoperative Sterblichkeit liegt unter 10% (Bando et al., 1995; Najm et al., 1997; Tweddell et al., 1996). In fetalen Studien übersteigt die generelle Überlebensrate jedoch selten 45% (60% wenn nur fortgeführte Schwangerschaften berücksichtigt werden) (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988). Diese Diskrepanz liegt darin begründet, dass fetale Kohorten eher schwerwiegendere Fälle beinhalten, z.B. Fälle, die ein hohes Risiko haben intrauterin zu versterben und Fälle, die aufgrund einer sehr komplexen kardialen Anatomie oder schweren extrakardialen Fehlbildungen für eine Operation ungeeignet sind (Huggon et al., 2000).

Spektrum und Outcome in unserer Kohorte sind vergleichbar mit denen aus vorherigen pränatalen AVSD Studien aus Referenzzentren für pränatale Medizin (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988) mit einer höheren Inzidenz von komplexen kardialen Fehlbildungen und einer niedrigeren Inzidenz von Aneuploidien als in unselektierten pränatalen Populationen (Tegnander et al., 2006). Während Referenzzentren Aneuploidie-Raten und Raten komplexer kardialer Fehlbildungen von 26-58% bzw. 28-49% berichten (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988), haben Tegnander et al., die 30149 Feten einer unselektierten Population untersucht haben, 80,9% Aneuploidien und nur 14,3% komplexe kardiale Fehlbildungen unter ihren 21 Fällen mit AVSD gefunden (Tegnander et al., 2006).

In Übereinstimmung mit vorausgegangenen Arbeiten (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Friedberg et al., 2007; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988) waren die Feten mit normalem Karyotyp in unserer Studie stark mit komplexeren kardialen Fehlbildungen und unbalanciertem AVSD assoziiert, vor allem die Heterotaxie-Syndrome. Bei den Feten mit Links-Isomerismus führt die signifikante Assoziation mit komplettem Herzblock und Hydrops zu einer hohen intrauterinen Sterblichkeit (Berg et al., 2005a; Berg et al., 2005b), während bei den Feten mit Rechts-Isomerismus die komplexeren kardialen Fehlbildungen zu einer hohen postnatalen Sterblichkeit führen (Berg et al., 2006a). Darüber hinaus verhindert eine unbalancierte ventrikuläre Morphologie oftmals eine biventrikuläre Korrektur und betroffene Überlebende leiden häufig an den Spätfolgen einer univentrikulären Palliation.

Demgegenüber waren Feten mit Trisomie 21 stark mit balanciertem und isoliertem AVSD assoziiert.

Somit hatten, wenn man nur die fortgeführten Schwangerschaften berücksichtigt, Feten mit Trisomie 21 signifikant bessere Überlebensraten und signifikant höhere Raten biventrikulärer Korrekturen als Feten mit normalem Karyotyp. Obwohl dieser Unterschied signifikant blieb wenn nur die Feten mit balanciertem AVSD und ohne bedeutende extra- oder intrakardiale Fehlbildungen berücksichtigt wurden, war die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Anzahl von euploiden Feten, die diese Kriterien erfüllt haben, gering. Außerdem waren 5/11 Feten in der euploiden Gruppe mit Heterotaxie-Syndromen assoziiert, was einen weiteren Bias darstellt.

In der postnatalen chirurgischen Literatur wird die Auswirkung von Trisomie 21 auf das chirurgische Ergebnis kontrovers diskutiert (Craig, 2006; Freedom et al., 2003). Neuere Studien stellen die These auf, dass das Down Syndrom per se kein Risikofaktor für die Korrekturoperation ist (Masuda et al., 2005; Rizzoli et al., 1992) oder berichten sogar über verbesserte Erfolgsraten für eine biventrikuläre Korrektur und eine geringere Sterblichkeit in Fällen mit assoziierten Defekten (Formigari et al., 2004).

Unsere Schlussfolgerungen bezüglich der verbesserten Prognose pränatal diagnostizierter AVSD bei Kindern mit Down Syndrom unterliegen jedoch multiplen Störfaktoren (durch Zuweisung hoch selektierter Kohorten, kleinem Stichprobenumfang bei den euploiden Feten mit isoliertem AVSD, begrenztem Follow-up und das Einbeziehen mehrerer Zentren in die postnatale Behandlung). Außerdem sind die oben erwähnten chirurgischen Publikationen nicht unumstritten, daher müssen unsere Ergebnisse zunächst mit Vorsicht in die Beratung werdender Eltern einbezogen werden.

Während vorhergehende pränatale Serien selten über ein durchschnittliches Gestationsalter bei Diagnosestellung von unter 26 Wochen berichten (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000; Machado et al., 1988), sind die Patienten in unserer Kohorte mit durchschnittlich 22 Wochen aufgefallen, die mit chromosomalen Anomalien mit durchschnittlich 20 Wochen und insgesamt wurden 19% während des ersten Schwangerschaftstrimenons entdeckt. Diese Differenz ist wahrscheinlich auf den aktuelleren Studienzeitraum zusammen mit der stets wachsenden Akzeptanz des Nackendicke-Screenings in den Vorsorgeuntersuchungen bei den überweisenden Ärzten und die Einführung der frühen fetalen Echokardiographie bei Feten mit erhöhter Nackendicke in unseren Instituten zurückzuführen. Frühere Berichte haben ihre Erfahrungen in den achtziger (Machado et al., 1988)

und neunziger (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000) Jahren zusammengefasst, eine Zeit, in der das Nackentransparenz Screening erst eingeführt wurde (Snijders et al., 1998). Alle Berichtenden Zentren waren Zentren für pränatale Medizin und somit wurden ihnen die meisten Fälle zum Zeitpunkt des Fehlbildungs-Ultraschalls in der zwanzigsten Woche oder danach überwiesen.

Das generelle Nackendicke-Screening löst viele Probleme bei der pränatalen Diagnose von Herzfehlern: 1. Obwohl der Vierkammerblick seit Jahren in die fetale Fehlbildungs-Ultraschalluntersuchung integriert werden sollte, ist seine Durchführung bei ungeübten Untersuchern im Allgemeinen immer noch mangelhaft (Chaoui, 2003). 2. Die meisten Fälle angeborener kardialer Fehlbildungen treten bei Patienten auf, die nicht zu einem Risikokollektiv zählen und denen somit kein Experten-Ultraschall angeboten wird (Carvalho et al., 2002). Eine Ausweitung des Nackendicke-Screenings wird einen erheblichen Anteil der Feten mit AVSD ermitteln die mit Aneuploidien assoziiert sind und einen weiteren Teil derer mit normalem Karyotyp. Diese Patienten erhalten dann einen Experten-Ultraschall in der frühen Schwangerschaft (Hyett, 2002). Dies bekräftigt unsere Studie sowohl durch das signifikant frühere Gestationsalter bei Diagnosestellung von Feten mit Aneuploidien als auch durch die 19% der Fälle, die im ersten Trimenon diagnostiziert wurden und alle mit einer erhöhten Nackentransparenz assoziiert waren.

Von erfahrenen Untersuchern kann durch gezielte frühe Echokardiographie ein signifikanter Anteil der AVSD im ersten Trimenon diagnostiziert werden. Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung an 2165 Echokardiographien im ersten Trimenon konnte gezeigt werden, dass alle 18 AVSD korrekt diagnostiziert wurden und keiner unentdeckt blieb (Smrcek et al., 2006a).

Demgegenüber wurden die Feten in unserer Kohorte mit isolierten kardialen Fehlbildungen signifikant später in der Schwangerschaft überwiesen als die mit anderen Assoziationen. Dies unterstreicht wiederum die nur begrenzte oder mangelhafte Anwendung des Vierkammerblicks der überweisenden Ärzte beim Fehlbildungs-Ultraschall in der 20. Woche.

Die hohe Rate an Schwangerschaftsabbrüchen in unserer Studie könnte teilweise in dem früheren Gestationsalter bei Diagnosestellung begründet sein, insbesondere bei chromosomalen Anomalien. 71% der Schwangerschaften mit chromosomalen Anomalien wurden vorzeitig beendet, das sind 64% aller Schwangerschaftsabbrüche in unserer Kohorte. Obwohl es in Deutschland keine zeitliche Begrenzung für Schwangerschaftsabbrüche gibt, tendieren die Eltern

stark dahin, Schwangerschaften vor der Lebensfähigkeit des Feten zu beenden. Von allen 144 Schwangerschaftsabbrüchen in unserer Studie fanden 121 (84%) vor der dreiundzwanzigsten Woche statt.

Frühere Studien propagierten einen Zusammenhang zwischen der atrioventrikulären Klappeninsuffizienz beim AVSD und der Entwicklung eines Hydrops, insbesondere bei Feten mit holosystolischer Regurgitation (Gembruch et al., 1991; Silverman et al., 1985). Als Folge dessen wurde die atrioventrikuläre Klappenregurgitation von manchen Autoren in die Liste der wichtigen prognostischen Faktoren beim fetalen AVSD aufgenommen (Birk und Silverman, 2003). Allerdings war in den entsprechenden Veröffentlichungen die Anzahl der Feten mit AVSD klein, die Feten mit Herzblock wurden von den Studien nicht ausgeschlossen und es waren vorwiegend hydropische Feten. Darüber hinaus wurde die atrioventrikuläre Regurgitation in den danach veröffentlichten großen fetalen AVSD-Studien nicht berücksichtigt (Allan, 1999; Delisle et al., 1999; Fesslova et al., 2002; Huggon et al., 2000). In unserer Kohorte wurde bei 21% der Feten durch die Farbdoppler-Sonographie eine Regurgitation der atrioventrikulären Klappen entdeckt, 12,6 % davon waren holosystolisch. Es konnte keine signifikante Beziehung zum Hydrops festgestellt werden nachdem andere mögliche Ursachen ausgeschlossen wurden. Unsere Daten deuten darauf hin, dass, in Abwesenheit von chromosomalen Anomalien und atrioventrikulärem Block (die Ursache eines Hydrops fetalis sein können), Feten mit AVSD ein beträchtliches regurgiertes Volumen tolerieren können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir einerseits die Erfahrungen vorangegangener pränataler AVSD-Studien in Bezug auf die hohe Inzidenz von chromosomalen Anomalien und Heterotaxie-Syndromen und die weniger deformierte kardiale Anatomie bei Down-Syndrom bestätigen konnten, andererseits weisen unsere Daten unter den fortgeführten Schwangerschaften auf ein signifikant besseres Überleben der Feten mit Down-Syndrom hin. Jedoch bleibt unklar, ob dieser offensichtliche Vorteil durch das Down-Syndrom ebenfalls für Kohorten mit isoliertem und balanciertem AVSD gilt.

Des Weiteren konnten wir eine Tendenz zu früherer Diagnosestellung bei den Feten mit chromosomalen Anomalien feststellen, was höchstwahrscheinlich in der zunehmenden Akzeptanz des Nackentransparenz-Screenings bei den überweisenden Ärzten begründet ist. Die atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz bei Feten mit AVSD scheint kein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Hydrops zu sein.

6 Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, ein großes und aktuelles Kollektiv pränatal diagnostizierter atrioventrikulärer Septumdefekte (AVSD) mit besonderem Augenmerk auf die verschiedenen assoziierten Befunde, insbesondere dem Down-Syndrom, zu erfassen.

Dafür wurden alle zwischen 1998 und 2006 an zwei Zentren für Pränatale Medizin diagnostizierten Fälle retrospektiv ausgewertet.

246 fetale AVSD wurden im Studienzeitraum diagnostiziert: 129 (52,4%) chromosomale Anomalien; 72 (29,3%) Heterotaxie-Syndrome; 17 (6,9%) nicht-chromosomale Fehlbildungssyndrome; 16 (6,5%) isolierte komplexe kardiale Vitien; 5 (2,0%) isolierte extrakardiale Fehlbildungen; 7 (2,8%) isolierte AVSD. Chromosomale Anomalien wurden in einem signifikant früheren Schwangerschaftsalter diagnostiziert ($p < 0,01$). Zusätzliche Herzfehler lagen bei 109/246 (44,3%) der Fälle vor. Feten mit chromosomalen Anomalien, vor allem die mit Down Syndrom, waren signifikant mit isoliertem AVSD und balancierter Ventrikelmorphologie assoziiert ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu waren die mit Heterotaxie-Syndromen, vor allem die mit Rechts-Isomerismus, signifikant mit weiteren assoziierten Vitien und einer unbalancierten Ventrikelmorphologie assoziiert ($p < 0,01$).

Von den 246 Schwangerschaften wurden 144 (58,5%) abgebrochen, 18 (7,3%) Feten verstarben in utero, 17 (6,9%) in der Neonatalperiode und 19 (7,7%) danach. Achtundvierzig Kinder (19,5%) überlebten mit einem mittleren Follow-up von $34,94 \pm 18,6$ Monaten. Nach Ausschluss letaler Fehlbildungen betrug die Überlebensrate unter den Lebendgeborenen 64,9% (48/74). Nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche hatten Feten mit Trisomie 21 signifikant bessere Überlebensraten ($p < 0,01$) und wurden signifikant häufiger biventrikulär korrigiert ($p < 0,01$) als Feten mit normalem Karyotyp.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den Feten mit AVSD die mit Trisomie 21 assoziierten früher diagnostiziert werden, weniger schwerwiegende Herzfehler haben, häufiger biventrikulär korrigiert werden und bessere Überlebensraten haben. Aufgrund der niedrigen Fallzahl in unserer Studie bleibt unklar, ob dieser offensichtliche Vorteil der Feten mit Down Syndrom auch für Kollektive mit isoliertem AVSD gilt.

7 Literaturverzeichnis

- Aitken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri JN, Burn J, Connor JM. Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 706-710
- Alexi-Meskishvili V, Ishino K, Dahnert I, Uhlemann F, Weng Y, Lange PE, Hetzer R. Correction of complete atrioventricular septal defects with the double-patch technique and cleft closure. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 519-524; discussion 524-525
- Allan LD. Atrioventricular septal defect in the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1250-1253
- 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
- Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaidis KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154-157
- Bando K, Turrentine MW, Sun K, Sharp TG, Ensing GJ, Miller AP, Kesler KA, Binford RS, Carlos GN, Hurwitz RA. Surgical management of complete atrioventricular septal defects. A twenty-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1543-1552; discussion 1552-1554
- 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* 2005a; 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* 2006a; 27: 225-233
- Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, Baschat AA, Hansmann M, Gembruch U. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005b; 26: 4-15
- 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
- Berg C, Gembruch U, Geipel A. Fetale Heterotaxie-Syndrome. *Gynäkologe* 2006b; 39: 31-38

- Bergmann C, Zerres K, Peschgens T, Senderek J, Hornchen H, Rudnik-Schoneborn S. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). *Am J Med Genet A* 2003; 121: 151-155
- Birk E, Silverman NH. Intracardiac shunt malformations. In: Gembruch U, Hrsg. *Fetal Cardiology*. London: Martin Dunitz, 2003: 201-210
- Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 449-453
- Capdevila J, Vogan KJ, Tabin CJ, Izpisua Belmonte JC. Mechanisms of left-right determination in vertebrates. *Cell* 2000; 101: 9-21
- Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88: 387-391
- 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
- Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart* 2006; 92: 1879-1885
- Delisle MF, Sandor GG, Tessier F, Farquharson DF. Outcome of fetuses diagnosed with atrioventricular septal defect. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 763-767
- Ellis RWB, van Creveld SA. syndrome characterised by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondrodysplasia and congenital morbus cordis. *Arch Dis Child* 1940; 15: 65-84
- Fesslova V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology*. *Heart* 1999; 82: 594-599
- Fesslova V, Villa L, Nava S, Boschetto C, Redaelli C, Mannarino S. Spectrum and outcome of atrioventricular septal defect in fetal life. *Cardiol Young* 2002; 12: 18-26
- Formigari R, Di Donato RM, Gargiulo G, Di Carlo D, Feltri C, Picchio FM, Marino B. Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 666-672; discussion 672
- Freedom RM, Yoo SJ, Coles JG. Atrioventricular septal defect. In: SJ Yoo, Hrsg., *The natural and modified history of congenital heart disease*. New York: Blackwell Publishers, 2003: 44-55
- Friedberg MK, Kim N, Silverman NH. Atrioventricular septal defect recently diagnosed by fetal echocardiography: echocardiographic features, associated anomalies, and outcomes. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 110-114

- Fujinaga M. Development of sidedness of asymmetric body structures in vertebrates. *Int J Dev Biol* 1997; 41: 153-186
- Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1997; 17: 1283-1298
- Gembruch U, Knöpfle G, Chatterjee M, Bald R, Redel DA, Födisch HJ, Hansmann M. Prenatal diagnosis of atrioventricular canal malformations with up-to-date echocardiographic technology: report of 14 cases. *Am Heart J* 1991; 121: 1489-1497
- 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
- Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral Dysplasia. *J Pediatr* 1963; 63: 991-999
- Ho SY, Cook A, Anderson RH, Allan LD, Fagg N. Isomerism of the atrial appendages in the fetus. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 589-608
- Huggon IC, Cook AC, Smeeton NC, Magee AG, Sharland GK. Atrioventricular septal defects diagnosed in fetal life: associated cardiac and extra-cardiac abnormalities and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 593-601
- 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
- Hyett JA. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22: 864-868
- Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 374-376
- ISUOG. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107-113
- Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; 47: 940-946
- 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
- Kliewer MA, Kahler SG, Hertzberg BS, Bowie JD. Fetal biometry in the Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1035-1041

- Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliever M, Jackson LG, FitzPatrick DR, Levin AV, Selicorni A. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 1287-1296
- Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH, Jr., Cunniff C, Kelley RI. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68: 270-278
- Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, Armfield Uhas K, Sigorini M, Viridis R, Romano C, Bonioli E, Wolkenstein P, Pivnick EK, Lawrence M, Friedman JM. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000a; 95: 108-117
- Lin AE, Ticho BS, Houde K, Westgate MN, Holmes LB. Heterotaxy: associated conditions and hospital-based prevalence in newborns. *Genet Med* 2000b; 2: 157-172
- Machado MV, Crawford DC, Anderson RH, Allan LD. Atrioventricular septal defect in prenatal life. *Br Heart J* 1988; 59: 352-355
- Masuda M, Kado H, Tanoue Y, Fukae K, Onzuka T, Shiokawa Y, Shirota T, Yasui H. Does Down syndrome affect the long-term results of complete atrioventricular septal defect when the defect is repaired during the first year of life? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 405-409
- Mehta AV, Ambalavanan SK. Occurrence of congenital heart disease in children with Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 71: 434-435
- Murken J, Cleve H. Chromosomenaberrationen - Fehlverteilung von Autosomen und deren klinische Bilder - Trisomie 21 (Down Syndrom). In: Murken J, Cleve H, Hrsg. *Humangenetik*. Stuttgart: Enke, 1996: 66-68
- Najm HK, Coles JG, Endo M, Stephens D, Rebeyka IM, Williams WG, Freedom RM. Complete atrioventricular septal defects: results of repair, risk factors, and freedom from reoperation. *Circulation* 1997; 96:311-315
- Nyberg D, Souter V. Syndromes and multiple Anomaly Conditions - Chromosomal Syndroms. In: D Nyberg, J McGahan, D Pretorius, G Pilu, Hrsg., *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 143-191
- Pajkrt E, Weisz B, Firth HV, Chitty LS. Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2004; 24: 1104-1115
- Peoples WM, Moller JH, Edwards JE. Polysplenia: a review of 146 cases. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 129-137
- Pierpont ME, Moller JH, Gorlin RJ, Edwards JE. Congenital cardiac, pulmonary, and vascular malformations in oculoauriculovertebral dysplasia. *Pediatr Cardiol* 1982; 2: 297-302

- Rizzoli G, Mazzucco A, Maizza F, Daliento L, Rubino M, Tursi V, Scalia D. Does Down syndrome affect prognosis of surgically managed atrioventricular canal defects? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 945-953
- 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
- Sadler TW, Langman J. Spezielle Embryologie - Herz und Gefäße. In: Sadler TW, Hrsg. Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 189-237
- Sekimoto H, Osada H, Kimura H, Kamiyama M, Arai K, Sekiya S. Prenatal findings in Brachmann-de Lange syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 182-184
- Silverman NH, Kleinman CS, Rudolph AM, Copel JA, Weinstein EM, Enderlein MA, Golbus M. Fetal atrioventricular valve insufficiency associated with nonimmune hydrops: a two-dimensional echocardiographic and pulsed Doppler ultrasound study. *Circulation* 1985; 72: 825-832
- Smrcek JM, Berg C, Geipel A, Fimmers R, Axt-Fliedner R, Diedrich K, Gembruch U. Detection rate of early fetal echocardiography and in utero development of congenital heart defects. *J Ultrasound Med* 2006a; 25: 187-196
- 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* 2006b; 25: 173-182
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343-346
- Sohn C, Krapfl-Gast AS, Schiesser M, Scharf A, Wüster C. Invasive Eingriffe zur pränatalen Diagnostik und Therapie. In: Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Sohn C, Krapfl-Gast AS, Schiesser M, Hrsg. Stuttgart: Thieme, 2001: 161-165
- Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *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
- Tweddell JS, Litwin SB, Berger S, Friedberg DZ, Thomas JP, Frommelt PC, Frommelt MA, Pelech AN, Lewis DA, Fedderly RT, Mussatto KA, Kessel MW. Twenty-year experience with repair of complete atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 419-424

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

Winter RM, Baraitser M. *The London Dysmorphology Database*. Oxford: Oxford University Press, 2001

8 Danksagung

PD Dr. Christoph Berg danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas, die engagierte wissenschaftliche Betreuung und besonders für seine konstruktive Kritik und dafür, dass er mir immer wieder Ansprechpartner bei der inhaltlichen Diskussion gewesen ist.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Gembruch dafür, dass er es mir ermöglicht hat, in seiner Abteilung meine Doktorarbeit zu schreiben und für seine Unterstützung während der Arbeit.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. U. Gembruch und Frau PD Dr. A. Geipel für die hilfreiche Unterstützung bei meinem Vortrag über das Dissertationsthema auf dem Ultraschall-Dreiländer-treffen in Graz.

Frau Frechen danke ich für die vielen organisatorischen Ratschläge beim Zusammentragen der Daten.

Bei meiner besten Freundin Julie möchte ich mich für alle ihre Unterstützung und für das Korrekturlesen herzlich bedanken.

Meiner Familie und insbesondere meinen Eltern Katharina und Mathias danke ich für den Rückhalt den ich von ihnen während der Zeit meiner Doktorarbeit bekommen habe und dafür, dass sie mir mein Studium ermöglicht haben.