

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Weil

Diagnosesicherheit von pränataler Diagnose im Vergleich zur postnatalen bei fetaler Echokardiographie im Gebiet Hamburg

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Barbara Leonie Zimmer
aus Tübingen

Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 29.09.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jochen Weil

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Thierry Somville

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. Kai Müllerleile

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | I |
| ABKÜRZUNGEN | IV |
| EINLEITUNG | 1 |
| THEORIE | 2 |
| 1.1 KONGENITALE HERZFEHLER | 2 |
| 1.1.1 <i>Definition</i> | 2 |
| 1.1.2 <i>Klassifikationen</i> | 2 |
| 1.1.3 <i>Epidemiologie</i> | 2 |
| 1.1.4 <i>Ätiologie</i> | 3 |
| 1.1.5 <i>Prognose</i> | 4 |
| 1.2 SCHWANGERSCHAFTSVORSORGE | 6 |
| 1.2.1 <i>Screening</i> | 6 |
| 1.2.2 <i>Ablauf der pränatalen Diagnostik</i> | 7 |
| 1.2.3 <i>Spezielle Vorsorge in der Kinderkardiologie</i> | 7 |
| 1.3 FETALE ECHOKARDIOGRAPHIE | 8 |
| 1.3.1 <i>Definition</i> | 8 |
| 1.3.2 <i>Leitlinien</i> | 8 |
| 1.3.3 <i>Indikationen</i> | 9 |
| 1.3.4 <i>Idealer Zeitpunkt</i> | 10 |
| MATERIAL UND METHODEN | 12 |
| 2.1 PATIENTENGUT | 12 |
| 2.1.1 <i>Gesamtes Patientenkollektiv</i> | 12 |
| 2.1.2 <i>Diagnosegruppe 1</i> | 13 |
| 2.1.3 <i>Diagnosegruppe 2</i> | 13 |
| 2.1 AUSWERTUNG DER DIAGNOSEGRUPPEN..... | 14 |
| 2.2 KRITERIEN..... | 14 |
| 2.3 ERHOBENE DATEN | 15 |
| 2.4 ANGABEN ZUR DATENERHEBUNG | 16 |
| 2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 17 |
| 2.6 GERÄTETYPEN | 17 |
| ERGEBNISSE | 18 |
| 3.1 GESAMTES PATIENTENKOLLEKTIV | 18 |
| 3.1.1 <i>Epidemiologische Daten</i> | 18 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 3.1.2 | <i>Einweiserindikationen</i> | 19 |
| 3.1.3 | <i>Untersuchungszeitpunkte</i> | 19 |
| 3.1.4 | <i>Geburtszeitpunkt</i> | 22 |
| 3.1.5 | <i>Detektionsrate der fetalen Echokardiographie</i> | 22 |
| 3.2 | DIAGNOSEGRUPPE 1 - PAN | 24 |
| 3.2.1 | <i>PAN 1 - leichte AHF</i> | 25 |
| 3.2.2 | <i>PAN 2 - mittelschwere AHF</i> | 26 |
| 3.2.3 | <i>PAN 3 - schwere AHF</i> | 26 |
| 3.2.4 | <i>PAN-Gruppen im Vergleich</i> | 27 |
| 3.3 | DIAGNOSEGRUPPE 2 – EPCC | 29 |
| 3.3.1 | <i>EPCC 1 - Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente</i> | 31 |
| 3.3.2 | <i>EPCC 2 - Fallot'sche Tetralogie und Varianten</i> | 31 |
| 3.3.3 | <i>EPCC 5 - Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte</i> | 32 |
| 3.3.4 | <i>EPCC 6 - Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums</i> | 32 |
| 3.3.5 | <i>EPCC 7 - Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien</i> | 33 |
| 3.3.6 | <i>EPCC-Gruppen im Vergleich</i> | 33 |
| 3.4 | ÜBERSICHT ÜBER ALLE DIAGNOSEGRUPPEN | 37 |
| | DISKUSSION | 38 |
| 4.1 | EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DIE FACHLITERATUR | 38 |
| 4.1.1 | <i>Patientenkollektiv & Diagnosegruppen</i> | 38 |
| 4.1.2 | <i>Diagnosesicherheit</i> | 43 |
| 4.1.3 | <i>Untersuchungszeitpunkte</i> | 48 |
| 4.2 | EIN KRITISCHER BLICK AUF DIE METHODE | 50 |
| 4.3 | EMPFEHLUNGEN UND AUSBLICK | 51 |
| | ZUSAMMENFASSUNG | 56 |
| | LITERATURVERZEICHNIS | 58 |
| | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 70 |
| | TABELLENVERZEICHNIS | 71 |
| | ANHANG | 73 |
| | DANKSAGUNG | 83 |
| | CURRICULUM VITAEFEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT. | |
| | EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG | 84 |

Widmung

Meinen Eltern

Friederike T. Zimmer

Prof. Dr. Dirk Zimmer

Abkürzungen

| | |
|---------|--|
| 95 %-KI | 95 %-Konfidenzintervall |
| AEPC | Association of European Paediatric Cardiology |
| AHF | Angeborene(r) Herzfehler |
| AS | valvuläre Aortenstenose |
| ASD | Atriumseptumdefekt |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| CoA | <i>coarctation of the aorta</i> , engl. für Aortenisthmusstenose |
| DEGUM | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin |
| DGTHG | Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMAH | Erwachsene mit angeborenem Herzfehler |
| EPCC | European Paediatric Cardiac Code |
| GA | Gestationsalter |
| HLSH | hypoplastisches Linksherzsyndrom |
| NPV | <i>negative predictive value</i> , engl. für negativer Vorhersagewert |
| NT | Nackentransparenz |
| OR | <i>Odds Ratio</i> , engl. für Chancenverhältnis |
| PAN | Prävalenz für Angeborene Herzfehler im Neugeborenenalter |
| PDA | persistierender Ductus arteriosus |
| PFO | persistierendes Foramen ovale |
| PLZ | Postleitzahl |
| PPV | <i>positive predictive value</i> , engl. für positiver Vorhersagewert |
| PS | valvuläre Pulmonalstenose |
| SSW | Schwangerschaftswochen |
| TAC | Truncus arteriosus communis |
| TGA | <i>transposition of the great arteries</i> , engl. für Transposition der großen Arterien |
| TOF | Fallot'sche Tetralogie |
| UHZ | Universitäres Herzzentrum |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| VSD | Ventrikulärer Septumdefekt |
| WHO | <i>world health organisation</i> , engl. für Weltgesundheitsorganisation |

Einleitung

Eine genaue pränatale Diagnosestellung eines angeborenen Herzfehlers (AHF) kann das postnatale Outcome positiv beeinflussen. Die Optimierung der pränatalen Diagnostik ist daher von großer Bedeutung.

In dieser retrospektiven Studie soll die Diagnosesicherheit der fetalen Echokardiographie zwischen Gynäkologen und Kinderkardiologen verglichen werden. Hierbei zählt die postnatal gestellte Diagnose als Prüfkriterium. Das Interesse der Arbeit liegt zum einen auf der Beschreibung des Patientenkollektivs, zum anderen auf der Auswertung des Zeitpunktes der endgültigen Diagnosestellung sowie auf der Untersuchung möglicher Korrelationen, die das Ergebnis beeinflussen könnten. Hierbei sind u.a. der Untersuchungszeitpunkt, das Gestationsalter (GA) und der jeweilige Untersucher berücksichtigt worden. Um bestmögliche Aussagen treffen zu können, werden den Auswertungen zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme zugrunde gelegt, um internationale Vergleichsmöglichkeit zu erreichen. Sinn und Zweck sind Empfehlungen für das Erstellen einer verbesserten Datenbank für Studien dieser Art in der Kinderkardiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ).

Zusammenfassend ist das Studienziel die Erfassung der Genauigkeit von Diagnosestellungen durch Vergleich der fetalen Echokardiographie durch den Gynäkologen und der nachfolgenden fetalen Untersuchung durch den Kinderkardiologen mit dem postnatalen Ergebnis in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt in der Schwangerschaft.

Theorie

1.1 Kongenitale Herzfehler

1.1.1 Definition

Kongenitale Herzfehler sind durch die Präsenz von makroskopisch sichtbaren Abweichungen der normalen Struktur des Herzens und der großen intrathorakalen Gefäße definiert, die aktuell oder potentiell klinisch relevant sind. Zusätzlich muss die Bedingung erfüllt sein, dass diese während der kardiovaskulären Entwicklung entstanden und bei Geburt vorhanden sind, oder aber die pränatale Beurteilung eine fetale Diagnose ermöglicht (Anderson, 2009).

1.1.2 Klassifikationen

AHF können allgemein in folgende Kategorien eingeteilt werden: Leicht vs. komplex, kardial vs. extrakardial sowie nach hämodynamischen Kriterien in zyanotisch vs. azyanotisch und AHF mit vs. ohne Shunt (Rechts-links-Shunt bzw. Links-rechts-Shunt). Zumeist wird in internationalen Studien die Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere AHF vorgenommen (Connelly et al. 1998; Warnes et al. 2001; Hoffmann und Kaplan, 2002; Chung, 2010).

In dieser Studie werden zwei gängige Klassifikationen berücksichtigt (siehe Kapitel Material und Methoden). Die *Association of European Paediatric Cardiology* (AEPC) veröffentlicht den europäischen Kinderkardiologiekode (EPCC = engl. *European Paediatric Cardiac Code*), von welchem im Oktober 2002 die letzte Revision erstellt wurde. Dieser gilt als international vergleichbar (Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011) und führt alle AHF systematisch in ihren Einzelheiten auf (<http://www.aepc.org>, Stand 25.09.13, 17.10 Uhr). Alle Diagnosen wurden nach ihm kodiert.

1.1.3 Epidemiologie

Angeborene Herz- und Gefäßanomalien gehören zu den häufigsten Fehlbildungen des Menschen und stellen mit die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität in der Kindheit dar (Keith, 1978; Young et al., 1987; Allan et al., 2001; Warnes et al., 2001; Apitz, 2002; Bhat et al., 2004; Kliegman et al., 2004; Heron und Smith, 2007). Aktuell leben ca.

300.000 Menschen mit AHF in Deutschland. Die PAN-Studie¹ des deutschen Kompetenznetzes für AHF bei Neugeborenen zeigt in Deutschland eine Prävalenz von 1,08 % bei Lebendgeborenen und dokumentiert 7000 bis 8000 Neuerkrankungen pro Jahr (Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011). Die Ergebnisse sind mit internationalen Studien vergleichbar (Allan et al., 2001; Hoffmann und Kaplan, 2002; Apitz, 2002; Kliegman et al., 2004; Wu et al., 2010; Dolk, 2011). Weltweit nimmt die Prävalenz durch verbesserte Diagnostik und therapeutischen Fortschritt stetig zu (Botto, 2001; Hoffmann und Kaplan, 2002; Baspinar et al., 2006; Marelli et al., 2007; Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011; van der Linde et al., 2011; Agha et al., 2011). Geographische Unterschiede konnten sowohl hinsichtlich der Detektionsrate (Garne et al., 2001) als auch der Prävalenz aufgezeigt werden (Ferencz et al., 1985; Ferencz et al., 1993; Wren et al., 2000; Capozzi et al., 2008; Moons et al., 2009, Bernier 2010). Die Prävalenz von AHF, besonders im Hinblick auf isolierte Herzfehler, hängt stark von der Detektionsrate leichter Herzfehler ab (Wren, 2000; Hoffman und Kaplan, 2002; Pradat et al., 2003; Agha et al., 2011). Im internationalen Vergleich streuen die Zahlen bezüglich der Inzidenz von AHF je nach Einschlusskriterien von 3 bis 50 / 1000 Lebendgeburten (Garne et al., 2001; Warnes et al., 2001; Hoffmann und Kaplan, 2002; Khairy et al., 2010; Greutmann und Tobler, 2012). Keck und Hausdorf (2002) beschreiben einen „Schwund“ bis zum Schulkindalter, der sich durch die Spontanheilung einiger AHF erklären lässt.

1.1.4 Ätiologie

Ursächlich für Fehlbildungen am Herzgefäßsystem ist eine Störung in der kardialen Entwicklung während des sensiblen 1. Trimenon der Schwangerschaft. So lassen sich die einzelnen AHF am einfachsten mit Hilfe der Embryologie des Herzens nachvollziehen. Die Ätiologie ist vielfältig und reicht von genetischen Defekten (10 %) über umweltbedingte Störungen (3 %, Medikamente, Chemikalien, Strahlung, Virusinfektionen während der Schwangerschaft, bakterielle Infektionen, Stoffwechselerkrankungen bei der Mutter, v.a. Diabetes mellitus, Hypoxiezustände wie u.a. Nikotinabusus mit der Folge des fetalen Alkoholsyndroms) bis zur multifaktoriellen Vererbung (hypothetische genetische Prädisposition und individuelle Empfänglichkeit für umweltbedingte Störungen) bei etwa 87 % aller AHF (Ferencz et al., 1990; Allan et al., 2001; Schumacher und Hess, 2001; Allan et al., 2001; Haas und Kleideiter, 2011). Hierbei werden chromosomale Anomalien (4 - 13 %) von monogenetischen und polygenetischen Defekten (3 - 4,6 %) unterschieden (Schumacher und Hess, 2001; Clark, 2001). Zu den mit AHF assoziierten Chromosomenanomalien

¹ PAN = Prävalenz für Angeborene Herzfehler im Neugeborenenalter

zählen u.a. die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom), die Trisomie 13 (Patau-Syndrom), die Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge-Syndrom) und das Ullrich-Turner-Syndrom. Ein Syndrom liegt bei 3 - 12 % der Patienten vor (Keck und Hausdorf, 2002). In den letzten Jahren haben genetische Untersuchungen zu dem Ergebnis geführt, dass sowohl isolierte als auch syndromale Herz- und Gefäßanomalien häufiger als bisher angenommen auf einzelnen Gendefekten beruhen (Nora und Hart-Nora, 1984; Wladimirof et al., 1985; Copel et al., 1988; Keck und Hausdorf, 2002, Muntau AC, 2009).

Die PAN-Studie stellte in Deutschland bei 5,3 % der Neugeborenen assoziierte genetische Anomalien fest sowie 2,3 % extrakardiale Malformationen (Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011). Extrakardiale Fehlbildungen sind nicht selten mit AHF assoziiert (ca. 5 - 10 %, v.a. Fehlbildungen des Urogenitaltrakts, des Gastrointestinaltrakts, selten des Nerven- und Skelettsystems) und gehen besonders in Kombination mit kardialen Fehlbildungen mit einer höheren Letalität einher (Keck und Hausdorf, 2002). Die herzkranken Neugeborenen waren häufiger als im Bundesdurchschnitt frühgeborene Babys (18,7 % zu 9,1 %), hatten ein Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm (17,5 % zu 6,8 %) und waren häufiger Mehrlingsgeburten (6,2 % zu 3,3 %) (Ferencz et al., 1993; Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011).

Das statistische Wiederholungsrisiko für AHF von Geschwisterkindern liegt bei gesunden Eltern mit einem herzkranken Kind in etwa doppelt so hoch, was einem individuellen Risiko von 1,5 – 2 : 100 entspricht. Bei Müttern mit AHF ist das Risiko 20 - fach erhöht, d.h. in 8 - 16 % d. Fälle wird bei Kindern betroffener Eltern ebenfalls ein AHF diagnostiziert. Die Mehrheit der Kinder mit AHF ist familiär nicht vorbelastet (Keck und Hausdorf, 2002; Schumacher und Hess, 2001).

1.1.5 Prognose

Der Spontanverlauf ist für die einzelnen AHF sehr unterschiedlich. Je nach Typ des kardialen Defekts, kann der medizinische Bedarf von keiner, z.B. bei Spontanverschlüssen, bishin zu lebenslanger Hilfsbedürftigkeit, mit mehrfachen interventionellen und chirurgischen Eingriffen abhängen, die oft bereits im Neugeborenenalter notwendig werden. Früher waren über 20 % der durch kongenitale Fehlbildungen verursachten perinatalen Todesfälle sowie über 50 % der fehlbildungsbedingten Todesfälle in der Kindheit auf AHF zurückzuführen (Young et al., 1987; Allan et al., 2001; Warnes et al., 2001; Bhat et al., 2004). Inzwischen ist die Mortalität aufgrund verbesserter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten beinahe komplett vom Kindes- ins Erwachsenenalter verschoben (Marelli et al., 2007; Khairy et al., 2010). Je komplexer der AHF, umso höher ist die Le-

talität und umso früher ereignen sich die Todesfälle. Bei einigen komplexen AHF liegt die Sterblichkeit im ersten Lebensjahr ohne Therapie bis zu 90 %. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter sind die Kinder am meisten gefährdet. Unbehandelt versterben fast 50 % der kranken Kinder im ersten Lebensmonat. Leichtere AHF führen trotz geringer Symptome und guter Leistungsfähigkeit zu Spätkomplikationen wie Herzrhythmusstörungen, pulmonaler Hypertonie oder zunehmender Stenosierung, sodass dies untherapiert durchschnittlich bis zum 50. Lebensjahr zum Tode führt (Keck und Hausdorf, 2002; Apitz, 2002).

Es konnte vielfach gezeigt werden, dass eine genaue pränatale Diagnosestellung für das postnatale Outcome von großer prognostischer Bedeutung ist. Gerade bei komplexen AHF, die unmittelbar postnatal einer Therapie bedürfen, sinkt die Morbidität und Mortalität, wenn die Therapie bereits begonnen wird, bevor signifikante Symptome entstehen (Rychik et al., 1997; Copel et al., 1997; Eapen et al., 1998; Kumar et al., 1999; Bonnet et al., 1999; Lindinger et al., 2010). Ein positiver Einfluss auf die Prognose ist offenbar nicht nur unmittelbar, sondern auch mittel- und langfristig aufgrund von weniger Re-Operationen und Re-Interventionen gegeben, wenn eine pränatale Diagnose erfolgt (Fuchs et al., 2007; Brown et al., 2006; Petit et al., 2009). Abdul-Khaliq und Berger kommentierten diesen Sachverhalt im Deutschen Ärzteblatt 2011 wie folgt: „Bei vielen Kindern mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom, unterbrochenem Aortenbogen und kritischer Aortenisthmusstenose wird der Herzfehler nicht selten erst nach Schockmanifestation diagnostiziert. Dies hat einen signifikanten Einfluss auf die unmittelbare chirurgische Versorgung, die Langzeitprognose und damit auf die Morbidität und Mortalität der Kinder.“

Die deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) teilte mit, dass die Sterblichkeitsrate von Patienten mit AHF 1995 bei 4,2 % lag und bis 2010 auf 2,8 % sank. Von diesen verstarben 60 % bereits vor dem ersten Lebensjahr. Pro Jahr werden bundesweit ca. 5500 Operationen bei Kindern mit AHF durchgeführt, ca. 3000 davon im Säuglingsalter (DGTHG, 2011). Die Mortalität von Neugeborenenoperationen liegt bei ca. 8 %. Spätere Korrekturen und Palliationen haben eine Mortalität von ca. 2 %. (Cesnjevar et al., 2011). Da ein optimiertes perinatales Management die Entstehung der Hypoxie und Azidose deutlich minimiert und somit einem Multiorganversagen und langfristigen neurologischen Schäden vorgebeugt wird, führt dies zur Verbesserung der Quantität und Qualität von kurzfristigem und langfristigem Überleben. Dies gilt insbesondere für duktusabhängige Herzfehler (Eapen et al., 1998, Ballweg et al., 2007; Allan et al., 2010).

Circa 90 % der Patienten mit AHF erreichen heutzutage das Erwachsenenalter. Diese neue Patientenpopulation stellt eine besondere Herausforderung für alle behandelnden Fachrichtungen dar (Loup et al., 2009; Diller et al., 2011; Schwedler et al., 2011). Die An-

zahl Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sowie deren Überlebensrate für schwere und mittelschwere Herzfehler nimmt zu. Neue Auswirkungen auf die Hämodynamik und spätere kardiale Probleme sind dokumentiert (Warnes et al., 2001; Warnes et al., 2008; Greutmann und Tobler, 2012). Für das Abschätzen des individuellen Risikos und die bestmögliche Versorgung der AHF ist eine gute Beratung und Betreuung der Patienten und Patienteneltern von größter Bedeutung.

Zur Langzeitprognose sind bisher wenig Daten bekannt (Verheugt et al., 2008). Allerdings ist ein therapeutischer Effekt für die beiden Herzfehler TAG (Transposition der großen Gefäße; Bonnet et al., 1999) und Aortenisthmusstenose (Franklin et al., 2002) erwiesen.

Die Lebensqualität von Patienten mit AHF ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bezüglich der motorischen Beeinträchtigung und der Vitalität im Allgemeinen schlechter (Kamphuis et al., 2002). Betrachtet man jedoch operativ versorgte, isolierte AHF wie z.B. TOF, TGA und VSD, so unterscheidet sich die Lebensqualität der erkrankten Erwachsenen nicht von der gesunden Population (Loup et al., 2009; Mueller et al., 2013).

1.2 Schwangerschaftsvorsorge

1.2.1 Screening

In Deutschland ist das Vorgehen bei der Schwangerschaftsvorsorge durch den gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen durch die Mutterschafts-Richtlinien geregelt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012). Diese werden fortlaufend überarbeitet und dienen dazu, die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung so optimal wie möglich zu gestalten, um mögliche Gefahren für die Gesundheit von Mutter oder Kind abzuwenden. Vorrangiges Ziel der ärztlichen Schwangerschaftsvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten.

Im Verlauf der Schwangerschaft soll ein Ultraschall-Screening mittels B-Mode-Verfahren durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen innerhalb der

- 09. - 12. SSW (1. Screening)
- 19. - 22. SSW (2. Screening)
- 29. - 32. SSW (3. Screening)

Sollten sich auffällige Befunde ergeben, so besteht die Notwendigkeit, Kontrolluntersuchungen und weiterführende Diagnostik einzuleiten. Die neueste Version der Mutter-schaftsrichtlinien trat im Juli 2013 in Kraft.

1.2.2 Ablauf der pränatalen Diagnostik

Seit Einführung der fetalen Echokardiographie hat sich die Qualität der Diagnosestellung eines AHF noch vor der Geburt deutlich verbessert. Die Versorgung der Schwangeren von herzkranken Kindern kann am besten von Spezialisten durchgeführt werden. Hierbei spielt die Kooperation zwischen Gynäkologen, Pränataldiagnostikern und Kinderkardiologen eine wesentliche Rolle. Stellt sich die Schwangere beim Gynäkologen zur Schwangerschaftsvorsorge vor, wird diese in den oben beschriebenen Zeiträumen sonographisch untersucht. Zeigt sich ein auffälliger Befund, so überweist der Gynäkologe die Schwangere zum Pränataldiagnostiker. Dieser ist Facharzt der Gynäkologie mit Spezialisierung im Teilbereich der Pränatalmedizin und Qualifizierung in der Ultraschalldiagnostik nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM-Stufe II bzw. III). Erhebt auch der Pränataldiagnostiker einen auffälligen kardialen Befund des Feten, so überweist dieser die Schwangere weiter an den Kinderkardiologen, Facharzt für Pädiatrie mit Spezialisierung in der Kinderkardiologie. Dort angekommen, wird zum dritten Mal eine fetale Echokardiographie durchgeführt, die Diagnose der beiden vorigen Diagnostiker überprüft und das weitere Vorgehen geplant.

Tabelle 1: Untersuchungsablauf der Pränataldiagnostiker

| | | |
|--|--|---|
| <p>1. Gynäkologe</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Screening • 2. Screening • 3. Screening <p>➔ Überweisung zum Pränataldiagnostiker</p> | <p>2. gynäkologischer Pränataldiagnostiker</p> <p>(Facharzt für Gynäkologie mit DEGUM-II/III-Spezialisierung)</p> <p>➔ Kontrolle + ggf. Überweisung zum Kinderkardiologen</p> | <p>3. Kinderkardiologe</p> <p>(Facharzt für Pädiatrie mit Spezialisierung in der Kinderkardiologie)</p> <p>➔ Kontrolle + weiterführende Diagnostik</p> |
|--|--|---|

1.2.3 Spezielle Vorsorge in der Kinderkardiologie

Fetale Herzbewegungen sind ab der 6. SSW sichtbar. Akkurate Diagnostik kardialer Fehlbildungen durch strukturelle Analysen kann bereits ab der 12. SSW betrieben werden (Chaoui et al., 2008; Allan, 2010). Das Ziel einer guten Diagnostik von kardialen Fehlbildungen ist, durch frühzeitiges Erkennen eine optimale Versorgung des Fetus zu ermöglichen, oder aber den Eltern die Wahl zum Schwangerschaftsabbruch zu geben. Wird ein Herzfehler rechtzeitig diagnostiziert und die Eltern wünschen das Kind, so wird die Möglichkeit einer geplanten Entbindung in entsprechend spezialisierten Zentren geboten. Die

Frage, in welchem GA eine fetale Echokardiographie durchgeführt werden sollte, beantwortet Allan et al. 2004 mit Hilfe der Empfehlungen von AEPC (*Association for European Paediatric Cardiology*) wie folgt:

- Sie sollte so früh wie möglich erfolgen und im Zweifelsfall zwischen der 18. - 20. SSW wiederholt werden. Kommt es zu einem Schwangerschaftsabbruch, so wäre eine Fallauswertung wünschenswert.
- In ausgewählten Fällen sollte sie zwischen der 13. und 14. SSW durchgeführt werden.
- Die Mehrheit aller Patienten sollte zwischen der 18. und 20. SSW untersucht werden.

Für das weitere Vorgehen nach Diagnosestellung gibt es verschiedene Optionen. Hierfür gibt die AEPC für die Überbringung der neuesten Erkenntnisse, für die Empfehlung zu einer Obduktion im Falle eines gewünschten Schwangerschaftsabbruches, für die Planung der fortlaufenden Schwangerschaft, für die Entbindung und für die postnatale Versorgung des Fetus mögliche Hilfestellungen.

1.3 Fetale Echokardiographie

1.3.1 Definition

Die fetale Echokardiographie dient dem Ausschluss bzw. Nachweis von Fehlbildungen und Funktionsstörungen des fetalen Herzens. Die Untersuchung ist bei Risikoschwangerschaften indiziert und umfasst sowohl strukturabbildende als auch dopplersonographische Untersuchungstechniken. Mit ihrer Hilfe lassen sich nicht nur alle kardialen Strukturen, sondern auch intra- und extrakardiale Blutflussmuster in den großen Arterien, den zuführenden systemischen und pulmonalen Venen darstellen. Sie wird sowohl zur pränatalen Diagnostik als auch zur Verlaufskontrolle angewendet (Gembruch und Chaoui, 1997)

1.3.2 Leitlinien

Inzwischen gibt es einige von den Fachgesellschaften veröffentlichte Leitlinien und Qualitätsanforderungen an die kardiale Diagnostik in der Fetalzeit, u.a. von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM; Chaoui et al., 2008), der internationalen Gesellschaft für Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe (engl. für *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*: ISUOG, 2006), der Amerikanischen

Gesellschaft für Echokardiographie (engl. für *Journal of the American Society of Echocardiography*: JASE, Rychik et al., 2004) und Allan et al. (2004).

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin hat im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe Qualitätsanforderungen an die geburtshilfliche Ultraschalldiagnostik (DEGUM-Stufe I) sowie an die weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchungen in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufe II) veröffentlicht (Eichhorn et al., 2006; Merz et al., 2002). Zum einen soll der Vierkammerblick des fetalen Herzens (DEGUM I) dargestellt werden, zum anderen zusätzlich die rechts- bzw. linksventrikulären Ausflusstrakte (DEGUM II). Es hat sich gezeigt, dass durch die zusätzliche Untersuchung der Abgänge und des Verlaufs der beiden großen Arterien zur Darstellung des Vierkammerblicks, die Detektionsrate der AHF um 20 - 30 % gesteigert werden konnte (Achiron et al., 1992; Gembruch et al., 2003; Tegnander et al., 2006a; ISUOG, 2006; Berg et al., 2009). Ist die Aussagekraft durch schlechte Sicht im B-Bild (*B-Mode*: englisch für *brightness modulation*, Verfahren der Ultraschalldiagnostik zur Darstellung zweidimensionaler Ultraschallbilder) eingeschränkt, so bedarf es der gezielten fetalen echokardiographischen Untersuchung. Die höchstqualifizierte Sonographie wird durch Stufe III repräsentiert (DEGUM, 2013).

Für das Vorgehen bei den einzelnen AHF werden auf der Webseite der deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie regelmäßig alle Leitlinien überarbeitet und aktualisiert (<http://www.kinderkardiologie.org/dgpkLeitlinien.shtml>, Stand: 31.08.2013, 10:45 Uhr).

1.3.3 Indikationen

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, Schneider et al., 2013) für die Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge sind wie folgt: „Indikationen für eine gezielte pränatale Ultraschalldiagnostik sind Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen bei Untersuchungen im Rahmen des Screenings, genetisch bedingtes Wiederholungsrisiko für bestimmte Fehlbildungen, einmaliges Auftreten von Fehlbildungen in einer Familie, erhöhte Alpha-Fetoprotein-(AFP)-Konzentration im mütterlichen Serum und / oder Fruchtwasser, Einnahme von teratogen wirkenden Medikamenten, mütterliche Infektionen (Toxoplasmose, Ringelröteln u.a. Virusinfektionen), mütterliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für Fehlbildungen (Diabetes mellitus), bei Mehrlingen und Ausschluss von Chromosomenanomalien als Alternative bei nicht erwünschter invasiver Diagnostik (Alter der Schwangeren, auffälliger Triple-Test).“ Die aktuellen Leitlinien sind auf der AWMF-Website zu finden (<http://www.awmf.org>, Stand: 25.09.2013, 17:35 Uhr).

1.3.4 Idealer Zeitpunkt

Der ideale Zeitpunkt für die fetale Echokardiographie durch den Kinderkardiologen liegt bei Risikoschwangeren zwischen SSW 20 und 22. Wird eine Risikoschwangerschaft festgestellt, so sollte jedoch umgehend eine Echokardiographie erfolgen, unabhängig vom GA. Spezialisten können bereits zwischen SSW 12 und 15 mit hochauflösenden transabdominalen und transvaginalen Schallköpfen eine detaillierte echokardiographische Untersuchung durchführen. Bis zu diesem Zeitraum ist die Organogenese bereits abgeschlossen und größere Organsysteme können suffizient dargestellt werden. Diese sollte allerdings wegen ihrer geringeren Sensitivität in der Frühschwangerschaft zwischen SSW 20 und 22 wiederholt werden. Unter anderem ist dies durch eine mögliche Progredienz fetaler kardialer Pathologien begründet, die im Verlauf die prognostische Einschätzung verändern kann. Während des idealen Zeitraums zwischen SSW 20 und 22 ist bereits eine zuverlässige Aussage bezüglich kardialer Fehlbildungen und anschließender Konsequenzen möglich. Bei schwerwiegenderen Befunden bleibt genügend Zeit, um weitere diagnostische Maßnahmen durchzuführen (DEGUM, 2008; Haas und Kleideiter, 2011).

Vorteile der frühen Diagnosestellung sind erstens, bei Normalbefunden die Ängste der Hochrisikopatientinnen zu lindern, zweitens, postnatal eine frühzeitige und sichere Therapie veranlassen zu können, und drittens, eine Karyotypisierung sowie eine genetische Beratung zu arrangieren. In ausgewählten Fällen kommt eine pränatale Therapie infrage und es besteht die Möglichkeit einer geplanten Geburt in einer dafür geeigneten medizinischen Einrichtung. Die Nachteile gegenüber dem Zweittrimesterscreening sind unter anderem die limitierte Bildeinstellung, die räumliche Orientierung der transvaginalen, im Vergleich zur abdominalen Sonographie, dass die Untersuchung aufgrund der kleinen Herzgröße langjährige Erfahrung erfordert und insgesamt zeitaufwendiger ist, als zu einem späteren Zeitpunkt (Yagel et al., 1997).

Zu welchem Zeitpunkt die Diagnosen der einzelnen AHF tatsächlich gestellt werden, beschreibt Lindinger et al. 2010 in Abbildung 1. Im Durchschnitt werden über 50 % der AHF innerhalb des ersten Lebensmonats diagnostiziert und über 80 % innerhalb der ersten drei. Die Diagnosesicherheit unterscheidet sich deutlich zwischen den einzelnen AHF. Dies wird anhand der verzögerten Diagnosestellung verdeutlicht, die zum Teil erst nach dem dritten Lebensmonat stattfindet.

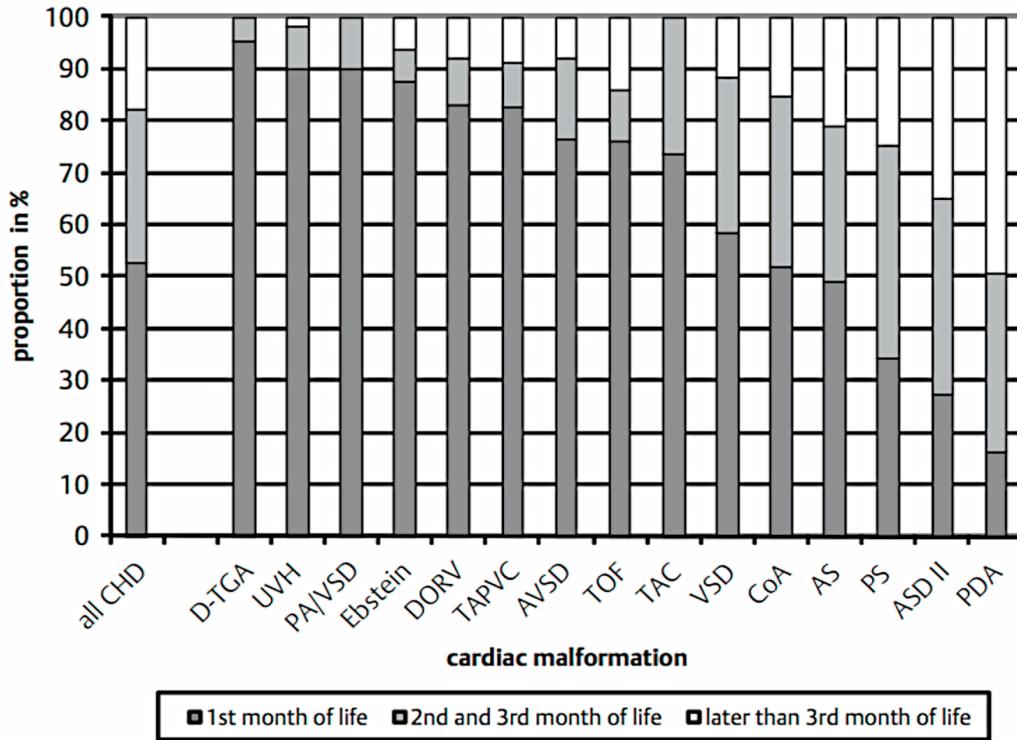


Abbildung 1: Zeitpunkte der richtigen Diagnosestellung in Bezug auf die häufigsten isolierten AHF

Material und Methoden

2.1 Patientengut

2.1.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Ausgangspunkt dieser Studie waren insgesamt 272 Datensätze von Kindern mit AHF im Raum Hamburg², von denen 187 unseren Kriterien entsprachen (siehe Kapitel 2.2) und mit in unsere Auswertung eingehen konnten. Sie stellten sich im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 30.04.2011 mindestens einmal in der Klinik für Kinderkardiologie und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler des Universitären Herzzentrums Hamburg (UHZ) ambulant und / oder stationär vor und wurden sowohl prä- als auch postnatal echokardiographiert.

Die Daten wurden im UHZ erhoben. Der Klinikdirektor der Kinderkardiologie ist Prof. Dr. med. Jochen Weil. Das UHZ ist eine tertiäre medizinische Einrichtung mit Maximalversorgung und als Poliklinik gleichzeitig die einzige, in der Kinder mit AHF stationär in Hamburg betreut werden können.

Das Patientengut des UHZ setzt sich aus einem gemischten Hoch-, und Niedrig-Risiko-Kollektiv zusammen, wobei zu einem hohen Anteil Hochrisikoschwangerschaften untersucht wurden. Die Patientinnen wurden von ihrem Gynäkologen und / oder Pränataldiagnostiker aufgrund eines auffälligen Befundes bei der Schwangerschaftsvorsorge zu den Kinderkardiologen des UHZ am UKE zur weiteren Abklärung überwiesen. Nach einer Überprüfung der Indikation für eine fetale Echokardiographie wurde diese durchgeführt und die Patientinnen bei Erfüllung bestimmter Kriterien mit in die Studie aufgenommen (siehe Kapitel 3.3). Die Kinderkardiologen führten z.T. ihre Untersuchungen in den gynäkologischen Praxen, bzw. auf der geburtshilflichen Station des UKE durch.

Das Durchschnittsalter aller Schwangeren zu diesem Untersuchungszeitpunkt lag bei 31,3 Jahren (18,7 - 42,9). Durchgeführt wurden die sonographischen Darstellungen der fetalen Strukturen im 2. Trimenon zwischen SSW 13 und 24 ($\bar{\phi}$ ³ 18 + 4 SSW), im 3. Trimenon ab SSW 25 bis zur Geburt / SSW 42 ($\bar{\phi}$ 33 + 4 SSW). Im ersten Trimenon wurden keine Daten erfasst.

² einzelne Patienten kamen aus Nachbarländern bzw. dem gesamten norddeutschen Raum, siehe Abbildung 17 im Anhang

³ Sonderzeichen für Durchschnitt, wird im folgenden Text weiter verwendet

Für die Auswertung wurden die Patienten in zwei Diagnosegruppen eingeteilt. Die Einteilung orientiert sich an unterschiedlichen Klassifikationssystemen, die im Weiteren erläutert werden sollen.

2.1.2 Diagnosegruppe 1

Die PAN-Studie des deutschen Kompetenznetzwerkes für Angeborene Herzfehler bildet die erste Diagnosegruppe und teilt die kongenitalen Herzfehler in drei Gruppen ein: leicht, mittelschwer und schwer. Die leichte Gruppe umfasst u.a. muskuläre, perimembranöse, subaortale bzw. subpulmonale Ventrikelseptumdefekte (VSD), alle Formen des Atriumseptumdefekts (ASD), den persistierenden Ductus arteriosus (PDA) und die Pulmonalstenose. Zur mittelschweren Gruppe zählen mitunter alle anderen VSD (exklusive kleine oder muskuläre), Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD), Aortenstenosen, Aortenisthmusstenose (CoA = *Coarctatio aortae*) und partielle Lungenvenenfehlmündungen (PAPVC = engl. für *Partial anomalous pulmonary venous connection*). Die dritte Gruppe beinhaltet die schweren Herzfehler, zu denen hier nun alle Arten des univentrikulären Herzens (UVH), Fallot'schen Tetralogie (TOF), Pulmonalatresie / Interventrikulärer Septumdefekt (IVS), Double Outlet Right Ventricle (DORV), die dextro-Transposition der großen Arterien (d-TGA), Truncus arteriosus communis (TAC), unterbrochener Aortenbogen (IAA= engl. für *interrupted aortic arch*), die totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVC = engl. für *total anomalous pulmonary venous connection*) und die Ebstein Anomalie gehören.

2.1.3 Diagnosegruppe 2

Die zweite zu untersuchende Diagnosegruppe wurde anhand des europäischen Kinderkardiologiecodes EPCC (= engl. für *European Paediatric Cardiology Code*) der Gesellschaft für europäische Kinderkardiologie (AEPC = engl. für *Association of European Paediatric Cardiology*) gebildet und besteht aus neun Gruppen.

0. Normalbefund
1. Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente
2. Fallot'sche Tetralogie und Varianten
3. Anomalien der großen Venen
4. Anomalien der Vorhöfe und des Vorhofseptums
5. Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte
6. Anomalien der Ventrikel und des Ventrikelseptums
7. Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien
8. Hinzugefügte Diagnosen (u.a. Heterotaxie, Herztumore, überreitende Aorta)

Es gibt Listen in Kurz- und Langfassung in verschiedenen Sprachen, mit ICD-9 und ICD-10-Abgleich (Version dieser Studie: Stand 2003). Die Gruppen 0-7 wurden nach der kurzen („shortsts023.pdf“), Gruppe 8 nach der langen Liste („longshort021.pdf“) zusammengestellt. In der Zeitschrift *Cardiology of the Young* wurde diese Klassifikation ausführlich diskutiert (coding committee of the Association for European Paediatric Cardiology, 2002).

2.1 Auswertung der Diagnosegruppen

Um Regressionen innerhalb der Diagnosegruppen zu berechnen, wurde eine Einteilung in abhängige und unabhängige Variablen vorgenommen. Diese wurden innerhalb des gesamten Patientenkollektivs untersucht. Die abhängige Variable wurde durch die postnatale Diagnosegruppe (PAN_post_1-3, EPCC_post_0-8) gebildet. Die unabhängigen Variablen waren wie folgt:

- Die Hauptfaktoren:
 - Diagnosegruppe (PAN 1-3, EPCC 0-8)
 - Untersucher
 - Geschlecht
- Die Nebenfaktoren:
 - Untersuchungszeitpunkt
 - Schwangerschaftsalter
 - Maternales Alter
- Regressionen:
 - Diagnosegruppe x Geschlecht
 - Diagnosegruppe x Untersucher
 - Diagnosegruppe x Untersuchungszeitpunkt
 - Diagnosegruppe x maternales Alter
 - Untersucher x Untersuchungszeitpunkt

2.2 Kriterien

Patienten wurden zu dieser Studie zugelassen, wenn sie sich zwischen Januar 2006 bis April 2011 mindestens einmal bei den Kinderkardiologen des Universitären Herzzentrum Hamburgs (UHZ) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ambulant und / oder stationär vorgestellt hatten. Zusätzlich musste in der bis dato verlaufenen Schwangerschaft mindestens einmal ein fetaler Herzfehler, bzw. eine fetale Herzfunktionsstörung vermutet, bzw. eine Indikation für eine fetale Echokardiographie gestellt worden sein. Nach primärer Diagnostik beim Gynäkologen, überwies dieser die Risikoschwangeren mit

einer Verdachtsdiagnose zum Pränataldiagnostiker. Hatte dieser nach erneuter fetaler Echokardiographie weiterhin den Verdacht, dass ein struktureller oder funktioneller Herzfehler vorlag, so gab er eine Überweisung in die Kinderkardiologie des UHZ. Insgesamt lagen dementsprechend zwei Ergebnisse einer fetalen Echokardiographie mit entsprechenden Diagnosen von den jeweiligen Untersuchern vor, die es auszuwerten galt.

Von der Studie wurden kardiale Erkrankungen ausgeschlossen, wenn diese pränatal nicht zu diagnostizieren waren, bzw. wenn diese postnatal ohne weitere kardiale Nebendiagnosen vorlagen oder aber keinen Krankheitswert zeigten. Hierzu zählen u.a. persistierendes Foramen ovale (PFO) und Atriumseptumdefekt Typ II (ASD II), Arrhythmien und extrakardiale Erkrankungen.

2.3 Erhobene Daten

Es liegen von zu Beginn 272 erfassten Datensätzen 187 (68.8 %) vollständige Datensätze zur Auswertung vor.

Tabelle 2 zeigt, wieviele Fälle alle Kriterien erfüllten und vollständig in die Datenbank mitaufgenommen werden konnten. Jeder Datensatz beinhaltete u.a. demographische Daten, Geburtsdaten und medizinische Daten.

Tabelle 2: Die Ausschlusskriterien

| | |
|---|----------------------|
| Vorerst aufgenommene Patienten | 272 (100 %) |
| Ausschlusskriterien: | |
| - Unerreichbarkeit (Telefon, Postweg, Email) | - 45 |
| - kein Obduktionsbericht, verstorben | - 20 |
| - Geburt nach dem 30.04.2011 | - 12 |
| - Sprachliche Barriere | - 3 |
| - Mutter wünscht kein Gespräch | - 1 |
| - Postnatal: PFO, ASD II, Arrhythmien, extrakardiale Erkrankungen | - 4 |
| unvollständig registrierte Fälle | = 85 (31,25 %) |
| Vollständig aufgenommene Patienten | 187 (68,75 %) |

Von den 187 Datensätzen wurden, im Detail betrachtet, folgende anonymisierte Daten erhoben: Mütterlicherseits eine Patientinnen-ID, das mütterliche Geburtsdatum, die Postleitzahl des Wohnorts, der errechnete oder sonographisch geschätzte Geburtstermin (ET), die Schwangerschaftswoche bei Geburt und heute, das maternale Alter post menstruatio-

nem (erster Tag der letzten Menstruation) und bei Geburt sowie teilweise die Kontaktdaten mit in die Tabelle aufgenommen.

Die Kindsdaten wurden ebenfalls unter der mütterlichen ID gespeichert, das Geburtsdatum, der Geburtsort (UKE, nicht UKE) und die Geburtsdaten neben den jeweiligen Verdachtsdiagnosen der drei Untersucher aufgenommen. Zu den Geburtsdaten zählten der 1, 5 und 10 Minuten-APGAR-Score, die Art der Entbindung (vaginale Entbindung, primäre, sekundäre Sectio caesarea) sowie Besonderheiten während oder direkt nach der Geburt (O₂, Intubation, Reanimation, c-PAP-Maske, Volumen). Ebenso wurde vermerkt, ob es sich um einen Abort, eine Totgeburt oder eine Interruptio handelte.

Die Untersucherdaten bestanden aus dem Einweiser, seiner Postleitzahl, dem Untersuchungsdatum, dem Untersucher, der Einweiserindikation und der gewonnenen Verdachtsdiagnose. Diese sind zu den folgenden drei Zeitpunkten erhoben worden:

1. pränatal mit Untersuchungsdaten vom Gynäkologen bzw. Pränatalmediziner
2. pränatal mit Untersuchungsdaten vom Kinderkardiologen
3. postnatal mit Untersuchungsdaten vom Kinderkardiologen

Zur Diagnostik wurde hauptsächlich die fetale Echokardiographie sowie in Ausnahmefällen die Obduktion angewandt. Kombinierte Herzfehler wurden einzeln kodiert. Die schwerwiegendste Diagnose (häodynamisch führend) wurde an erste Stelle geschrieben, oder aber die mit der am frühesten benötigten Interventionsindikation. Waren die Daten unvollständig, so wurde versucht, diese persönlich, telefonisch oder schriftlich zu erfragen.

2.4 Angaben zur Datenerhebung

Die Datenerhebung fand überwiegend anhand der Patientenakten der Klinik statt. Als zusätzliche Datenquellen dienten auf dem lokalen Server der Kinderkardiologie des UHZ und UKE gespeicherte Briefe und Befunde von echokardiographischen Untersuchungen: Soarian Health Archive (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH), ViewPoint 6 (GE Healthcare GmbH), OrBis (Agfa HealthCare GmbH) oder die im Echokardiographiegerät selbst gespeicherten Patientendaten. Hinzu kamen externe Daten aus Ordnern der kinder-kardiologischen Ambulanz des UHZ. Besonders wichtig waren dabei die Überweisungsscheine der niedergelassenen Gynäkologen, die Briefe der Pränatalmediziner und die Echokardiographiebefunde der Kinderkardiologen des UHZ. Als Eingabepattform diente eine Arbeitsmappe von Microsoft Excel (Version 14.0.0).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics (Version 19 + 22) auf Microsoft Windows durchgeführt.⁴ Die deskriptive Analyse erfolgte sowohl mit Hilfe von IBM SPSS Statistics als auch mit Microsoft Excel (Version 14.3.6). Anhand von Kreuztabellen wurden Sensitivität, Spezifität und Prävalenz ermittelt. Um die Diagnosesicherheit der pränatalen Diagnostik abzuschätzen, wurde für jede Diagnosegruppe ein logistisches Regressionsmodell berechnet und ausgewertet, das für die Variablen Untersucher, Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, GA und maternales Alter adjustiert wurde. Für diese Modelle wurde jeweils eine Backward-Elimination durchgeführt. Bei der Signifikanz-Testung wurde ein p-Wert < 0,05 als signifikant eingestuft. Fehlende Daten gingen nicht mit in die Auswertung ein.

2.6 Gerätetypen

Alle in dieser Arbeit aufgeführten Untersuchungen wurden mit modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten entsprechend den Empfehlungen der DGGG durchgeführt. Die Gynäkologen des UKE untersuchten mit Hilfe eines GE Voluson E8 Expert von der Firma GE Ultraschall KG Deutschland GmbH & Co. Die Kinderkardiologie des UHZ verwendete das Vivid 7 / Vivid 7 PRO von der Firma GE Ultraschall KG Deutschland GmbH & Co.

⁴ mit Hilfe einer ausführlichen Beratung von Frau Sehner, einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin am Institut für Biometrie am UKE

Ergebnisse

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

3.1.1 Epidemiologische Daten

Im betrachteten Zeitraum vom 01.01.2006 bis einschließlich 30.04.2011 wurde im Universitären Herzzentrum (UHZ) bei 187 Schwangeren mit dem Verdacht auf einen kongenitalen Herzfehler eine detaillierte fetale Echokardiographie durchgeführt. Diese konnten aufgrund der Erfüllung aller Kriterien in diese Studie mit aufgenommen werden.

Die Säuglingsgruppe bestand aus 88 Mädchen (47,1 %) und 96 Jungen (51,3 %), drei Angaben fehlten (3 %). Insgesamt konnten bei den 187 Patienten postnatal 84 unterschiedliche Diagnosen eines AHF nach den AEPC-Kriterien festgelegt werden. Wie in Abbildung 2 gezeigt, betrug das mediane GA bei Geburt 38 SSW (Spannweite: 18 - 42 SSW). Die Beendigung der Schwangerschaft in SSW 18 ist durch einen Spätabort⁵ zu erklären. Das maternale Alter bei Geburt lag zwischen 18 und 42 Jahren. Von 187 Schwangeren hatten 183 (98,4 %) eine Lebendgeburt. Insgesamt wurden zwei Feten abgetrieben (1,1 %) und es gab eine Totgeburt (0,5 %). Sowohl bei den Abtreibungen als auch bei den Totgeburten lag ein komplexer Herzfehler vor.

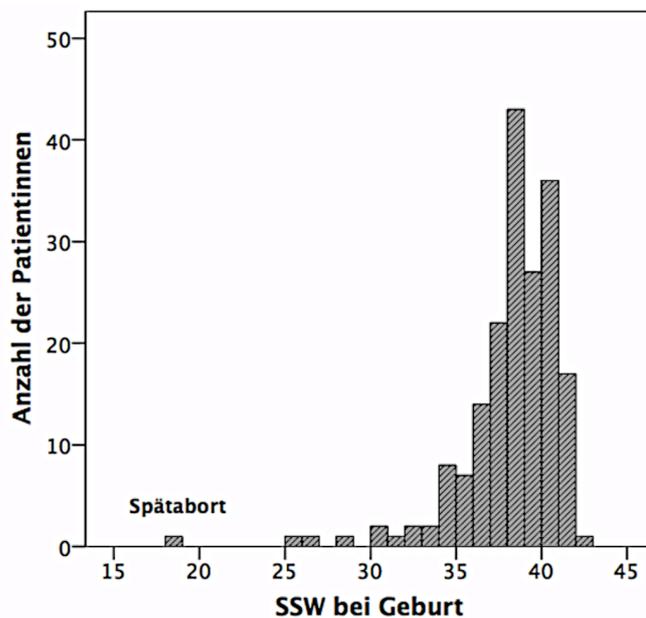


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der SSW bei Geburt (n = 187), SSW 18 = Spätabort

⁵ Spätabort = Geburt innerhalb der 13.-24. SSW

3.1.2 Einweiserindikationen

Es waren insgesamt 26 unabhängige Gynäkologen, die die 187 Patienten an die Kinderkardiologen des UHZ überwiesen. Die Einweiser stellten verschiedene Indikationen für eine Überweisung zum Kinderkardiologen. Den größten Anteil bildete der Verdacht auf Strukturanomalien mit 173 (92,5 %) Fällen, gefolgt von fetalen Arrhythmien (n = 3; 1,6 %), einer positiven Familienanamnese (erster Verwandtschaftsgrad) mit fünf (2,7 %), der Follow-up-Untersuchung mit vier (2,2 %) und der maternalen Indikation mit zwei (1,1 %) Fällen, wenn also ein maternaler AHF vorlag (siehe Anhang, Tabelle 11).

3.1.3 Untersuchungszeitpunkte

Abbildung 3 zeigt, wieviele der Patientinnen in den entsprechenden SSW beim jeweiligen Diagnostiker für eine ausführliche fetale Echokardiographie waren. Insgesamt verteilen sich die Untersuchungszeitpunkte auf die gesamte fortgeschrittene Schwangerschaft. Mit Hilfe der eingezeichneten, schwarzen Linien ist die zeitliche Achse in Trimenen eingeteilt: 1. Trimenon (SSW 1 - 12 = 1. - 84.Tag), 2. Trimenon (SSW 13 - 28 = 85. - 196. Tag), 3. Trimenon (SSW 29 - 40 = 197. - 280. Tag). Es zeigte sich, dass die Gynäkologen vermehrt im 2. Trimenon untersuchten, während die Kinderkardiologen die Schwangeren häufiger im 3. Trimenon echokardiographierten. Im ersten Trimenon wurde bei keiner Patientin eine fetale Echokardiographie durchgeführt.

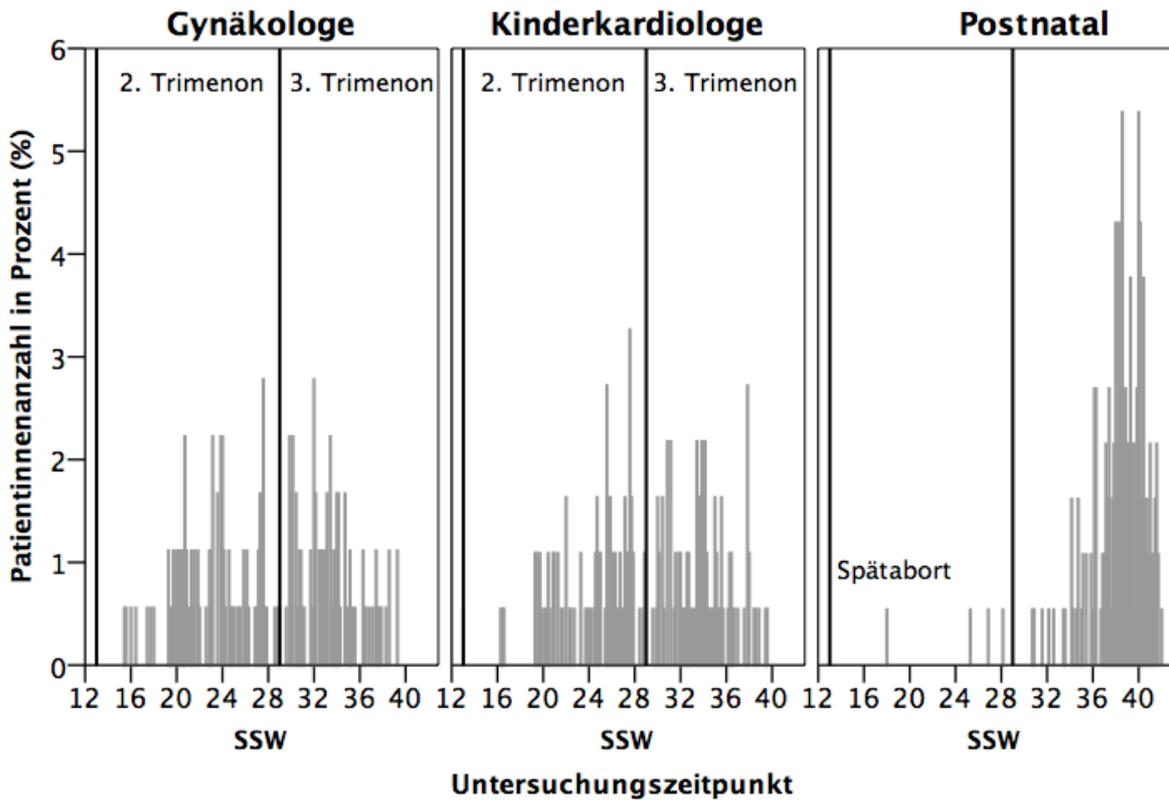


Abbildung 3: Vergleichende Häufigkeitsverteilung zu allen drei Untersuchungszeitpunkten nach SSW. Die eingezeichneten schwarzen Linien unterteilen die zeitliche Achse in Trimenen

In den beiden nachfolgenden Diagrammen ist das GA bei der pränatalen Untersuchung durch die Gynäkologen und Kinderkardiologen dargestellt, wobei ein besonderes Augenmerk auf den Untersuchungszeitpunkt zwischen SSW 20 und 22 gelegt wird (nähere Erläuterungen siehe Kapitel 1.3.4). Dies soll mit Hilfe der eingezeichneten Linien jeweils zum Anfang und Ende dieses Zeitraumes veranschaulicht werden. Insgesamt erschienen bei den Gynäkologen 13,4 % ($n = 25$) der Schwangeren zwischen SSW 20 und 22 zur fetalen Echokardiographie und 8,6 % ($n = 16$) bei den Kinderkardiologen (gesamter \emptyset : 11 %). Das mittlere GA bei der Überweisung zum Kinderkardiologen betrug 29 SSW.

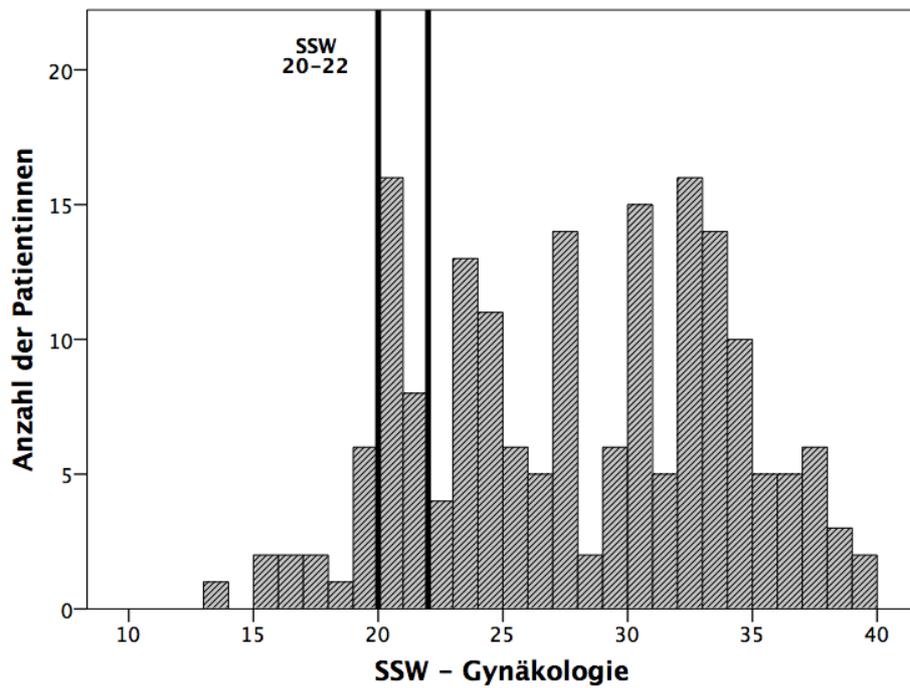


Abbildung 4: Gestationsalter bei der pränatalen Untersuchung beim Gynäkologen. Markierung des Untersuchungszeitpunktes zwischen SSW 20 und 22 (n = 187)

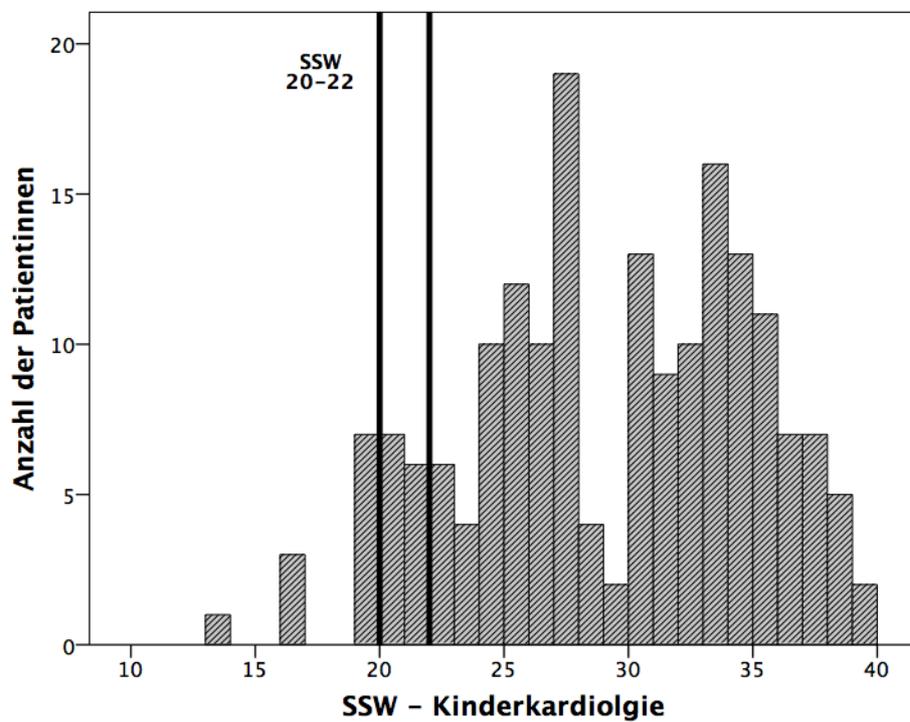


Abbildung 5: Gestationsalter bei der pränatalen Untersuchung beim Kinderkardiologen. Markierung des Untersuchungszeitpunktes zwischen SSW 20 und 22 (n = 187)

3.1.4 Geburtszeitpunkt

Wird der Säugling vor Vollendung der 37. SSW geboren, so spricht man von einer Frühgeburt. Dies trifft für 62 Patienten zu (33,2 %). 124 (66,3 %) hingegen waren reif geboren. Nach der vollendeten 41. SSW war eines der Kinder (0,5 %) auf die Welt gekommen und galt somit als übertragen (siehe Anhang, Tabelle 10).

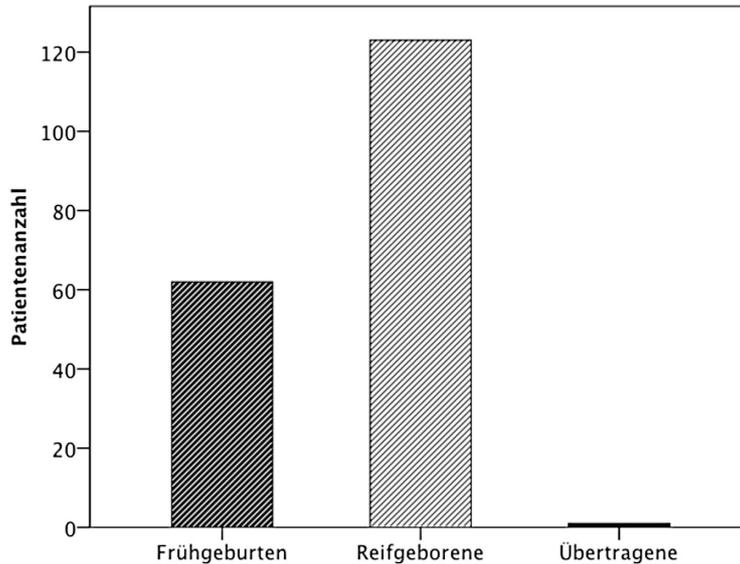


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von Frühgeborenen, Reifgeborenen und Übertragenen (n = 187)

3.1.5 Detektionsrate der fetalen Echokardiographie

In diesem Kapitel wird die Diagnosesicherheit der jeweiligen Untersucher im Bezug auf den Untersuchungszeitpunkt dargestellt und miteinander verglichen. Es resultieren die Detektionsraten, eingeteilt in richtig negativ, falsch positiv, falsch negativ und richtig positiv. Richtig negativ steht dafür, dass die Patienten tatsächlich keinen AHF hatten, passend zum kardialen Normalbefund der Untersucher (Spezifität). Falsch positiv bedeutet, dass die Untersucher einen AHF vermuteten, jedoch postnatal keiner vorlag. Falsch negativ gelten all diejenigen Verdachtsdiagnosen, bei denen trotz pränatalem Ausschluss postnatal ein AHF diagnostiziert werden konnte. Richtig positiv wird die korrekte Verdachtsdiagnose bezeichnet, d.h. die, die postnatal bestätigt wurde (Sensitivität). Da es sich teilweise um sehr kleine Fallzahlen handelt, legen die vorliegenden Zahlen zwar einen Unterschied nahe, müssen jedoch im Einzelfall erneut statistisch geprüft werden.

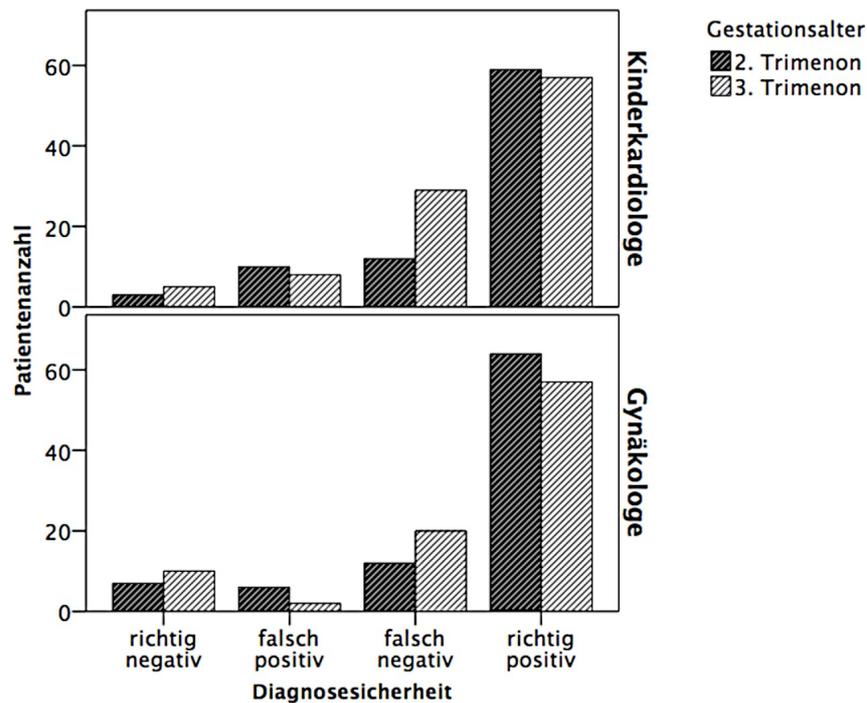


Abbildung 7: Darstellung der Diagnosesicherheit von AHF durch die Gynäkologen und Kinderkardiologen in Abhängigkeit vom Gestationsalter / Untersuchungszeitpunkt (n = 187)

91 (50,6 %) der werdenden Mütter waren bei der gynäkologischen Untersuchung im 2. Trimenon. Bei 64 (84,2 %) von ihnen wurde der AHF zu diesem Zeitpunkt richtig positiv diagnostiziert, d.h. die Neugeborenen waren tatsächlich an einem AHF erkrankt. Zwölf (15,8 %) AHF wurden nicht erkannt und waren somit falsch negativ. 89 (49,4 %) der Schwangeren waren im 3. Trimenon. Hier wurde bei 57 (74,0 %) Fällen die Verdachtsdiagnose als richtig positiv bestätigt, wohingegen 20 (26,0 %) AHF der kranken Feten nicht erkannt wurden, also falsch negativ galten. Insgesamt konnte im 2. Trimenon bei 7 von 13 (53,8 %) Kindern ein AHF pränatal ausgeschlossen werden (richtig negativ) und bei 6 (46,2 %) lag trotz pränataler Verdachtsdiagnose postnatal kein AHF vor (falsch positiv). Im 3. Trimenon waren es 10 von 13 (83,3 %) richtig negative und 2 (16,7 %) falsch positive pränatale Diagnosen bei den Gynäkologen.

Die Kinderkardiologen sahen 85 (46,2 %) Patientinnen im 2. Trimenon und 99 (53,8 %) im 3. Trimenon. Insgesamt konnten sie in beiden Trimenen in etwa gleichviele Patienten richtig positiv diagnostizieren. Im 2. Trimenon wurde bei 59 Feten (83,1 %) richtig positiv diagnostiziert. Zwölf (16,9 %) wurden falsch negativ gewertet. Im 3. Trimenon zeigten sich 57 (66,3 %) der Fälle als richtig positiv, allerdings 29 (33,7 %) als falsch negativ, d.h. ein Drittel der tatsächlich vorhandenen AHF wurden nicht erkannt. Fünf (38,5 %) Fälle waren richtig negativ erkannt worden, womit AHF ausgeschlossen waren. Im 2. Trimenon lagen 3 von 13 (23,1 %) richtige Ausschlussdiagnosen vor (richtig negativ) und bei 10 (76,9 %) der Kinder war trotz des Verdachtes postnatal kein AHF zu finden (falsch positiv) während

im 3. Trimenon 5 von 13 (38,5 %) der Diagnosen als richtig negativ und 8 (61,5 %) als falsch positiv gewertet wurden.

Zusammenfassend zeigte sich, dass im 3. Trimenon insgesamt mehr AHF nicht erkannt wurden und somit falsch negativ gewertet wurden als im 2. Trimenon (Gynäkologe: n = 20; 26 % vs. n = 12; 15,8 %, siehe Anhang, Tabelle 12; Kinderkardiologe: n = 29; 33,7 % vs. n = 12; 16,9 %, siehe Anhang, Tabelle 13). Zu früheren Untersuchungszeitpunkten, also im 2. Trimenon, wurden mehr AHF richtig positiv diagnostiziert (Gynäkologe: n = 64, 84,2 % vs. n = 57, 74 %, siehe Anhang, Tabelle 12; Kinderkardiologe: n = 59; 83,1 % vs. n = 57; 66,3 %, siehe Anhang, Tabelle 14). Somit sagten Gynäkologen und Kinderkardiologen im 3. Trimenon dieselbe Anzahl vermuteter AHF voraus.

3.2 Diagnosegruppe 1 - PAN

Bei der ersten Diagnosegruppe, die an die große PAN-Studie von Schwedler et al. (2011) angelehnt ist, wurden die folgenden Ergebnisse erzielt: Mittelschwere AHF kamen mit 68 % (n = 122) am häufigsten vor, gefolgt von leichten AHF mit 12,9 % (n = 23). Schwere AHF waren selten und traten in nur 9 Fällen (5,1 %) auf. Insgesamt wurde bei 24 Kindern (13,5 %) postnatal gar kein AHF festgestellt.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der PAN-Klassifikation

| PAN-Gruppen | Klassifikation | Anzahl | (%) |
|-------------|---|--------|---------|
| 0 | Normalbefund, kein Herzfehler | 24 | 13,5 % |
| 1 | Leicht: VSD (klein, muskulär), ASD (alle Typen), PDA, PS, u.a. | 23 | 12,9 % |
| 2 | Mittelschwer: VSD (alle anderen), AVSD, AS, CoA, PAPVC, u.a. | 122 | 68,5 % |
| 3 | Schwer: UVH (alle Typen), TOF, PA / VSD, PA / IVS, DORV, D-TGA, L-TGA, TAC, IAA, TAPVC, Ebsteinanomalie, u.a. | 9 | 5,1 % |
| Gesamt | Fehlend: 10 (5,3 %) | 187 | (100 %) |

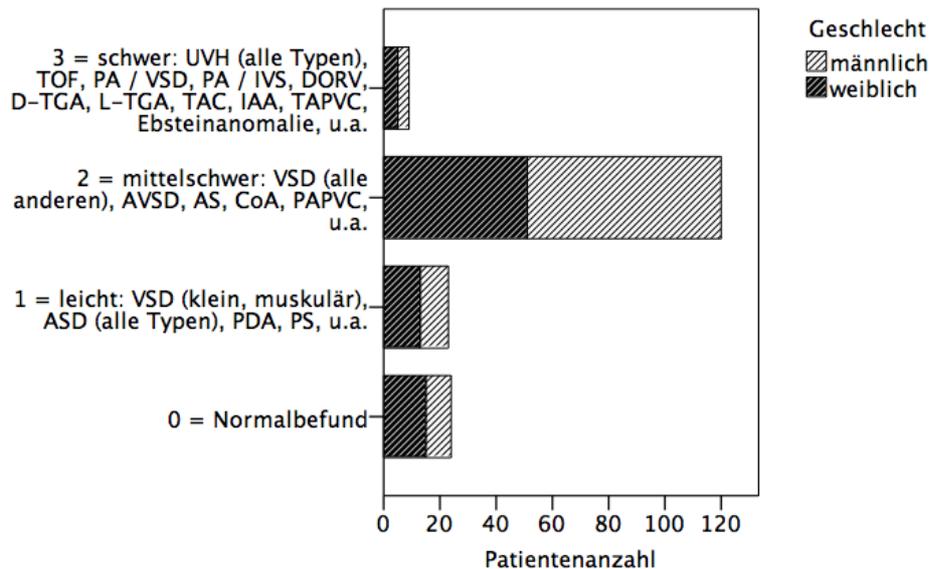


Abbildung 8: Balkendiagramm mit postnataler Häufigkeitsverteilung von PAN 0-3 in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung

3.2.1 PAN 1 - leichte AHF

Eine Diagnose der Gruppe PAN 1 wurde postnatal bei 23 (12,9 %) Säuglingen diagnostiziert und bildet somit die zweitgrößte Gruppe. Die Gynäkologen diagnostizierten bei elf der Kinder korrekterweise PAN 1. Fünf AHF konnten jedoch postnatal nicht nachgewiesen werden. Bei den Kinderkardiologen stimmte die PAN-1-Diagnose bei sechs Patienten, jedoch waren bei acht Feten die Ergebnisse falsch positiv ausgefallen.

Wird von den Gynäkologen und den Kinderkardiologen pränatal PAN 1 diagnostiziert, so lagen sie bei sechs Fällen richtig (66,7 %). Falsch lagen sie bei drei der Patienten. Wenn beide Untersucher keinen AHF aus PAN 1 vermuteten, so war dies bei 93,2 % (n = 137) korrekt. Dabei wurden zehn nicht erkannt. Wenn die Gynäkologen keine PAN-1-Diagnose stellten, so entsprach das den Befunden der Kinderkardiologen (siehe Anhang, Tabelle 26).

Stellten beide Untersucher eine PAN-1-Verdachtsdiagnose, so bestand insgesamt ein 13,8-fach (95 %-KI: 5,08 ; 37,66) erhöhtes Risiko, dass das Kind postnatal tatsächlich an einem AHF dieser Gruppe erkrankt war. Alle weiteren Regressionen konnten nicht signifikant nachgewiesen werden.

Der positiv prädiktive Wert (engl. *PPV = positive predictive value*) betrug 66,7 % und besagt, dass die als krank diagnostizierten Neugeborenen in 66,7 % tatsächlich an einem AHF erkrankt waren. Der negativ prädiktive Wert (engl. *NPV = negative predictive value*) lag bei 93,2 % und beschreibt im Umkehrschluss, dass als gesund diagnostizierte Patienten in 93,2 % tatsächlich ohne AHF geboren wurden.

3.2.2 PAN 2 - mittelschwere AHF

Mit 122 (68,5 %) Patientinnen bildet PAN 2 die größte Gruppe. Die Gynäkologen lagen bei 102 der Fälle richtig. Bei 19 vermuteten AHF lag jedoch postnatal keiner dieser Gruppe vor. Bei den Kinderkardiologen trafen 106 positiv diagnostizierte Fälle zu, wobei 14 falsch positiv waren.

Kategorisierten beide Untersucher pränatal PAN 2, so war dies in 90,3 % (n = 102) der Fälle korrekt. Bei elf der vermuteten PAN-2-Diagnosen traf dies jedoch nicht zu. Wenn weder der eine noch der andere Untersucher pränatal PAN 2 diagnostizierten, so lagen sie dabei in 96,7 % (n = 29) der Fälle richtig, konnten jedoch einen AHF dieser Gruppe nicht erkennen. Stellten die Gynäkologen keine PAN-2-Diagnose, so konnten die Kinderkardiologen pränatal vier weitere AHF ausfindig machen, die postnatal bestätigt wurden (siehe Anhang, Tabelle 27).

Die Wahrscheinlichkeit erhöhte sich somit 30,29-fach (95 %-KI: 14,43 ; 63,61), dass postnatal tatsächlich ein AHF dieser Gruppe vorlag, wenn beide Untersucher eine PAN-2-Verdachtsdiagnose stellten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass beim Vergleich der Diagnosesicherheit der beiden Untersucher ein signifikanter Unterschied vorlag. Untersuchte der Kinderkardiologe, so lag das Risiko für den Patienten 1,6-fach (95 %-KI: 1,13 ; 2,45) höher postnatal tatsächlich einen AHF aus PAN 2 diagnostiziert zu bekommen, als wenn ein Gynäkologe diese Diagnose gestellt hätte. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV lag bei 90,3 %, der NPV bei 96,7 %.

3.2.3 PAN 3 - schwere AHF

Die Ergebnisse dieser Gruppe bleiben hypothetisch, da sie durch die kleine Fallzahl vom Zufall nicht unterschieden werden können.

Bei der dritten und kleinsten Gruppe (n = 9; 5,1 %) konnten die Gynäkologen pränatal sechs Diagnosen aus der PAN-3-Gruppe richtig stellen. Zwei Kinder waren falsch positiv gewesen. Die Kinderkardiologen fanden fünf richtige Diagnosen aus PAN 3, wobei ein Fall falsch positiv zu werten war.

Wenn beide Untersucher den Verdacht auf PAN 3 hatten, so traf dies bei fünf von sechs Fällen zu (83,3 %). Vermuteten beide Untersucher keinen AHF aus PAN 3, so lagen sie damit in 98,8 % der Fälle richtig (n = 158). Dabei wurden zwei AHF übersehen (siehe Anhang, Tabelle 28).

Diagnostizierten beide Untersucher pränatal PAN 3, so resultierte ein 190,06-fach (95 %-KI: 27,29 ; 1323,78) erhöhtes Risiko, tatsächlich postnatal einen AHF dieser Gruppe zu entdecken. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV lag bei 83,3 %, der NPV bei 98,8 %.

3.2.4 PAN-Gruppen im Vergleich

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse der PAN-Gruppen miteinander, so zeigt sich, dass die Gynäkologen bei den leichten (PAN 1; n = 11 vs. n = 6) und schweren AHF (PAN 3; n = 6 vs. n = 5) häufiger pränatal richtig lagen. Die Verdachtsdiagnosen der Kinderkardiologen stimmten bei der größten Gruppe, den mittelschweren AHF (PAN 2; n = 106 vs. n = 102), häufiger mit der postnatalen Diagnose überein. Den Vergleich zeigt Abbildung 9:

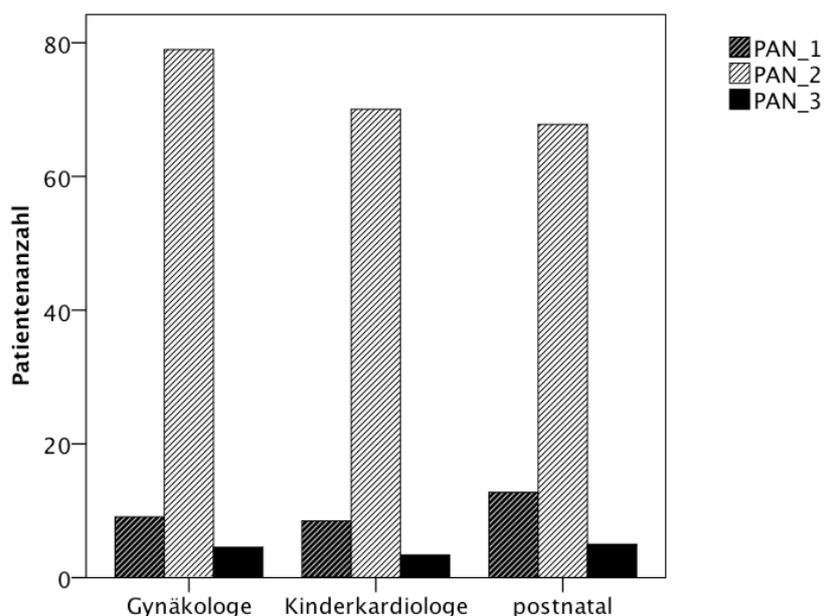


Abbildung 9: Balkendiagramm der PAN-Diagnosegruppen 1-3 nach Diagnosehäufigkeit in Prozent zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten prä- und postnatal

In der nachfolgenden Tabelle 4 und in Abbildung 10 sind die Sensitivität, Spezifität und Prävalenz der Untersucher im Vergleich der PAN-Gruppen 1-3 aufgeführt.

Die Sensitivität der Gynäkologen ist im Vergleich zu der der Kinderkardiologen in allen drei Gruppen größer (PAN 1, leichte AHF, \emptyset 52,4 % vs. \emptyset 28,6 %; PAN 2, mittelschwere AHF, \emptyset 95,7 % vs. \emptyset 90,6 %; PAN 3, schwere AHF, \emptyset 75,0 % vs. \emptyset 62,5 %). Die gemeinsame Sensitivität war bei PAN 2 mit 87,2 % am höchsten, gefolgt von PAN 3 mit 62,5 % und PAN 1 mit 28,6 %.

Bezüglich der Spezifität schneidet der Gynäkologe bei PAN 1 (\emptyset 96,6 % vs. \emptyset 94,6 %), also den leichten AHF, besser ab, wohingegen der Kinderkardiologe bei den mittelschweren (PAN 2, \emptyset 72,6 % vs. \emptyset 62,8 %) und schweren (PAN 3, \emptyset 99,4 % vs. \emptyset 98,8 %) spezifischer ist. Die gemeinsame Spezifität lag bei PAN 3 mit 98,8 % am höchsten, gefolgt von PAN 1 mit 93,2 % und schließlich PAN 2 mit 56,9 %.

Die höchste Prävalenz war bei PAN 2 mit 69,6 % zu verzeichnen, gefolgt von PAN 1 mit 12,5 % und PAN 3 mit 4,8 %.

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität und Prävalenz (in % + 95 %-KI) der beiden Untersucher im Vergleich (Gynäkologe, Kinderkardiologe, gemeinsame Diagnose) bei den PAN-Gruppen 1-3

| Untersucher | PAN | Sensitivität (95 %-KI) | Spezifität (95 %-KI) | Prävalenz (95 %-KI) |
|------------------|-----|------------------------|----------------------|---------------------|
| Gynäkologe | 1 | 52,4 (29,8- 74,3) | 96,6 (92,2 - 98,9) | 12,5 (7,9 -18,5) |
| Kinderkardiologe | 1 | 28,6 (11,3-52,2) | 94,6 (89,6- 97,6) | 12,5 (7,9 -18,5) |
| Gemeinsam | 1 | 28,6 (11,3- 52,2) | 93,2 (87,8- 96,7) | 12,5 (7,9 -18,5) |
| Gynäkologe | 2 | 95,7 (90,3-98,6) | 62,8 (48,1-75,9) | 69,6 (62,1- 76,5) |
| Kinderkardiologe | 2 | 90,6 (83,8-95,2) | 72,6 (58,3-84,1) | 69,6 (62,1- 76,5) |
| Gemeinsam | 2 | 87,2 (79,7-92,6) | 56,9 (42,3-70,7) | 69,6 (62,1- 76,5) |
| Gynäkologe | 3 | 75,0 (34,9-96,8) | 98,8 (95,6-99,9) | 4,8 (2,1- 9,2) |
| Kinderkardiologe | 3 | 62,5 (24,5-91,5) | 99,4 (96,6-99,9) | 4,8 (2,1- 9,2) |
| Gemeinsam | 3 | 62,5 (24,5-91,5) | 98,8 (95,6-99,9) | 4,8 (2,1- 9,2) |

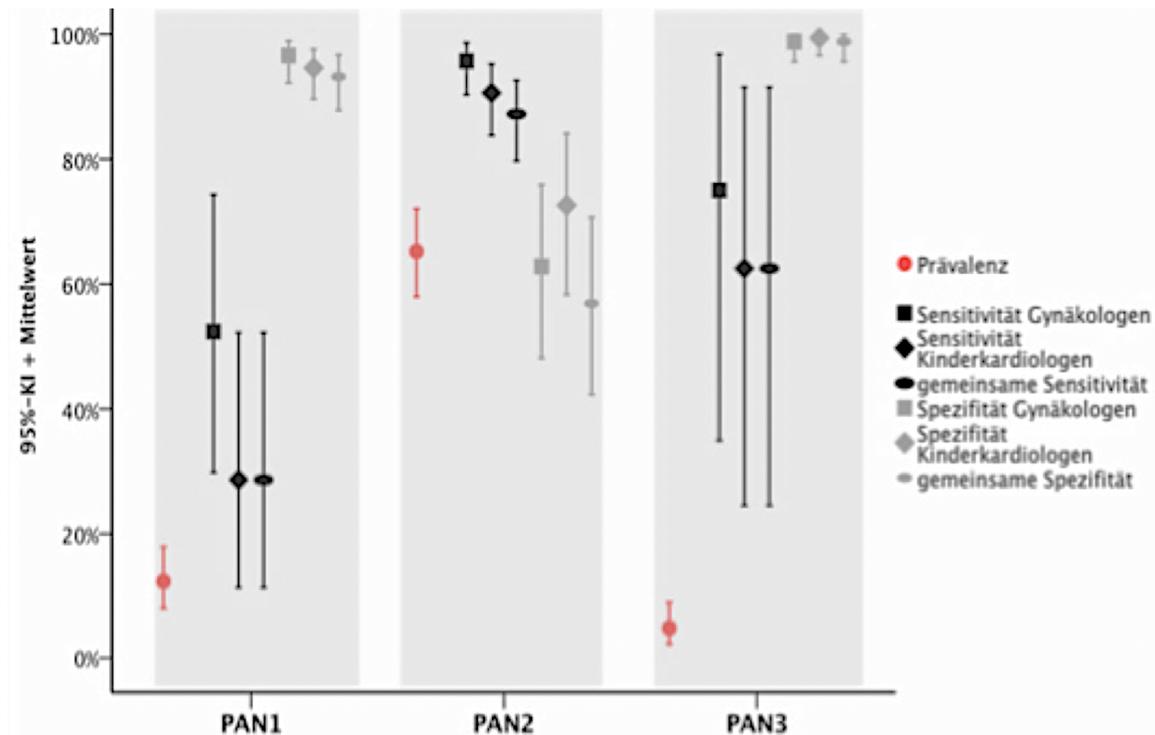


Abbildung 10: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten von Gynäkologen, Kinderkardiologen und gemeinsame Ergebnisse zu den jeweiligen Diagnosegruppen nach der PAN-Klassifikation

3.3 Diagnosegruppe 2 – EPCC

Aufgrund der Gruppengröße können im Folgenden nur die EPCC-Gruppen 1, 2, 5, 6 und 7 (*kursiv*) näher beleuchtet werden, da die anderen Gruppen 3, 4 und 8 zu klein sind, um die Ergebnisse vom Zufall unterscheiden zu können. Für die Diagnosegruppe 2 konnten keine signifikanten Regressionen nachgewiesen werden.

Für den Überblick sind in Tabelle 5 und Abbildung 11 die Erläuterungen für die einzelnen EPCC-Gruppen 0 - 8 postnatal dargestellt. Zu den vier größten Gruppen gehören *Anomalien der Ventrikel und des Ventrikelseptums* (n = 51; 28,7 %), *abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente* (n = 34; 19,1 %), *Normalbefunde* (n = 23; 12,9 %), gefolgt von den *Anomalien der AV-Klappen und der AV-Septumdefekte* (n = 28; 15,7 %).

Tabelle 5: Häufigkeitstabelle der EPCC-Gruppen postnatal, (*kursiv: genauer ausgewertet*)

| EPCC-Gruppen | Klassifikation EPCC | Anzahl | (%) |
|--------------|---|-----------|---------------|
| 0 | Normalbefund | 23 | 12,9 % |
| 1 | <i>Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente</i> | 34 | 19,1 % |
| 2 | <i>FalLOT'sche Tetralogie und Varianten</i> | 17 | 9,6 % |
| 3 | Anomalien der großen Venen | 1 | 1,1 % |
| 4 | Anomalien der Vorhöfe und des Vorhofseptums | 3 | 1,7 % |
| 5 | <i>Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte</i> | 28 | 15,7 % |
| 6 | <i>Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums</i> | 51 | 28,7 % |
| 7 | <i>Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien</i> | 19 | 10,1 % |
| 8 | Herztumor, überreitende Aorta, Heterotaxie | 2 | 1,1 % |
| SUMME | Fehlend: 10 (5,3 %) | 187 | 100 % |

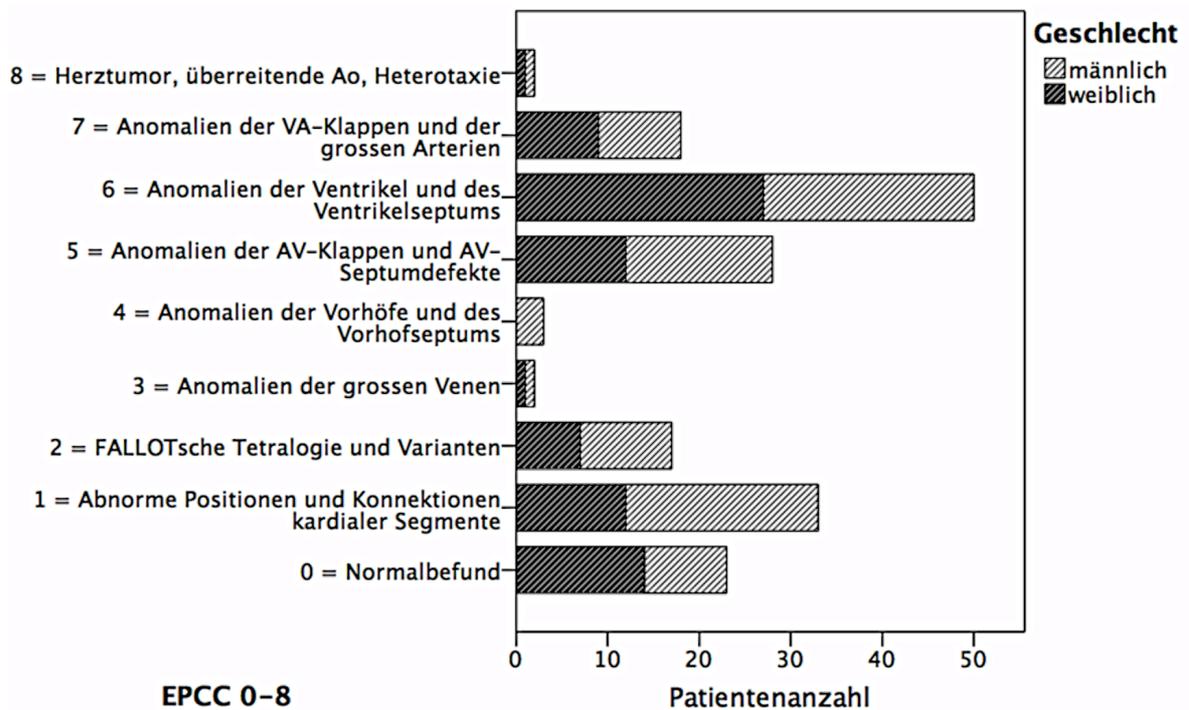


Abbildung 11: Balkendiagramm mit der postnatalen Häufigkeitsverteilung von EPCC 0-8 in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung

3.3.1 EPCC 1 - Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente

EPCC 1 bildet die zweitgrößte Gruppe und wurde bei 23 (34 %) Säuglingen postnatal ermittelt. Die Gynäkologen lagen bei 20 Fällen richtig mit ihrer EPCC-1-Verdachtsdiagnose. Die Kinderkardiologen wurden bei 18 bestätigt. 13 AHF wurden dabei von den Gynäkologen, 15 von den Kinderkardiologen falsch positiv gewertet.

Diagnostizierten sowohl der Gynäkologe als auch der Kinderkardiologe EPCC 1, so lagen beide in 85,7 % (n = 18) der Fälle bezüglich ihrer AEPC-Diagnose richtig, wobei sich ihre Vermutung bei drei Patienten postnatal nicht bestätigte. Zwei Fälle wurden sowohl vom Gynäkologen als auch vom Kinderkardiologen falsch positiv bewertet. Wenn weder der Gynäkologe noch der Kinderkardiologe EPCC 1 pränatal diagnostizierte, so lagen sie in 90,9 % (n = 130) damit richtig und es lag kein AHF dieser Gruppe vor. Dabei wurden jeweils 13 AHF nicht gesehen. Zwei AHF aus EPCC 1, die der Kinderkardiologe nicht erkannte, waren vom Gynäkologen richtig diagnostiziert worden (siehe Anhang, Tabelle 17).

Es resultierte eine 35,27-fache Risikoerhöhung (*Odds Ratio* = *OR*) tatsächlich an einem AHF der Gruppe EPCC 1 erkrankt zu sein (95 %-KI: 11,92-104,32), wenn beide Untersucher pränatal eine der EPCC-1-Diagnosen vermuteten. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV betrug 85,7 %, der NPV 90,9 %.

3.3.2 EPCC 2 - Fallot'sche Tetralogie und Varianten

17 (9,6 %) Kinder wurden in die Gruppe EPCC 2 eingestuft. Die Gynäkologen lagen bei dieser Gruppe in 15 Fällen richtig, wobei zwei AHF postnatal nicht bestätigt wurden. Die EPCC-2-Diagnosen der Kinderkardiologen stimmten bei 17 Kindern. Es wurde keine Verdachtsdiagnose falsch positiv gewertet.

Wurde pränatal von beiden Untersuchern ein AHF der Gruppe EPCC 2 festgestellt, so lagen sie in 83,3 % (n = 15) richtig. Drei Fälle waren dabei falsch positiv. Wurde ein AHF aus EPCC 2 von beiden Untersuchern ausgeschlossen, so traf dies in 98,0 % (n = 147) der Fälle (n = 153) zu. Bei AHF aus EPCC 2, die die Gynäkologen nicht sahen, erkannten die Kinderkardiologen bei ihrer pränatalen Untersuchung zwei zusätzliche Fälle korrekt (siehe Anhang, Tabelle 18).

Diagnostizierten also beide Untersucher pränatal einen AHF aus EPCC 2, so resultierte eine 506,33-fach (*OR*; 95 %-KI: 99,82 ; 2568,30) erhöhte Wahrscheinlichkeit postnatal

tatsächlich einen AHF dieser Gruppe zu finden. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV lag bei 83,3 %, der NPV bei 100 %.

3.3.3 EPCC 5 - Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte

Zur drittgrößten Gruppe EPCC 5 gehörten 28 (15,5 %) Kinder dieser Studie. Hier diagnostizierten die Gynäkologen bei 19 Patienten richtig, die Kinderkardiologen bei 18. Zehn AHF dieser Gruppe wurden von den Gynäkologen postnatal nicht bestätigt. Acht Verdachtsdiagnosen waren von den Kinderkardiologen falsch positiv.

Diagnostizierten beide Untersucher pränatal EPCC 5, so lagen sie in 77,3 % der Fälle (n = 17) richtig. Fünf wurden dabei falsch positiv gewertet. Wenn keiner der beiden Untersucher einen AHF aus EPCC 5 diagnostizierte, so lagen sie in 94,9 % (n = 130) der Fälle richtig. Bei sieben Patienten lag postnatal doch ein AHF dieser Gruppe vor. Diagnostizierten die Gynäkologen keinen AHF aus EPCC 5, so erkannten die Kinderkardiologen zusätzlich einen AHF aus dieser Gruppe zusätzlich korrekt (siehe Anhang, Tabelle 21).

Hatten beide Untersucher den Verdacht auf einen AHF aus EPCC 5, so ergab dies eine 29,3-fache Risikoerhöhung (95 %-KI: 11,40 ; 75,51), dass Patienten dieser Gruppe tatsächlich mit einem dieser AHF geboren wurden. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV liegt bei 77,3 % , der NPV bei 94,9 %.

3.3.4 EPCC 6 - Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums

EPCC 6 bildet mit 51 (28,7 %) Patienten die größte Gruppe. Die Gynäkologen stellten bei 36 Feten eine korrekte AEPC-Diagnose aus EPCC 6. 20 Fälle wurden insgesamt falsch positiv gewertet. Die Kinderkardiologen lagen bei 29 Patienten mit ihrer pränatalen Einschätzung richtig. Hier waren 18 Fälle postnatal nicht dieser Gruppe zugehörig.

Sagten beiden Untersucher pränatal einen AHF der EPCC 6 voraus, so lagen sie in 67,5 % (n = 27) der Fälle richtig. Dies traf bei 13 Patienten nicht zu. Wenn von beiden ein AHF dieser Gruppe ausgeschlossen wurde, so stimmte dies in 90,7 % (n = 97) der Fälle. Zehn Fälle wurden übersehen. Hatte der Gynäkologe keinen AHF aus EPCC 6 diagnostiziert, so erkannte der Kinderkardiologe zwei weitere Fälle korrekt. Neun Fälle schätzte der

Kinderkardiologe anders ein, obwohl der Gynäkologe einen AHF aus EPCC 6 richtig vorhergesagt hatte (siehe Anhang, Tabelle 22).

Es resultierte insgesamt ein 11,6-fach (95 %-KI: 5,89; 22,742) höheres Risiko, postnatal tatsächlich an einem AHF dieser Gruppe erkrankt zu sein, wenn dies beide Untersucher vorhersagten. Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV betrug 67,5 % , der NPV bei 90,7 %.

3.3.5 EPCC 7 - Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien

Zur Gruppe der EPCC 7 zählten 19 (10,1 %) Patienten. Bei elf Patienten stellten die Gynäkologen die richtige Diagnose, während sie zehn falsch positiv diagnostizierten. Die EPCC-7-Diagnosen der Kinderkardiologen waren bei elf Kindern korrekt. Bei neun Patienten traf dies nicht zu, da postnatal kein AHF dieser Gruppe festgestellt werden konnte.

Diagnostizierten beide Untersucher einen AHF aus EPCC 7, so traf dies postnatal bei 52,9 % (n = 9) zu. Insgesamt wurden dabei acht Fälle übersehen. Diagnostizierten weder die Gynäkologen noch die Kinderkardiologen einen AHF aus EPCC 7, so lagen sie in 96,6 % der Fälle damit richtig (n = 141). Fünf Fälle wurden hierbei nicht erkannt. Wenn die Gynäkologen keinen AHF dieser Gruppe diagnostizierten, so entdeckte der Kinderkardiologe noch zwei weitere. Ebenso diagnostizierte der Gynäkologe zwei Fälle korrekt zu dieser Gruppe zugehörig, obwohl der Kinderkardiologe diese nicht erkannte (siehe Anhang, Tabelle 23).

Wenn beide Untersucher einen AHF aus EPCC 7 vermuteten, so erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich postnatal an einem dieser AHF erkrankt zu sein, um den Faktor 25,1 (95 %-KI: 8,58 ; 73,55). Weitere Regressionen waren nicht signifikant.

Der PPV 52,9 %, NPV 96,6 %.

3.3.6 EPCC-Gruppen im Vergleich

Stellt man die einzelnen Ergebnisse der Gynäkologen und der Kinderkardiologen direkt mit dem Endergebnis postnatal gegenüber, so werden Unterschiede sichtbar. Bei den EPCC-Gruppen 1, 5 und 6 liegen die Gynäkologen häufiger richtig als die Kinderkardiologen. Diese Gruppen umfassen alle postnatal diagnostizierten AHF, die zu den *Anomalien der Positionen und Konnektionen kardialer Segmente* (EPCC 1; n = 20 vs. n = 18), *Anomalien der AV-Klappen und AVSD* (EPCC 5; n = 19 vs. n = 18) sowie zu denen der

Ventrikel und VSD (EPCC 6; n = 36 vs. n = 29) gehören. Die Kinderkardiologen haben bei den EPCC-Gruppen 2 und 7 häufiger Recht. Es handelt sich hierbei um *TOF und Varianten* (EPCC 2; n = 17 vs. n = 15) sowie *Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien* (EPCC 7; n = 7 vs. n = 7; weniger falsch positive Ergebnisse: n = 9 vs. n = 10). Abbildung 12 zeigt alle EPCC-Diagnosegruppen im Vergleich zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten beim Gynäkologen und Kinderkardiologen prä- sowie postnatal.

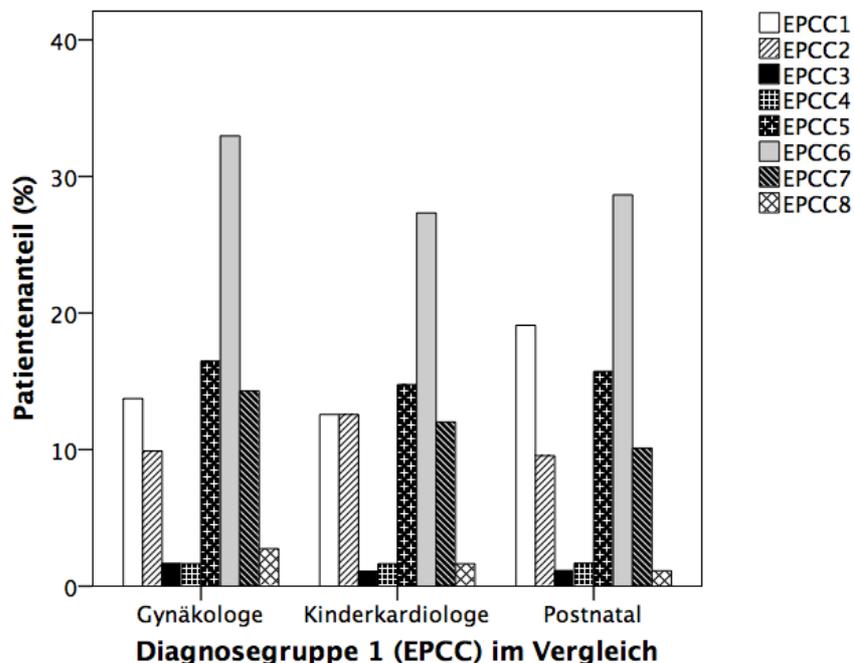


Abbildung 12: Balkendiagramm der EPCC-Diagnosegruppen 1-8 nach Diagnosehäufigkeit in Prozent zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten prä- und postnatal

Im Folgenden sind Sensitivität, Spezifität und Prävalenz der beiden Untersucher im Vergleich bezüglich der EPCC-Gruppen 1 - 8 dargestellt. Dabei bleibt zu beachten, dass die Ergebnisse der EPCC-Gruppen 3, 4 und 8 nicht zu verwerten waren, da die Ergebnisse aufgrund der kleinen Patientenzahlen vom Zufall nicht abzugrenzen sind.

Im Bezug auf die Sensitivität (siehe Tabelle 6 und Abbildung 13) unterscheiden sich die Untersucher v.a. bei den EPCC-Gruppe 1, 2 und 6, wobei die Sensitivität des Gynäkologen bei den EPCC-Gruppe 1 (\emptyset 60,6 % vs. \emptyset 54,6 %; *Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente*), 6 (\emptyset 75,0 % vs. \emptyset 60,4 %; *Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums*) und 5 (\emptyset 79,4 % vs. \emptyset 66,7 %; *Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte*) größer ist und bei der EPCC-Gruppe 2 (\emptyset 100 % vs. \emptyset 88,2 %; *Fallot'sche Tetralogie und Varianten*) die des Kinderkardiologen. Eine identische Sensitivität weisen die beiden Untersucher bei EPCC-Gruppe 7 (\emptyset 61,1 % vs. \emptyset 61,1 %; *Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien*) auf. Die gemeinsame Sensitivität lag bei EPCC 2 mit

88,2 % am höchsten, gefolgt von EPCC 5 mit 63,0 %, EPCC 6 mit 56,3 %, EPCC 1 mit 54,6 % und EPCC 7 mit 50,0 %.

Betrachtet man die Ergebnisse der Spezifität der beiden Untersucher, so zeigt sich, dass der Gynäkologe häufiger die AHF der EPCC-Gruppe 2 (\emptyset 98,0 % vs. \emptyset 96,1 %; *Fallot'sche Tetralogie und Varianten*) ausschließen kann, während der Kinderkardiologe bei den EPCC-Gruppen 5 (\emptyset 94,4 % vs. \emptyset 93,0 %; *Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte*), 6 (\emptyset 85,5 % vs. \emptyset 83,6 %; *Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums*), und 7 (\emptyset 94,1 % vs. \emptyset 93,4 %; *Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien*) mit dem Ausschluss der AHF häufiger richtig liegt. Bei EPCC 1 lagen die Spezifitäten mit 96,4 % bei beiden Untersuchern gleich hoch vor. Die gemeinsame Spezifität lag bei EPCC 1 am höchsten mit 94,9 %, gefolgt von EPCC 2 mit 96,1 %, EPCC 7 mit 92,8 %, EPCC 5 mit 90,9 % und EPCC 6 mit 79,5 % (siehe Tabelle 6 und Abbildung 13).

Die höchste Prävalenz lag bei EPCC 6 mit 28,2 % vor, gefolgt von EPCC 1 mit 19,4 %, EPCC 5 mit 15,9 %, EPCC 7 mit 10,6 % und EPCC 2 mit 10,0 %.

Tabelle 6: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten (in % + 95 %-KI) der beiden Untersucher im Vergleich (Gynäkologe, Kinderkardiologe, gemeinsame Diagnose) bei den EPCC-Gruppen 1, 2 und 5-7

| Untersucher | EPCC | Sensitivität (95 %-KI) | Spezifität (95 %-KI) | Prävalenz (95 %-KI) |
|------------------|------|------------------------|----------------------|---------------------|
| Gynäkologe | 1 | 60,6 (42,1-77,1) | 96,4 (91,7-98,8) | 19,4 (13,8-26,2) |
| Kinderkardiologe | 1 | 54,6 (36,4-71,9) | 96,4 (91,7-98,8) | 19,4 (13,8-26,2) |
| Gemeinsam | 1 | 54,6 (36,4-71,9) | 94,9 (89,8-97,9) | 19,4 (13,8-26,2) |
| Gynäkologe | 2 | 88,2 (63,6-98,4) | 98,0 (94,4-99,6) | 10,0 (5,9-15,5) |
| Kinderkardiologe | 2 | 100,0 (80,5-100,0) | 96,1 (91,7-98,6) | 10,0 (5,9-15,5) |
| Gemeinsam | 2 | 88,2 (63,6-98,4) | 96,1 (91,7-98,6) | 10,0 (5,9-15,5) |
| Gynäkologe | 5 | 79,4 (49,8-86,2) | 93,0 (87,5-96,6) | 15,9 (10,7-22,3) |
| Kinderkardiologe | 5 | 66,7 (46,0-83,5) | 94,4 (89,3-97,6) | 15,9 (10,7-22,3) |
| Gemeinsam | 5 | 63,0 (42,4-80,6) | 90,9 (85,0-95,1) | 15,9 (10,7-22,3) |
| Gynäkologe | 6 | 75,0 (60,4-86,4) | 83,6 (75,8-89,7) | 28,2 (21,6-35,6) |
| Kinderkardiologe | 6 | 60,4 (45,3-74,2) | 85,3 (77,7-91,0) | 28,2 (21,6-35,6) |
| Gemeinsam | 6 | 56,3 (41,2-70,5) | 79,5 (71,3-86,3) | 28,2 (21,6-35,6) |
| Gynäkologe | 7 | 61,1 (35,8-82,7) | 93,4 (88,2-96,8) | 10,6 (6,4-16,2) |
| Kinderkardiologe | 7 | 61,1 (35,8-82,7) | 94,1 (89,1-97,3) | 10,6 (6,4-16,2) |
| Gemeinsam | 7 | 50,0 (26,0-74,0) | 92,8 (87,4-96,3) | 10,6 (6,4-16,2) |

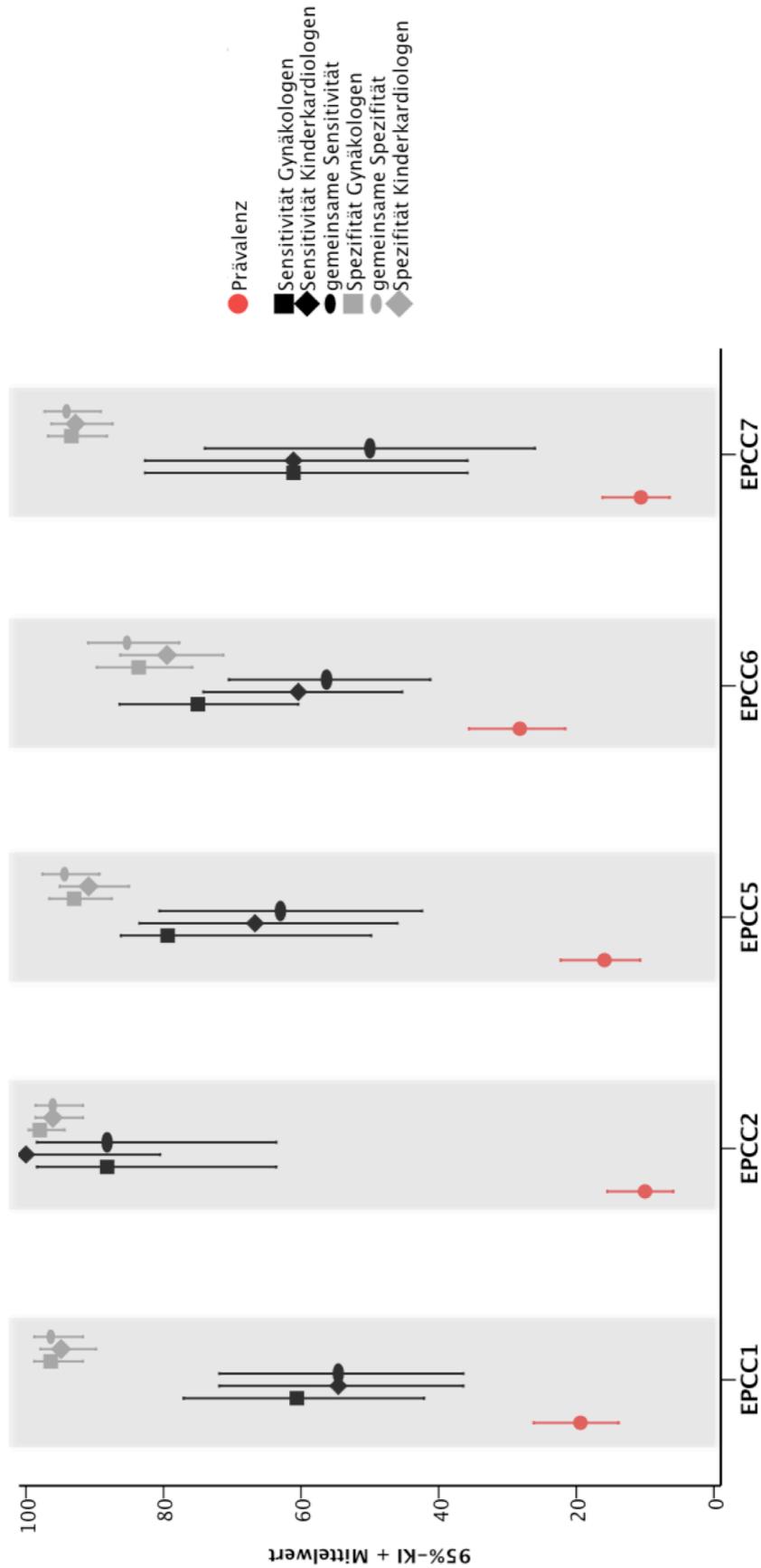


Abbildung 13: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten von Gynäkologen, Kinderkardiologen und gemeinsame Ergebnisse zu den jeweiligen Diagnosegruppen nach der EPCC-Klassifikation

3.4 Übersicht über alle Diagnosegruppen

Insgesamt zeigt die Auswertung beim Einschluss aller Daten des gesamten Patientenkollektivs einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der fetalen echokardiographischen Untersuchung und dem postnatalen Befund. Mittelschwere AHF bilden über alle Gruppen hinweg die Mehrheit. Es bleibt festzuhalten, dass die Wahrscheinlichkeit einer postnatalen AHF-Diagnose deutlich erhöht ist, wenn entweder der Gynäkologe oder der Kinderkardiologe pränatal einen AHF vermutet.

Fasst man die Diagnosegruppen (PAN 1 - 3; EPCC 1, 2, 5 - 7) zusammen, konnte bei den 187 Patienten insgesamt eine Sensitivität von 61,3 % (Gynäkologe: 73,43 %; Kinderkardiologe: 65,56 %) und eine Spezifität von 87,89 % erreicht werden (Gynäkologe: 90,33 %; Kinderkardiologe: 91,61 %).

Zu beachten ist, dass die Interpretationsmöglichkeit aufgrund der kleinen Patientenzahl mancher Gruppen deutlich eingeschränkt ist.

Insgesamt konnten nur eine der möglichen Regressionen belegt werden. Bei Diagnosen der Gruppe PAN 2 konnte im Vergleich zum Gynäkologen ein erhöhtes Risiko festgestellt werden tatsächlich an einem AHF erkrankt zu sein, wenn der Kinderkardiologe pränatal einen AHF dieser Gruppen diagnostizierte.

Im Allgemeinen liegen die NPV (gemeinsamer NPV: 95,3 %) über den PPV (gemeinsamer PPV 80,9 %), d.h. einen AHF auszuschließen ist prinzipiell einfacher als ihn richtig zu diagnostizieren.

Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse in die Fachliteratur

4.1.1 Patientenkollektiv & Diagnosegruppen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die am UHZ zur Erfassung der Diagnosesicherheit durch den Vergleich der fetalen Echokardiographie durch die Gynäkologen und die nachfolgenden fetalen Untersuchungen durch die Kinderkardiologen durchgeführt wurde. Hierbei galt die postnatale Diagnose als Prüfkriterium.

Von den 187 Schwangeren, die im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis einschließlich 30. April 2011 in diese Studie aufgenommen wurden, waren 51,3 % Jungen (n = 96) und 47,1 % Mädchen (n = 88) gezählt worden (Geschlechterverhältnis Jungen / Mädchen: 1,09). Diese Zahlen sind repräsentativ für die Bundesrepublik (Jungen / Mädchen: 1,06; CIA, 2013⁶).

Die Frühgeburtenrate lag im Vergleich zu allen Lebendgeburten mit 62 (33,2 %) Frühgeborenen deutlich über dem deutschen Durchschnitt mit 9 % im Jahr 2011 (Schleußner, 2013). Die Ergebnisse der großen PAN-Studie von Lindinger et al. (2010) ergaben 18,7 % Frühgeborene und liegen somit dazwischen. Frühgeburt ist somit im Gebiet Hamburg eindeutig als Risikofaktor für AHF anzusehen. Das mediane GA bei Geburt betrug 38 SSW und liegt somit im Normalbereich, d.h. die meisten Kinder mit AHF werden reif geboren.

Bei den Einweiserindikationen der gynäkologischen Pränataldiagnostiker waren nicht alle Risikofaktoren vertreten, die für eine Indikationsstellung zur fetalen Echokardiographie in Frage kommen. Dies trifft beispielsweise für die Einweisung aufgrund einer erhöhten Nackentransparenz (NT) zu. Die Fragestellung der Effektivität und Diagnosesicherheit der frühen fetalen Echokardiographie mit zusätzlicher Messung der NT wurde in mehreren Studien bestätigt (Allan, 2003; Axt-Fliedner und Gembruch, 2010). Die weitaus am häufigsten gestellte Einweiserdiagnose war der allgemeine Verdacht auf Strukturanomalien (92,5 %, n = 173). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der Vermerk einer erhöhten NT nicht zusätzlich auf der Überweisung notiert wurde und diese Information in unserer

⁶ Central Intelligence Agency (CIA), „the world factbook“: URL: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/gm.html> (Stand: 01.09.13; 18:00)

Studie somit entfiel oder aber tatsächlich kein Kind mit diesem Risikofaktor zu unserem Kollektiv gehörte.

Diagnosegruppe 1

Die erste Diagnosegruppe orientiert sich an der Einteilung der PAN-Studie, die im Rahmen des Kompetenznetzes Angeborener Herzfehler e.V. angewandt wurde (Lindinger et al., 2010, Schwedler et al., 2011). Es handelt sich um eine Studie, die Prävalenz, Häufigkeit und Verteilung von AHF bei Neugeborenen in Deutschland über drei Geburtsjahre untersuchte und alle kinder-kardiologischen Kliniken, Geburtskliniken, angestellte und niedergelassene Kinderkardiologen per Fragebogen teilnehmen ließ (insgesamt 260 Institutionen). Die Kinder wurden bundesweit passiv erfasst, wenn sie zwischen dem 1. Juli 2006 und dem 30. Juni 2007 geboren wurden. Das Ergebnis: Es wurden 7.245 AHF registriert, die Prävalenz für AHF lag bei 1,08 % und es zeigte sich eine große Versorgungslücke hierzulande trotz des hohen Standards, insbesondere im Bereich der pränatalen Diagnostik. In nur 30 % der Fälle wurde eine pränatale fetale Echokardiographie durchgeführt, wobei nur 39,3 % der tatsächlich vorhandenen AHF erkannt wurden. Nur 12,1 % der AHF konnten bei allen teilnehmenden Kindern pränatal entdeckt werden, wobei die Detektionsrate für schwere AHF 41,6 % betrug. Eine fetale Echokardiographie war laut Elternreporten in 53,8 % der Fälle bei schweren AHF durchgeführt worden, wobei von diesen 77,5 % pränatal diagnostiziert werden konnten. Zwar gab es regionale Unterschiede, doch zeigte sich insgesamt, dass im Bereich der fetalen Echokardiographie in Zukunft noch Einiges verbessert werden könnte. Zum Teil dauerte es Wochen, bis signifikante AHF diagnostiziert werden konnten, obwohl dies von größter prognostischer Bedeutung ist, wie international anerkannte Studien belegen (Rychik et al., 1997; Copel et al., 1997; Eapen et al., 1998; Kumar et al., 1999; Bonnet et al., 1999; Lindinger et al., 2010).

Im europäischen Vergleich lagen die Prävalenzen der großen PAN-Studie für AHF mit 107,6 : 10.000 höher, als beispielsweise Ergebnisse der EUROCAT-Datenbank⁷ (71,1 : 10.000, Stand: 2010), aus Croatien (72,2 : 10.000, Dilber und Macic, 2010) oder Belgien zeigen (82,8 : 10.000, Moons et al., 2009). Studien innerhalb Deutschlands stellen jedoch noch höhere Zahlen fest: In Mainz zeigte sich eine Prävalenz von 161 : 10.000, in Sachsen-Anhalt war sie bei 124,9 : 10.000 (EUROCAT-Datenbank, Stand 2010).

⁷ EUROCAT (european surveillance of congenital anomalies): <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (Stand: 24.09.13, 14:30 Uhr).

Da sich die Hamburger Studie nicht auf die Gesamtbevölkerung bezieht, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Eine allgemeine Detektionsrate für Hamburg konnte nicht ermittelt werden.

Vergleicht man nun die Auswertungen der ersten Diagnosegruppe mit den Ergebnissen der großen PAN-Studie, so zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung (siehe Tabelle 7). Hierbei ist zu beachten, dass sich das Studiendesign deutlich unterscheidet (3 Jahre vs. 5,5 Jahre, Hamburg vs. Deutschland, Risikoschwangerschaften vs. Allgemeinbevölkerung, unizentrisch vs. multizentrisch usw.).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der PAN-Gruppen 0-3 der Hamburger Studie im Vergleich zur PAN-Studie

| PAN-Gruppen | Klassifikation | Hamburger Studie | PAN-Studie |
|-------------|---|---------------------|----------------------|
| 0 | Normalbefund, kein Herzfehler | 24 (13,5 %) | - |
| 1 | Leicht: VSD (klein, muskulär), ASD (alle Typen), PDA, PS, u.a. | 23 (12,9 %) | 4391 (60,6 %) |
| 2 | Mittelschwer: VSD (alle anderen), AVSD, AS, CoA, PAPVC, u.a. | 122 (68,5 %) | 1988 (27,4 %) |
| 3 | Schwer: UVH (alle Typen), TOF, PA / VSD, PA / IVS, DORV, D-TGA, L-TGA, TAC, IAA, TAPVC, Ebsteinanomalie, u.a. | 9 (5,1 %) | 866 (12,0 %) |
| Gesamt | Fehlend: 10 (5,3 %) vs. PAN-Studie 19 (0,3 %) | 187 (100 %) | 7245 (100 %) |

Die größte Gruppe der Hamburger Studie wird von mittelschweren AHF gebildet (68,5 %, n = 122). Die PAN-Studie hingegen stellte vergleichsweise viele leichte AHF fest (60,6 %, n = 4391). Diesbezüglich ist bemerkenswert, dass gerade die Rate an mittelschweren AHF für die Prävalenz als ausschlaggebend angesehen wird, vorwiegend bei isolierten AHF, und somit besonders wichtig für eine akkurate pränatale Diagnostik ist (Wren et al., 2000; Hoffman und Kaplan, 2002; Pradat et al., 2003; Botto et al., 2007). Die Mehrheit an leichten AHF wird u.a. als hohe Sensitivität für kleine AHF anerkannt und spiegelt den internationalen Trend wieder, der insbesondere eine Zunahme an VSD-Diagnosen vermerkt (Wren et al., 2000; Bosi et al., 2003; Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011). Die Rate an schweren AHF liegt in Hamburg mit 5,1 % unter dem internationalen Niveau. Lindinger et al. zählten 12,0 % in ihrem Kollektiv, was frühere Studien in ihren Aussagen bestätigt (Wren et al., 2000; Hoffman und Kaplan, 2002). Zu beachten ist, dass registrierte leichte AHF der PAN-Studie von jeder der Institutionen in Deutschland proportional gleich häufig gemeldet wurden, wohingegen es ungefähr 80 % der schweren AHF waren, die von den universitären kinder-kardiologischen Abteilungen registriert wurden (siehe Abbildung 14; Schedler et al., 2011). Auch mittelschwere AHF wurden vorwiegend von den

großen Einrichtungen angegeben, was den Ergebnissen der Hamburger Studie entspricht. Somit ist die Anzahl der Hamburger Studie an leichten AHF im Vergleich zum bundesweiten Durchschnitt nicht repräsentativ.

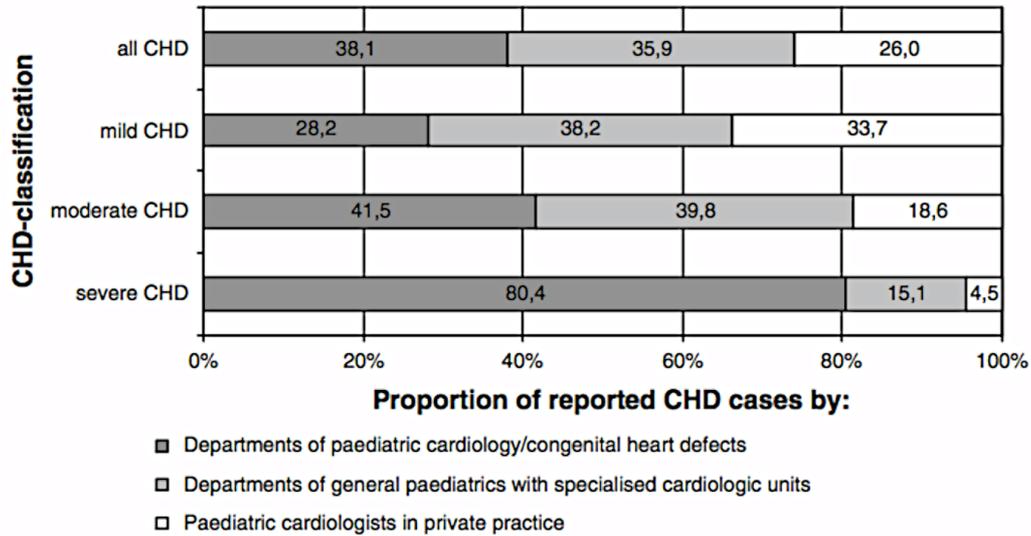


Abbildung 14: Verhältnis von leichten, mittelschweren und schweren AHF, registriert von den verschiedenen institutionellen Gruppen; Schwedler et al., 2011

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse der PAN-Gruppen dieser Studie miteinander, so zeigt sich, dass die Untersucher bei den leichten (PAN 1; n = 11 vs. n = 6) und schweren AHF (PAN 3; n = 6 vs. n = 5) pränatal die Lage zumeist ähnlich einschätzten. Die Verdachtsdiagnosen der Kinderkardiologen waren bei den mittelschweren AHF (PAN 2; n = 106 vs. n = 102) am häufigsten richtig positiv.

Dass die Hamburger Ergebnisse der Schweregradeinteilung von denen der PAN-Studie abweichen, kann möglicherweise dadurch begründet sein, dass die Patientinnen von den Hamburger Pränataldiagnostikern zu einem ungünstigen, vornehmlich einem späteren, Zeitpunkt als empfohlen untersucht wurden. Die Tatsache, dass der ideale Zeitpunkt für die fetale Echokardiographie zwischen SSW 20 und 22 liegt, unterstreicht, dass die Bedingungen bei der kinder-kardiologischen Untersuchung in Hamburg besonders ungünstig waren (nähere Erläuterungen siehe Kapitel 5.1.3). Eine weitere Erklärung ist, dass Feten mit leichten AHF andernorts untersucht wurden bzw. pränatal nicht auffielen und somit nicht Teil dieser Studie wurden.

Diagnosegruppe 2

Da es noch keine Studie gibt, in der die Klassifikation von AHF mit Hilfe der Übergruppen des EPCC vorgenommen wurde, können die Ergebnisse der Diagnosegruppe 2 nicht international verglichen werden. Im Vergleich zur üblichen Einteilung in leicht, mittelschwer und schwer bietet diese Klassifikation detaillierte Aussagemöglichkeiten und ist somit weitaus spezifischer. Eine Studie des *Coding Committee of the Association for European Paediatric Cardiology* bestätigte bereits 2002 die gute Verwendbarkeit der EPC-Codes in internationalen Studien.

Vergleicht man die Häufigkeitsverteilung der EPCC-Diagnosegruppen mit den Ergebnissen der PAN-Studie, so zeigen sich große Unterschiede (siehe Tabelle 8). Folgende Gruppen kommen im Gebiet Hamburg im Vergleich zum Bundesdurchschnitt prozentual deutlich häufiger vor: EPCC-Gruppe 1 (Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente; 19,1 % vs. 4 %), 2 (Fallot'sche Tetralogie und Varianten; 9,6 % vs. 3,4 %) und 5 (Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte; 15,7 % vs. 2,8 %). Sehr viel seltener waren dahingegen EPCC-Gruppe 4 (Anomalien der Vorhöfe und des Vorhofseptums; 1,7 % vs. 17 %) und 6 (Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums; 28,7 % vs. 51,7 %). Die restlichen Gruppen unterschieden sich nur gering (EPCC 3: Anomalien der großen Venen; 1,1 % vs. 0,6 %; EPCC 7: Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien; 10,1 % vs. 12,6 %; EPCC 8: andere kardiale Erkrankungen; 1,1 % vs. 3,5 %).

Diese Gegenüberstellung verdeutlicht ebenfalls, dass im Bereich Hamburg vermehrt mittelschwere AHF diagnostiziert werden und vergleichsweise sehr viel weniger leichte und schwere AHF. Die Diskussion der Diagnosegruppe 1 trifft gleichermaßen an dieser Stelle zu.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der EPCC-Ergebnisse der Hamburger Studie im Vergleich zur PAN-Studie

| EPCC-Gruppen | Klassifikation EPCC | Hamburger Studie (n, %) | PAN-Studie (n, %) |
|--------------|---|-------------------------|--|
| 0 | Normalbefund | 23 (12,9 %) | - |
| 1 | <i>Abnorme Positionen und Konnektionen kardialer Segmente</i> | 34 (19,1 %) | D-TGA 156 (2,2 %), DORV 76 (1,0 %), TAC 33 (0,5 %), L-TGA 25 (0,3 %) = 290 (4 %) |
| 2 | <i>Fallot'sche Tetralogie und Varianten</i> | 17 (9,6 %) | ToF 179 (2,5 %), PA/VSD 44 (0,6 %), PAPVC 26 (0,4 %) = 249 (3,4 %) |
| 3 | Anomalien der großen Venen | 1 (1,1 %) | TAPVC 43 (0,6 %) |
| 4 | Anomalien der Vorhöfe und des Vorhofseptums | 3 (1,7 %) | ASD 1235 (17 %) |
| 5 | <i>Anomalien der AV-Klappen und AV-Septumdefekte</i> | 28 (15,7 %) | AVSD 183 (2,5 %), AVSD partial 18 (0,2 %) = 201 (2,8 %) |
| 6 | <i>Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums</i> | 51 (28,7 %) | VSD 3545 (48,9 %), UVH 202 (2,8 %) = 3747 (51,7 %) |
| 7 | <i>Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien</i> | 19 (10,1 %) | PS 443 (6,1 %) CoA 264 (3,6 %), AS 161 (2,2 %), IAA 22 (0,3 %) PA/IVS 21 (0,3 %) = 911 (12,6 %) |
| 8 | Andere kardiale Erkrankungen | 2 (1,1 %) | Ebsteinanomalie 27 (0,4 %), gemischte AHF 223 (3,1 %) = 250 (3,5 %) |
| SUMME | | 187 (100 %) | 7245 (100 %) |
| | Fehlend | 10 (5,3 %) | nicht spezifiziert: 9 (0,1 %) |

Legende: VSD: ventrikulärer Septumdefekt ASD II: atrialer Septumdefekt, secundum Typ; PS: valvuläre Pulmonalstenose; PDA: persistierender Ductus arteriosus; CoA: Aortenisthmusstenose; UVH: univentrikuläres Herz; HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom; AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; ToF: Fallot'sche Tetralogie; AS: valvuläre Aortenstenose; D-TGA: komplette Transposition der großen Arterien; rechter Doppelstromventrikel; PA/VSD: pulmonale Atresie mit VSD; TAPVC: totale Fehleinmündung der Lungenvenen; TAC: Truncus arteriosus communis; PAPVC: partielle Fehleinmündung der Lungenvenen; L-TGA: korrigierte Transposition der großen Arterien; IAA: unterbrochener Aortenbogen; PA/IVS: pulmonale Atresie mit intaktem Ventrikelseptum.

4.1.2 Diagnosesicherheit

Viele der kardiovaskulären Fehlbildungen beim fetalen Screening für Organmalformationen werden nicht erkannt, obwohl dieses heutzutage bei fast allen Schwangeren durchgeführt wird (Fernandez et al., 1998; Hoffman und Kaplan, 2002, Abdul-Khaliq und Berger, 2011). Die Diagnosesicherheit hängt von vielen Faktoren ab. Einfluss auf die Genauigkeit der Diagnosestellung nehmen u.a. die persönliche Kompetenz des Pränataldiagnostikers

(Motivation, Ausbildung, Spezialisierung), das Schwangerschaftsalter, die Lage des Feten, die maternale Fettleibigkeit, die Qualität des Ultraschallgerätes und der unterschiedlichen Leitlinien, Protokolle und klinikeigene Standards, die Dauer der Untersuchung und ebenfalls die Gewissenhaftigkeit der Dokumentation (Buskens et al., 1996; Montana et al., 1996; Quisser et al., 1998; Boyd et al., 1998; Hafner et al. 1998; Stoll et al., 1998; Grandjean, 1999; Chaoui et al., 2003; Berg et al., 2007; Schumacher et al., 2008; Scharland, 2012).

2 - 3 von 1000 Kindern werden im ersten Lebensjahr symptomatisch. Nach einer Woche werden 40 % und innerhalb des ersten Lebensmonats 50 - 60 % der AHF diagnostiziert (Kliegman et al. 2004). In Deutschland sind es mehr als 80 % innerhalb der ersten drei Lebensmonate (Lindinger et al., 2010; Schwedler et al., 2011). Schwere AHF werden in dieser Periode in bis zu 96,3 % entdeckt. Bedingt durch eine limitierte Ultraschallauflösung bei oft sehr kleinen Läsionen, ist die pränatal am häufigsten übersehene Läsion der Ventrikelseptumdefekt (Yagel et al., 1997; Carvalho et al., 1998; Simpson et al., 2000; Comas Gabriel et al., 2002). Die Baltimore-Washington-Infant-Studie von Ferencz et al. (1981 - 1989) bestätigte dies ebenfalls durch den Vergleich von postpartal entdeckten AHF mit pränatal diagnostizierten Fehlbildungen verschiedener Arbeitsgruppen. Da sich ventrikuläre Septumdefekte während oder kurz nach der Schwangerschaft spontan verschließen können, kann eine höhere Rate an übersehenen Defekten vermutet werden. Häufig wird auch die Aortenisthmusstenose pränatal nicht erkannt. Sie wird in den ersten drei Lebensmonaten in nur 50 % der Fälle diagnostiziert und fällt häufig erst im Erwachsenenalter in Form eines Bluthochdrucks auf (Pees et al., 1999).

Die pränatale Detektionsrate beträgt in Europa, basierend auf einem Vier-Kammer-Blick inklusive des Scans der großen Arterien, durchschnittlich 25 % und zeigt zunehmende Verbesserung, jedoch mit deutlichen regionalen Unterschieden (Tegnander et al., 2006; Abdul-Khaliq und Berger, 2011, Kilner et al., 2011). In Deutschland liegt sie derzeit laut Angaben der Patienteneltern für alle AHF betrachtet bei 12 %. Dies ist deutlich abhängig vom Typ des jeweiligen AHF. Am höchsten ist die pränatale Detektionsrate für univentrikuläre Herzen (68,4 %) und Ebstein-Anomalien (59,1 %), wohingegen die Ergebnisse der restlichen AHF denen vorheriger Studien entsprechen (Lindinger et al., 2010).

Die pränatale Diagnose wird postnatal zumeist mit einer hohen Sensitivität und Spezifität bestätigt und ist abhängig vom Studiendesign (Stümpflen et al., 1996; Rychik, 1997; Bakiler et al. 2007; Sklansky et al., 2009; Zidere et al., 2013). Selbst bei früh durchgeführter fetaler Echokardiographie in SSW 12 - 16 kann eine hohe Diagnosesicherheit erreicht werden (Sensitivität 84,8 %, Spezifität 95,3 %; Zidere et al., 2013).

Schwere AHF werden für gewöhnlich früher entdeckt als leichte, da sie aufgrund starker Beeinträchtigung sowie grober struktureller Veränderungen meist einfacher zu erkennen sind. Einige ältere Studien veranschaulichen, dass die Detektion mit Hilfe der fetalen Echokardiographie insbesondere bei komplexen AHF akkurat erscheint, wie beispielsweise bei UVH (Rychik et al., 1997), konotrunkalen Defekten (Tometzki et al., 1999) und bei Heterotaxien (Berg et al., 2003). Ein Hinweis kann eine nicht dem Alter entsprechende kindliche Entwicklung sein. Ein hohes diagnostisches Niveau wird der Detektionsrate an leichten AHF zugeordnet, u.a. dadurch begründet, dass diese schwieriger zu diagnostizieren sind. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass ein spezielles Training der Untersucher für das Erkennen von Gefäßanomalien durch additive Schnittebenen bei der Echokardiographie zusätzlich dafür sorgt, die Detektionsraten zu erhöhen (Carvalho et al., 2002).

Doch trotz der relativen Genauigkeit der pränatalen Diagnostik scheinen sich einige Fehlbildungen dieser zu entziehen und einzelne AHF z.T. unentdeckt zu bleiben, obwohl die fetale Echokardiographie von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wurde. In Abbildung 15 wird mit Hilfe der Häufigkeitsverteilung der diagnostizierten AHF in Abhängigkeit zur Anzahl fetaler Echokardiographien in der Bundesrepublik deutlich, welche AHF selten diagnostiziert werden. Hier fällt insbesondere die Schwierigkeit der Diagnosestellung von Lungenvenenfehlbildungen, Truncus arteriosus communis, Ventrikelseptumdefekten und Pulmonalstenosen auf (Lindinger et al., 2010). Es gilt, großen Wert auf die Diagnosefindung dieser pränatal häufig unerkannt gebliebenen Fehlbildungen zu legen.

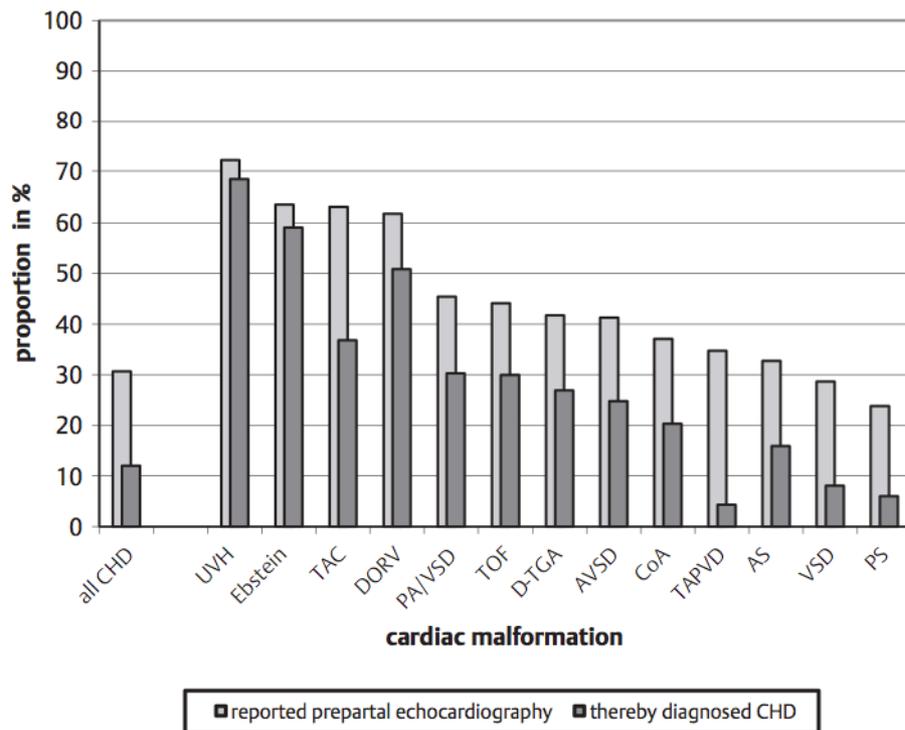


Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der durchgeführten fetalen Echokardiographie und nachfolgenden AHF-Diagnosen (n = 4796); Lindinger et al. (2010)

Frühere Ergebnisse eines Zweittrimesterscreenings inklusive Arterien-Scan zeigten bei einer unselektierten Bevölkerungsgruppe Detektionsraten von 17 - 61 % (Hunter et al., 2000; Garne et al., 2001; Wong et al., 2003). Wurde ein Ersttrimesterscreening in SSW 11 - 14 mit nachfolgendem Zweittrimesterscan in SSW 20 - 24 durchgeführt, so konnte teilweise eine pränatale Detektionsrate bis zu 87 % erreicht werden (Carvalho et al., 2002; Fong et al., 2004; Tegnander et al., 2006; Smrcek et al., 2006).

Histopathologische Studien abortiver Feten haben, im Vergleich zu den ausschließlich pränatal erfassten, eine deutlich höhere Anzahl an kardialen Fehlbildungen festgestellt (Hoffman et al., 1978; Chaoui und Gembruch, 1997; Kliegman et al. 2004, Bakiler et al. 2007). Schließt man Aborte mit ein, so liegt die Inzidenz deutlich höher. Sie beträgt circa 20 % (Hoffman et al., 1978, Apitz et al., 2002; Keck und Hausdorf, 2002).

Hervorzuheben ist, dass die Mehrheit der diagnostizierten Herzfehler in Schwangerschaften ohne Risikofaktoren vorkommt. Gerade deshalb ist das pränatale Screening bei Schwangeren ohne jegliche Risikofaktoren für AHF und Funktionsstörungen so wichtig. Würde man das Screening nur bei Risikopatientinnen anwenden, so würden 90 % der Herzfehler dabei übersehen werden. Die Untersuchung von low-risk Schwangerschaften ist verantwortlich für die zunehmende Anzahl pränatal diagnostizierter Feten mit AHF (Kovalchin, 2004; Sharland, 2010).

Die Ergebnisse der Diagnosegruppen der Hamburger Studie lassen sich international schwer vergleichen, da ausschließlich Risikoschwangerschaften untersucht wurden und es sich um eine Einzelcenterstudie handelt und die Fragestellung der Diagnosesicherheit verschiedener Untersuchergruppen erstmalig miteinander verglichen wurde. Fasst man die Diagnosegruppen (PAN 1 - 3; EPCC 1, 2, 5 - 7) der Hamburger Studie zusammen, konnte bei den 187 Patienten insgesamt eine Sensitivität von 61,3 % (Gynäkologe: 73,4 %; Kinderkardiologe: 65,6 %) und eine Spezifität von 87,9 % erreicht werden (Gynäkologe: 90,3 %; Kinderkardiologe: 91,6 %). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Gynäkologen häufiger mit Ihrer Verdachtsdiagnose richtig lagen, wohingegen die Kinderkardiologen AHF im Allgemeinen besser ausschließen konnten. Die Sensitivität lag insgesamt höher als im internationalen Vergleich (Bakiler et al., 2007: 42 %; Comas-Gabriel et al, 2002: 79,2 %). Die gemeinsamen Werte von NPV (95,3 %) lagen über denen der PPV (80,9 %), was dafür spricht, dass AHF auszuschließen prinzipiell einfacher ist, als Verdachtsdiagnosen eines AHF zu stellen. Spezifität und NPV waren im Allgemeinen für alle kardialen Segmente sehr hoch (NPV: 90,6 - 100 %; \bar{x} 95,3 %) und mit internationalen Studien vergleichbar, die ebenfalls Hochrisikoschwangerschaften untersucht hatten (Bakiler et al., 2007). Sensitivität und PPV lagen zwischen 52,9 - 85,7 %. Besonders fielen die niedrige Vorhersagekraft der EPCC-Gruppen 6 (Anomalien des Ventrikels und des Ventrikelseptums) und 7 (Anomalien der VA-Klappen und der großen Arterien) auf, die von 52,9 - 67,5 % reichte. Dies ist, wie bereits besprochen, durch die erschwerten Bedingungen und den hohen Schwierigkeitsgrad der pränatalen Diagnostik dieser AHF zu erklären (anschließende Diskussion siehe Kapitel 5.1.3).

Bringt man die Prävalenzen der einzelnen Diagnosegruppen in Abhängigkeit zu den Sensitivitäten und Spezifitäten (Abbildung 9 + Tabelle 4 in Kapitel 4.2.4), so zeigt sich für PAN 1 und PAN 3 eine vergleichsweise niedrige Prävalenz (12,5 %; 4,8 %), eine geringe Sensitivität (28,6 %; 62,5 %) und eine hohe Spezifität (93,2 %; 98,8 %), was bedeutet, dass seltene (leichte und schwere AHF) Anomalien gut ausgeschlossen, jedoch pränatal meist nicht präzise diagnostiziert werden können. PAN 2 weist eine sehr hohe Prävalenz auf (69,6 %), zeigt eine hohe Sensitivität (87,2 %) und eine geringe Spezifität (56,9 %), was darauf hinweist, dass häufig vorkommende AHF exakter diagnostiziert werden können, der konkrete Ausschluss allerdings schwierig erscheint, da häufiger eine Verdachtsdiagnose geäußert wird. Bei den EPCC-Gruppen fällt besonders EPCC 2 mit einer niedrigen Prävalenz (10,0 %), einer hohen Sensitivität (88,2 %) und einer hohen Spezifität (96,1 %) auf, was dafür spricht, dass sowohl eine präzise Diagnostik als auch ein Ausschluss von Fallot'schen Tetralogien und Varianten sehr gut möglich ist (Abbildung 13 + Tabelle 6 in Kapitel 4.3.6).

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann geschlossen werden, dass die fetale Echokardiographie eine solide, umfassende und systematische Methode zur Untersuchung der kardialen Anatomie darstellt und eine hohe Genauigkeit aufweist, wenn sie leitliniengerecht durchgeführt wird. Allerdings wird ebenfalls hervorgehoben, dass ein als unauffällig bewertetes Herz während der Schwangerschaft nicht zwangsläufig gesund ist bzw. unauffällig bleiben wird. Dies liegt daran, dass die fetale Echokardiographie immer eine Methode mit begrenzten Möglichkeiten sein wird, da es immer Patienten gibt, bei denen aus verschiedenen Gründen nicht alle Bildeinstellungen möglich sind (Bakiler et al., 2007).

4.1.3 Untersuchungszeitpunkte

Wie bereits ausgeführt, liegt der ideale Zeitpunkt für die Durchführung einer fetalen Echokardiographie zwischen SSW 20 - 22, wobei die Untersuchung zwischen SSW 18 und 23 als günstig angesehen wird (DEGUM, 2008; Haas und Kleideiter, 2011).

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, so zeigt sich, dass deutlich später als vorgesehen untersucht wird (siehe Abbildung 4 + 5, Kapitel 4.1.3). Durchschnittlich wurden die Patientinnen von den Kinderkardiologen erst in SSW 27 echokardiographisch untersucht, um fetale Verdachtsdiagnosen zu stellen bzw. einen AHF auszuschließen, d.h. bis zu fünf Wochen nach dem idealen Zeitpunkt bzw. dem Zweittrimester-Routinescreening. Dabei ist eine adäquate Diagnostik bereits ab der 11. SSW möglich (McAuliffe et al., 2004; Gottliebson et al., 2006).

Insgesamt erschienen bei den Gynäkologen nur 13,4 % (n = 25) der Schwangeren zwischen SSW 20 und 22 zur fetalen Echokardiographie und sogar nur 8,6 % (n = 16) bei den Kinderkardiologen (gesamter \emptyset : 11 %). Möglicherweise ist dies durch die Tatsache begründet, dass die Kinderkardiologen hauptsächlich im 3. Trimenon (n = 99; 53,8 % vs. n = 84 im 2. Trimenon) untersuchten, wohingegen die Gynäkologen in etwa gleichviele Schwangere im 2. Trimenon (91; 50,6 %) wie im 3. Trimenon (n = 89; 49,4 %) echokardiographierten (siehe Abbildung 7, Kapitel 4.1.5.). Dies würde nahelegen, dass ein Zeitverzug einen entscheidenden Einfluss auf die Diagnosesicherheit hat, welcher vermutlich sowohl durch Incompliance der Patientinnen, eine verspätete Überweisung oder aber durch fehlende bzw. inadäquate Aufklärung über die empfohlenen Untersuchungsstermine verursacht sein kann.

Diese Aussagen werden von den Ergebnissen der Diagnosesicherheit in Bezug auf die Untersuchungszeitpunkte unterstützt. Im 3. Trimenon waren, im Vergleich zum 2. Trimenon, AHF insgesamt häufiger nicht erkannt und somit falsch negativ gewertet worden (Gynäkologe: n = 20; 26 % vs. n = 12; 15,8 %, siehe Anhang, Tabelle 13; Kinderkardiolo-

ge: n = 29; 33,7 % vs. n = 12; 16,9 %, siehe Anhang, Tabelle 14). Zu früheren Untersuchungszeitpunkten, also im 2. Trimenon, wurden hingegen AHF öfter richtig positiv diagnostiziert (Gynäkologe: n = 64, 84,2 % vs. n = 57, 74 %, siehe Anhang, Tabelle 12; Kinderkardiologe: n = 59; 83,1 % vs. n = 57; 66,3 %, siehe Anhang, Tabelle 13). Diese Sachverhalte stellen eine mögliche Erklärung für die Differenzen der allgemeinen Sensitivitäten der Untersucher dar (Kinderkardiologen: 65,56 % vs. Gynäkologen: 73,43 %).

Einen großen Einfluss auf eine geringere Diagnosesicherheit im 3. Trimenon haben ebenfalls die erschwerten Schallbedingungen (ausführliche Diskussion, Kapitel 5.1.2). Auch ist bekannt, dass sich einige der AHF erst in utero oder durch sekundäre strukturelle Veränderungen mit zunehmendem GA entwickeln, sodass sie zum Untersuchungszeitpunkt der Pränataldiagnostiker nicht zu diagnostizieren sind bzw. erst im Nachhinein an klinischer Relevanz gewinnen und die Kinder erst postnatal auffallen. Typische AHF sind z.B.: HLHS, Aortenisthmusstenose, Endokardfibroelastose, (milde) Pulmonalstenose, Fallot'sche Tetralogie und intrakardiale Tumore (Gembruch et al., 1993; Yagel et al., 1997; Comas Gabriel et al., 2002; Smrcek et al., 2003; Smrcek et al., 2004; Fong et al., 2004; Smrcek et al., 2006b; Tegnander et al., 2006). Allerdings gibt es einige AHF, die sich nicht erst mit fortgeschrittenem GA entwickeln, wie beispielsweise die Transposition der großen Arterien, atrioventrikuläre Septumdefekte, das Heterotaxiesyndrom, der doppelte Ausflusstrakt des rechten Ventrikels, der Truncus arteriosus communis (TAC), die totale Lungenvenenfehleimündung und die Ebsteinanomalie, und somit oft bereits pränatal entdeckt werden können (Yagel et al., 1997).

Des Weiteren fiel auf, dass die Schwangeren von den Gynäkologen hauptsächlich um die 20. und 30. SSW untersucht wurden, womit nahe liegt, dass sie sie primär zu den geplanten Vorsorgeterminen aufsuchten (siehe Abbildung 4). Diese Häufigkeiten spiegeln sich ebenfalls bei den Untersuchungszeitpunkten der Kinderkardiologen wieder (siehe Abbildung 5).

Die Detektionsrate der Mehrheit isolierter AHF lag bei Garne et al. 2001 zumeist zwischen SSW 20 und 25. Zu diesem Zeitpunkt ist ein Schwangerschaftsabbruch u.a. deshalb schwierig, da bereits Kindsbewegungen zu spüren sind und ggf. eine tiefe Bindung zwischen Mutter und Kind besteht. Da in der Hamburger Studie zwei Feten (1,1 %) aufgrund eines komplexen AHF abgetrieben und eines (0,5 %) totgeboren wurde, wird deutlich, wie wichtig es ist, die pränatale Diagnostik so früh wie möglich durchzuführen, um sowohl die Möglichkeit einer pränatalen Therapie oder aber eines Schwangerschaftsabbruchs gut vorbereiten zu können (Allan, 2003). Hierbei ist anzumerken, dass Abtreibungen häufig durchgeführt werden, ohne dass die Kinderkardiologen den Feten vorher untersucht haben.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Hamburger Studie trotz der späten pränatalen Diagnostik eine akkurate Diagnosesicherheit erreichen konnte. Somit bestätigt sich die Aussage, dass es sich bei der fetalen Echokardiographie um eine adäquate Methode zur Diagnosesicherung von AHF handelt.

4.2 Ein kritischer Blick auf die Methode

An dieser Stelle sollen methodische Schwierigkeiten benannt werden, die sich bei der Erfassung und späteren Bewertung der Daten ergaben und die Ergebnisse der Auswertung beeinflusst haben können. Da es sich um eine retrospektive, explorative Studie handelt, deren Ergebnisse deskriptiv ausgewertet wurden, ist zu beachten, dass die Interpretationsmöglichkeit der vorhandenen Ergebnisse sowie die statistischen Aussagen nur eingeschränkt möglich ist und somit als vorläufig angesehen wird.

Für diese Arbeit wurde vorhandenes Aktenmaterial verwendet. Da die Patientenakten zum Teil unvollständig oder nicht auffindbar waren und nicht alle Variablen zu den entscheidenden Zeitpunkten vorlagen, konnten nicht alle Patienten mit in diese Studie aufgenommen werden. Eine besondere Schwierigkeit lag darin, dass z.T. eine Vielzahl von kardiologischen AEPC-Diagnosen pro Patient notiert waren. Wenn also ein komplexer AHF dokumentiert war, so beinhaltete dieser häufig mehrere Diagnosen. Eine Differenzierung war notwendig, um zu entscheiden, ob notierte AHF isoliert oder zusammen kategorisiert werden sollten. Dies beeinflusste die Bildung der Diagnosegruppen der verschiedenen Klassifikationen und führte im Zweifelsfalle zum Verlust von einzelnen Diagnosen. Lagen diverse AHF vor, die nicht zusammen zu verwerthen waren, so wurde lediglich die komplexeste aller AEPC-Diagnosen beachtet.

Des Weiterens fehlten häufig postnatale Daten bei Totgeburten bzw. bei Feten mit intrauterinem Fruchttod, sodass diese aufgrund von fehlenden Obduktionsbefunden nicht miteinbezogen werden konnten. Gerade die Auswertung dieser kritischen Fälle wäre besonders spannend in Bezug auf die pränatale Diagnosesicherheit, da durch optimales prä-, peri- und postnatales Management im Zweifelsfall die Prognose hätte verbessert werden können (Rychik et al., 1997; Copel et al., 1997; Eapen et al., 1998; Kumar et al., 1999; Bonnet et al., 1999; Lindinger et al., 2010). Zudem haben sich bei der telefonischen Datenerhebung möglicherweise verbale Missverständnisse eingeschlichen, die durch vollständige Dokumentation zu vermeiden gewesen wären.

Als weiteren Punkt muss die Untersucherabhängigkeit und die Untersuchungsbedingungen als Einflussfaktor erwähnt werden. Aufgrund der guten Zusammenarbeit zwischen den Gynäkologen und den Kinderkardiologen am UHZ führten die Kinderkardiologen ihre

Untersuchungen teilweise direkt in den gynäkologischen Praxen, bzw. auf der geburts-hilflichen Station des UKE durch. Hierbei ist zu beachten, dass durch unterschiedliche Sonographiegerätetypen die Beurteilung möglicherweise beeinflusst worden ist. Zu nen-nen bleiben die unterschiedlichen Qualifikationen der einzelnen Untersucher. Außerdem bleibt zu beachten, dass bei jungen Patienten die Messungen nicht zuletzt auch von der Mitarbeit des Kindes abhängen.

Bemerkenswert ist, dass keine Daten aus dem 1. Trimenon mit in die Datenbank aufge-nommen wurden. Dies liegt daran, dass diese frühzeitige Untersuchung der Gynäkologen außerhalb der Studienkriterien lag und nur der Pränataldiagnostiker berücksichtigt wurde, der offensichtlich erst im 2. Trimenon echokardiographierte. Für weitere Studien wäre die Dokumentation dieser Variablen sehr interessant, um die Ersttrimesterdiagnostik in Ham-burg näher zu analysieren.

Insgesamt ist eine sichere Reproduzierbarkeit einzelner Ergebnisse somit nur einge-schränkt gewährleistet. Doch sind die Vorzüge einer retrospektiven Studie an dieser Stelle hervorzuheben. Sie ermöglicht, verschiedene Patientendaten über längere Zeiträume zu beobachten und zu bewerten, die Vorbereitungen großer prospektiver Untersuchungen dienen können und besitzt zudem einen großen Realitätsbezug durch die Beobachtung der Patientendaten inklusive ihrer Krankheitsverläufe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit Hilfe dieser retrospektiven Arbeit die Unter-suchungsergebnisse der fetalen Echokardiographie durch die verschiedenen Untersucher zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten effektiv berechnet und miteinan-der verglichen werden konnten. Darüber hinaus ist es möglich, einzelne Regressionen der untersuchten Parameter nachzuweisen und ein erhöhtes Risiko für AHF durch die positive Diagnostik der Untersucher aufzuzeigen. Die Diagnosesicherheit ließ sich belegen. Aller-dings kann die Interpretation der Ergebnisse, die Zahlen entsprechen und auf epidemio-logischen Daten oder Häufigkeitsangaben bestimmter Diagnosen beruhen, auf diesem Hintergrund nicht als absolut, sondern lediglich als Richtungswert angesehen werden. Prospektive Studien wären nötig, um sichere Empfehlungen auszusprechen.

4.3 Empfehlungen und Ausblick

Die Einteilung in die verschiedenen Klassifikationssysteme bringt den Vorteil internationa-ler Vergleichbarkeit. Durch die unterschiedlichen Größen der einzelnen Diagnosegruppen wird deutlich, dass eine international einheitliche Einteilung der AHF die Vergleichbarkeit der Studien deutlich vereinfachen würde. Hinzu kommt, dass die Begriffe einfach, leicht, signifikant, mittelschwer, schwer und komplex nicht übereinstimmend verwendet werden.

Da der Grundsatz gilt, dass statistische Auswertungen umso schwieriger sind, je kleiner das Kollektiv ist, sind größere, multizentrische Studien mit regionalen Auswertungen im Sinne der PAN-Studie zu diesem Thema wünschenswert.

Bei der Datensammlung traten einige Schwierigkeiten auf, begründet durch die unterschiedlichen Aufbewahrungsorte, unvollständige Arztbriefe und Datenbanken. Ein Lösungsvorschlag ist es, eine verbesserte Datenbank einzuführen, die alle notwendigen Variablen für zukünftige, international vergleichbare Studien enthält. Gleichzeitig wäre ein kompletter Überblick gegeben, schnelles Nachschlagen wäre möglich, und der Arbeitsalltag der Mitarbeiter könnte stationär erleichtert werden. Eine weitere Anregung liegt darin, zusätzliche Kategorien in die Datenbank mit aufzunehmen, die Daten zu Operationen und anderen Therapiemaßnahmen beinhalten. In weiteren Studien könnte die Anzahl der Kinder berücksichtigt werden, bei denen die pränatale Diagnostik zu weiteren Entscheidungen geführt hat, und ob diese Maßnahmen die Prognose nachhaltig beeinflusst haben. Ebenso könnten Analysen der verschiedenen Risikofaktoren für AHF Aufschluss über regionale Unterschiede geben (siehe Kapitel 2.3.3).

Da es verschiedene internationale Datenbanken gibt, die bereits auf höherer Ebene große, aussagekräftige Studien ermöglicht haben, wäre eine Teilnahme an bereits existierenden Programmen zu empfehlen. Ein Beispiel ist das EUROCAT-Netzwerk⁸, ein populationsbezogenes Register für epidemiologische Überwachung kongenitaler Anomalien. Seit 1979 werden mit Hilfe von 43 Registern in 23 europäischen Ländern über 1.7 Millionen Geburten pro Jahr überwacht. Es findet eine enge Zusammenarbeit mit der WHO statt (*world health organisation*, engl. für Weltgesundheitsorganisation)⁹, die zu mehr Nachhaltigkeit führt. Fast 40.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene wurden in das nationale Register für AHF e.V. aufgenommen. Gespeichert werden Patientendaten, die Auskunft über Krankheitsverlauf, Lebenserwartung, Lebensqualität, Versorgungssituation sowie biologische Proben der Betroffenen geben. Diese Daten dienen als Basis für epidemiologische und genetische Forschung. Des Weiteren gibt es eine Biomaterialbank, in der DNA-, Blut-, und Gewebeproben von Patienten mit AHF, deren Verwandten und geeigneten Kontrollpersonen gesammelt werden, um genetische Untersuchungen zu ermöglichen. Diagnosen, Operationen und Interventionen werden ebenfalls mit Hilfe des europaweit gültigen EPC-Codes (European Pediatric Cardiac Code) in der Datenbank gesichert.

⁸ EUROCAT (european surveillance of congenital anomalies): <http://www.eurocat-network.eu> (Stand: 21.09.13; 9.43 Uhr)

⁹ WHO Collaborating Centre for the Surveillance of Congenital Anomalies (www.who.int/genomics); (Stand: 21.09.13; 9.54 Uhr)

Warum die nationale und internationale Zusammenarbeit so wichtig ist, formuliert EU-ROCAT auf der Website wie folgt: "Hochrechnungen zeigen, dass die klinische Relevanz angeborener Herzfehler in den nächsten Jahren enorm wachsen wird (siehe Abbildung 16). Derzeit leben in Deutschland schätzungsweise 300.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Mit zunehmendem Alter der Patienten können gesundheitliche und soziale Probleme entstehen. Bisher fehlen allgemeingültige Forschungsergebnisse über die Ursache und den Langzeitverlauf bei angeborenen Herzfehlern. Zu kleine Patientenzahlen in den einzelnen Herzzentren Deutschlands ließen Studien mit aussagekräftigen Ergebnissen bisher nicht zu. Durch die Erfassung möglichst aller Patienten im Register sollen diese Defizite beseitigt werden. (...) Eine Sammlung von zehntausenden Datensätzen macht die Patientendatenbank einzigartig in Europa."

Abbildung 17 beschreibt den zeitlichen Verlauf der acht häufigsten AHF-Diagnosen von 1945 - 2010 und zeigt den Trend der zunehmenden Detektionsrate und lässt einen weiteren Anstieg der AHF-Diagnosen in den nächsten Jahren vermuten (van der Linde, 2011).

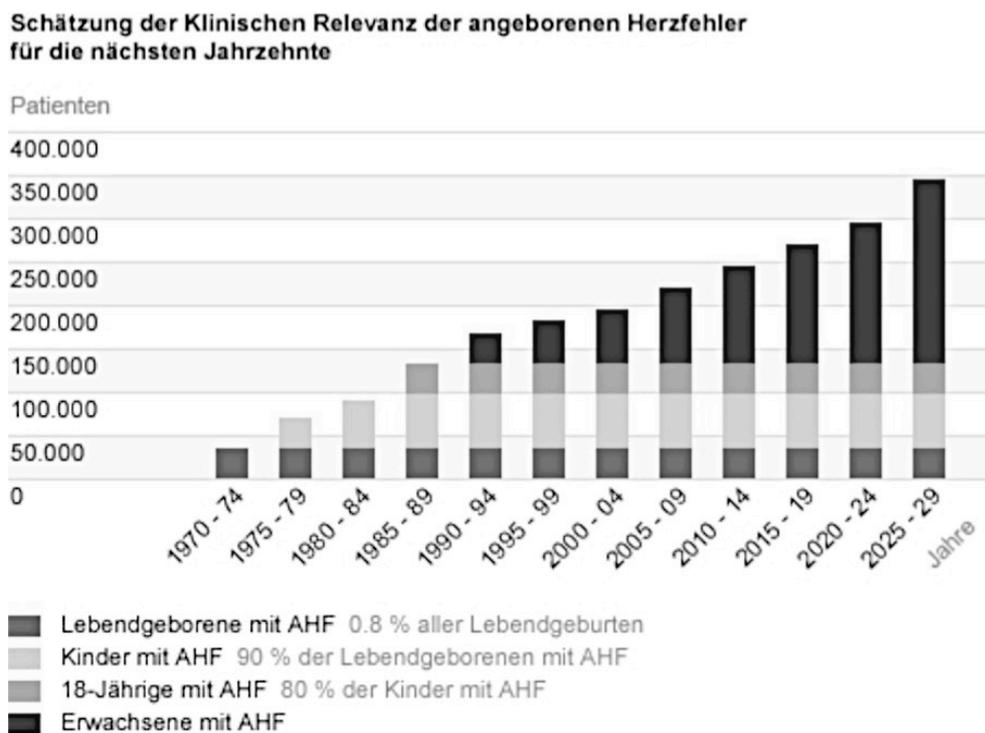
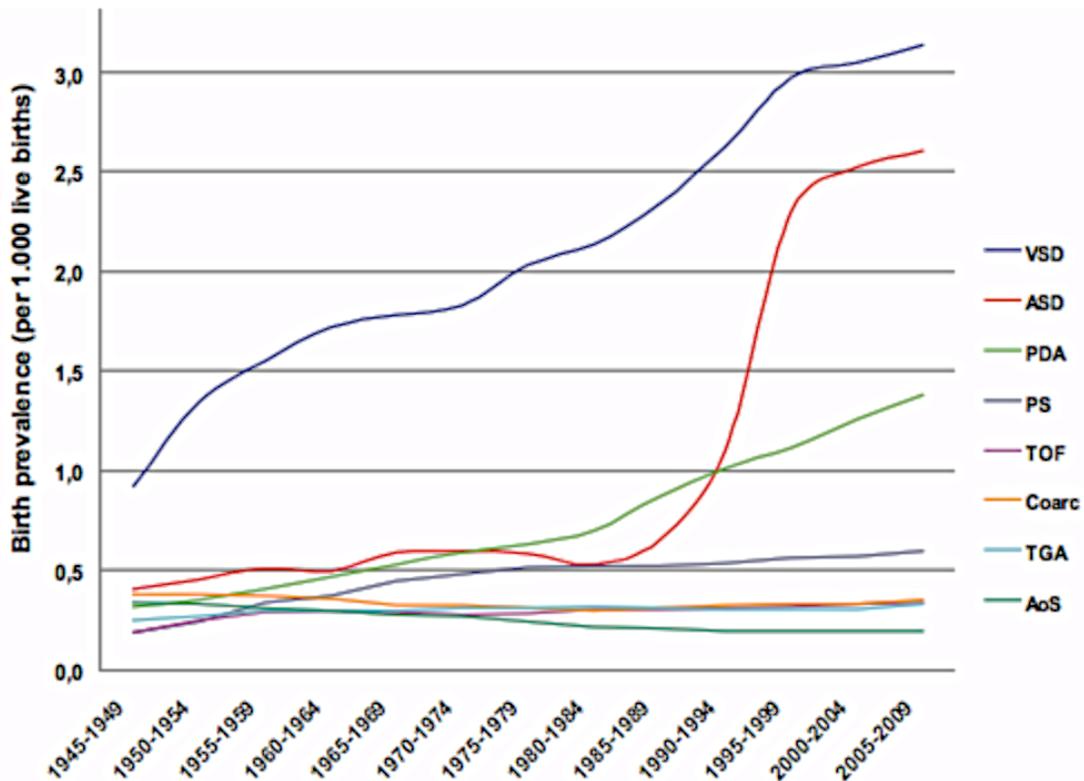


Abbildung 16: Schätzung der klinischen Relevanz der AHF für die nächsten Jahrzehnte, Kompetenznetz für AHF, Deutschland



Legende: VSD: ventrikulärer Septumdefekt, ASD: atrialer Septumdefekt, PDA: persistierender Ductus arteriosus, PS: valvuläre Pulmonalstenose, TOF: Fallot'sche Tetralogie, Coarc: Aortenisthmusstenose, TGA: Transposition der großen Gefäße, AoS: valvuläre Aortenstenose.

Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Diagnosehäufigkeit der häufigsten acht isolierten AHF von 1945 bis 2010 (van der Linde, 2011)

Die Auswertungen der Hamburger Studie zeigen, dass es zukünftig einer noch besseren Zusammenarbeit zwischen den Gynäkologen und den Kinderkardiologen bedarf. Ziele sollten sein, den idealen Untersuchungszeitpunkt zu ermöglichen, Schwangere darüber aufzuklären, die geplanten Vorsorgeuntersuchungen einzuhalten, Abläufe (zwischen den Gynäkologen und den Kinderkardiologen) zu optimieren, Qualitätssicherung zu betreiben, nach Protokollen zu arbeiten und ggf. an nationalen, bzw. internationalen Programmen teilzunehmen. Außerdem ist es notwendig, einen Zuständigen für das Sammeln der Daten zu wählen und auszubilden (medizinische und statistische Kenntnisse notwendig), um ein möglichst vollständiges Patientenkollektiv zu erhalten und damit die Fallzahl zu erhöhen. Größere Stichproben erhöhen die Aussagekraft. Größere Studien können zu neuen Erkenntnissen führen, die hoffentlich auch die Diagnosesicherheit steigern werden.

Des Weiteren ist es von größter Bedeutung, ein bundesweit standardisiertes Erkennungsprogramm für AHF in der Fetalzeit zu entwickeln. Durch einheitliche, qualifizierte Fortbildungsprogramme für alle zugelassenen Pränataldiagnostiker könnte dies möglich werden. Postnatal ist es wichtig, ein standardisiertes postnatales Screeningprogramm in Form eines nichtinvasiven und einfachen Verfahrens zur Früherkennung von AHF einzuführen,

wie es z.B. mit Hilfe einer transkutanen pulsoxymetrischen Messung auch bei asymptomatischen Neugeborenen in den ersten 24 Stunden nach der Geburt und vor der Entlassung möglich ist. Diese Screeningmethode wurde bereits in mehreren Studien in verschiedenen Ländern belegt (Mahle et al., 2001; Mahle et al., 2009).

Alles in allem wird die Notwendigkeit einer umfassenden Verbesserung der prä- und postnatalen Diagnostik verdeutlicht, v.a. der mittelschweren und schweren AHF bei Neugeborenen. Eine Differenzierung des großen Anteils der als leicht bezeichneten AHF sollte vorgenommen werden, um nachfolgende Komplikationen rechtzeitig zu erkennen. Durch Komorbiditäten (Trisomie 21, Frühgeburt, Lungenerkrankungen, Endokarditis u.a.), durch Kombination mit anderen AHF, oder aber durch Komplikationen aufgrund der Lokalisation (Nähe zur Aorten-, Trikuspidalklappe), können leichte AHF von signifikanter Bedeutung sein und sind somit generell nicht mehr als unkompliziert zu werten. (Berger et al., 1999; Gatzoulis et al., 1999; Abdul-Khaliq und Berger, 2011).

Zuletzt sollte hervorgehoben werden, dass für das Abschätzen des individuellen Risikos und die bestmögliche Versorgung der AHF eine gute Beratung und Betreuung der Patienten und Patienteneitern von größter Bedeutung ist (Allan, 2010).

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde retrospektiv im Zeitraum des 01.01.2006 bis 30.04.2011 die pränatale Diagnosesicherheit der fetalen Echokardiographie zwischen den Gynäkologen und den Kinderkardiologen am UHZ verglichen. Hierbei galt die postnatale AHF-Diagnose als Prüfkriterium. Dabei lag insbesondere die Abhängigkeit der Diagnosesicherheit von den drei Untersuchungszeitpunkten prä- und postnatal im Fokus. Die Ergebnisse wurden in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Diese orientierten sich an der großen PAN-Studie von Lindinger et al. 2010 und am Klassifikationssystem des allgemein anerkannten europäischen EPC-Codes.

187 Risikoschwangerschaften waren bei den gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen auffällig gewesen und erfüllten die Kriterien, um in diese Studie aufgenommen zu werden. Der Verdacht auf Strukturanomalien bildete den größten Anteil der Einweiserindikationen (92,5 %). Das maternale Durchschnittsalter lag bei 31 Jahren. Sie wurden durchschnittlich in SSW 27 untersucht. Insgesamt wurden 96 Jungen (51,3 %) und 88 Mädchen (47,1 %) geboren, durchschnittlich in SSW 38, 33,2 % (n = 62) galten als frühgeboren. Sowohl bei den beiden Feten, die abgetrieben wurden (1,1 %), als auch bei der einen Totgeburt (0,5 %), lag ein komplexer AHF vor.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der fetalen echokardiographischen Untersuchung und dem postnatalen Befund gezeigt werden, wenn entweder der Gynäkologe oder der Kinderkardiologe eine Verdachtsdiagnose stellte. Äußerten beide nacheinander den Verdacht, so erhöhte sich das Risiko zunehmend, dass tatsächlich ein AHF vorlag. Insgesamt war es für die Untersucher einfacher, AHF pränatal auszuschließen, als sie primär richtig zu diagnostizieren.

Des Weiteren spielte es für die Diagnosesicherheit eine entscheidende Rolle, dass die Untersuchungen der Pränataldiagnostiker ausschließlich im 2. und 3. Trimenon stattfanden und nur 11 % der Patienten im idealen Zeitfenster zwischen der SSW 20 - 22 echokardiographiert wurden. Für den Vergleich der Untersuchungszeitpunkte galt der Grundsatz: Je später eine fetale Echokardiographie durchgeführt wurde, umso höher lag die Fehleinschätzung und desto schlechter war die Vorhersagekraft der Verdachtsdiagnose. Im 3. Trimenon wurden insgesamt mehr AHF nicht erkannt und somit falsch negativ gewertet als im 2. Trimenon (Gynäkologen: n = 20; 26 % vs. n = 12; 15,8 %, Kinderkardiologen: n = 29; 33,7 % vs. n = 12; 16,9 %).

Außerdem wurde festgestellt, dass die Detektionsrate deutlich vom Typ des AHF, bzw. der jeweiligen Diagnosegruppe abhing. Mittelschwere AHF bildeten über alle Gruppen hinweg die Mehrheit, wohingegen im internationalen Vergleich vorwiegend leichte AHF diagnostiziert werden. Die Sensitivität lag bei leichten AHF bei 28,6 %, bei mittelschweren AHF bei 87,2 % und bei schweren AHF bei 62,5 %.

Insgesamt konnten keine größeren Unterschiede in der Diagnosesicherheit der beiden Untersucher nachgewiesen werden. Die Sensitivität der Gynäkologen lag bei 63,5 %, die der Kinderkardiologen bei 58,7 %.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Gebiet Hamburg mit Hilfe der fetalen Echokardiographie in der mittleren und späten Schwangerschaft durch eine frühzeitige Zusammenarbeit von Gynäkologen und Kinderkardiologen eine genaue Diagnosestellung möglich ist. Dennoch bleibt die pränatale Diagnostik eine große Herausforderung, da sie trotz der guten Studienergebnisse immer noch deutlich hinter den Ergebnissen anderer fetaler Organfehlbildungen liegt und zukünftig weiter verbessert werden kann. Ziel ist es, eine möglichst rasche und valide Diagnosestellung zu ermöglichen, um den Betroffenen zum frühestmöglichen Zeitpunkt die optimale Therapie zur Verfügung stellen zu können. Hierbei ist der ideale Untersuchungszeitpunkt zwischen SSW 20 und 22 ausschlaggebend.

Literaturverzeichnis

Abdul-Khaliq H, Berger F (2011) Angeborene Herzfehler. Die Diagnose wird häufig zu spät gestellt. *Dtsch Arztebl.* 2011, Jg. 108, Heft 31–32.

Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S (1992) Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *Bmj* 1992; 304: 671–674.

AEPC (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology) www.aepc.org (Stand 24.09.13, 15:10).

Agha MM, Glazier RH, Moineddin R, Moore AM, Guttmann A (2011) Socioeconomic status and prevalence of congenital heart defects: does universal access to health care system eliminate the gap? *Birth Defects Res A.* 2011; 91: 1011–1018.

Allan HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ (2001) *Moss and Adams' heart disease in infants, children, an adolescents, including the fetus and young adult.* Sixth edition, Volume I, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo, Part A,64-76. ISBN: 1451118937.

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

Allan L (2003) Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 143 – 146.

Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhänsli I, Oberhoffer R, Sharland G, Simpson J, Sonesson SE; Fetal Cardiology Working Group; Association for European Paediatric Cardiology (2004) Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe, *Cardiol Young*; 14: 109–114.

Allan L (2010) Fetal cardiac scanning today; *Prenat Diagn* 2010; 30: 639–643.

Anderson R, Baker E, Penny D, Redigton A, Rigby M, Wernovsky G (2009) *Paediatric cardiology*, 3rd ed., Philadelphia, PA: Churchill Livingstone / Elsevier, c2010; Chapter 8,143 ISBN: 9780702030642.

Apitz J (2002) *Pädiatrische Kardiologie – Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2. Überarbeitete Aufl., Kapitel 1.2, S.4-8 ISBN: 978-3798513228.

Axt-Fliedner R, Gembruch U (2010) Nuchal Translucency and Fetal Cardiac Malformation. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 114-150.

Bakiler AR, Ozer EA, Kanik A, Kanit H, Aktas FN (2007) Accuracy of Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease with Fetal Echokardiography. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22; 241-244.

Ballweg JA, Wernovsky G, Gaynor JW (2007) Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2007 28: 126 – 133.

Başpınar O, Karaaslan S, Oran B, Baysal T, Elmaci AM, Yorulmaz A (2006) Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr*. 2006 Jul-Sep;48(3):237-43.

Berg C, Geipel A, Gembruch U (2007) Der Vier-Kammer-Blick in der fetalen Echokardiographie. *Ultraschall in Med*; 28: 132–157.

Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, Gembruch U, Baschat AA (2003) Prenatal diagnosis of cardiopulmonary syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 451 – 459.

Berg C, Gembruch U, Geipel A (2009) Die Ausflusstrakt-Schnittebenen in der zweidimensionalen fetalen Echokardiographie – Teil 1, *Ultraschall in Med* 2009; 30: 128–149.

Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, Hetzer R (1999) Incidence of atrial flutter / fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 75–8.

Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI (2010) The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010;13:26–34.

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

Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D (1999) Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916 – 8.

Bosi G, Garani G, Scorrano M, Calzolari E, IMER Working Party (2003) Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry. *J Pediatr* 2003; 142: 690-698.

Botto LD, Correa A, Erickson JD (2001) Racial and Temporal Variations in the Prevalence of Heart Defects, *Pediatrics* 2001; 107; e32.

Botto LD, Lin AE, Riehle-Colarusso T, Malik S, Correa A, National Birth Defects Prevention Study.(2007). Seeking causes: Classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 714 – 727.

Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR (1998) 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998; 352: 1577 – 81.

Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, Verhulst L, Ricci M, Bull C (2006) Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart* 2006; 92: 1298–302.

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

Capozzi G, Caputo S, Pizzuti R, Martina L, Santoro M, Santoro G, Sarubbi B, Iacono C, D'Alto M, Bigazzi MC, Pacileo G, Merlino E, Caianiello G, Russo MG, Calabrò R (2008) Congenital heart disease in live-born children: incidence, distribution, and yearly changes in the Campania Region. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 368–374.

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

Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M (2002) Detection of fetal structural abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1–4.

Cesnjevar R, Purbojo A (2011) Operationen angeborener Herzfehler. *Frauenheilkunde up2date* 2011; 5(1): 45-59.

Chaoui R, Heling K, Mielke G, Hofbeck M, Gembruch U (2008) Qualitätsanforderungen der DEGUM zur Durchführung der fetalen Echokardiografie. *Ultraschall in Med* 2008; 29(2): 197-200.

Chaoui R. (2003) The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detectionrate. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 22: 3–10.

Chung ML, Lee BS, Kim EA, Kim KS, Pi SY, Oh YM, Park IS, Seo DM, Won HS (2010) Impact of fetal echocardiography on trends in disease patterns and outcomes of congenital heart disease in a neonatal intensive care unit. *Neonatology* 2010; 98:41–46.

Coding Committee of the Association for European Paediatric Cardiology (2002) The European Paediatric Cardiac Code: the first revision. *Cardiol Young*. 2002 Sep;12 Suppl 2:1-211.

Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutiérrez-Larraya F, de la Fuente P, Puerto B, Borrell A (2002) Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn*. 2002 Jul;22(7):586-93.

Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR, Puga FJ, Collins-Nakai RL, Williams WG, Mercier LA, Huckell VF, Finley JP, McKay R (1998) Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol* 1998;14:395–452.

Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS (1988) The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:409-413.

Copel JA, Tan ASA, Kleinman CS (1997) Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 237 – 41.

DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)
http://www.degum.de/Stufe_III.668.0.html (Stand: 24.09.13, 15.10 Uhr).

DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie) Mai 2011; Pressemitteilung: <http://www.pressrelations.de/new/standard/dereferrer.cfm?r=450274> (Stand 25.09.13, 17.00 Uhr); <http://www.dgthg.de/> (Stand 25.09.13, 17.00 Uhr).

Dilber D, Malcic I (2010) Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr* 169:543–550.

Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H (2011) Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(26): 452-9.

Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group (2011) Congenital Heart Defects in Europe Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005, *Circulation*. 2011;123:841-849.

Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH (1998) Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinat* 1998; 15: 237 – 42.

Eichhorn KH, Schramm T, Bald R, Hansmann M, Gembruch U (2006) Qualitätsanforderungen an die DEGUM-Stufe I bei der geburtshilflichen Ultraschalldiagnostik im Zeitraum 19 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med*; 27:185–187.

Ferencz C (1990) On the birth prevalence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(7):1701-1702.

Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW (1985) Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 121(1), 31-6.

Ferencz C, Rubin J, Loffredo C, Magee C (1993) Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington-Infant-Study 1981-1989. *Futura*, Mount Kisco, New York Futura Publishing Co.Inc.

Fernandez CO, Ramaciotti C, Martin LB, Twickler DM (1998) The four-chamber view and its sensitivity in detecting congenital heart defects. *Cardiology* 1998; 90: 202 – 6.

Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N (2002) Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002 87: 67–69.

Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW, Henrich W (2007) Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 38–43.

Garne E, Stoll C, Clement M; European Group (2001) Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17, 386-91.

Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L (1999) Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *NEJM* 1999; 340: 839–46.

Gembruch U, Chaoui R (1997) Möglichkeiten und Grenzen eines Screening Programms. Pränatale Diagnostik fetaler Herzfehler durch Untersuchung von „High-risk“- und „Low-risk“-Kollektiven. *Gynäkologe* 1997;30;191-199.

Gembruch U, Geipel A (2003) Indications for fetal echocardiography: screening in low- and high-risk populations. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (Hrsg). *Fetal cardiology*. London: Martin Dunitz, 2003: 89–106.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986), zuletzt geändert am 21. März 2013, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 29.05.2013 B5, in Kraft getreten am 1. Juli 2013.

Gottliebson WM, Border WL, Franklin CM, Meyer RA, Michelfelder EC (2006) Accuracy of fetal echocardiography: a cardiac segment-specific analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28(1), 15-21.

Grandjean H, Larroque D, Levi S, The Eurofetus Study Group (1999) The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 446– 54.

Greutmann M, Tobler D (2012) Changing Epidemiology and Mortality in Adult Congenital Heart Disease - Looking into the Future. *Future Cardiol.* 2012; 8(2):171-177.

Haas NA, Kleideiter U (2011) *Kinderkardiologie, Klinik und Praxis der Hererkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, Kapitel 3.3, S 37.

Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K (1998) Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998; 18: 808 –15.

Heron MP, Smith BL (2007) Deaths: leading causes for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2007; 55: 1–92.

Hoffman JI, Christianson R (1978) Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *American Journal of Cardiology*. Volume 42, 4; 641-647.

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

Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S (2000) Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart* 2000; 84: 294–298.

ISUOG - The international society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 107–113.

Kamphuis M, Ottenkamp J, Vliegen HW, Vogels T, Zwinderman KH, Kamphuis RP, Verloove-Vanhorick SP (2002) Health related quality of life and health status in adult survivors with previously operated complex congenital heart disease. *Heart*. 2002 April; 87(4): 356–362.

Keck EW, Hausdorf G (2002), *Pädiatrische Kardiologie*. 5. Überarbeitete Auflage. Urban & Fischer Verlag: München, Jena. Kapitel 1, Seite 1.

Keith JD (1978) *Prevalence, incidence and epidemiology*. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P (eds) *Heart disease in infancy and childhood*, 3rd ed. MacMillan Publ, New York.

Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ (2010) Changing mortality in congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56,1149–1157.

Kilner H, Wong M, Walayat M (2011) The antenatal detection rate of major congenital heart disease in Scotland; *Scott Med J* 2011 56: 122.

Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman RE (2004) *Nelson Textbook of Pediatrics - Epidemiology and genetic basis of congenital heart disease*. ed 17. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1499–1502. ISBN: 978-1-4377-0755-7.

Kovalchin JP, Silverman NH (2004) The impact of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2004 May-Jun; 25(3):299-306.

Kumar PK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK (1999) Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649 – 53.

Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2010) Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222: 321-326.

Loup O, von Weissenfluh C, Gahl B, Schwerzmann M, Carrel T, Kadner A (2009) Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul;36(1):105-11.

Mahle WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ (2001) Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1277–82.

Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, Gidding SS, Beekman RH 3rd, Grosse SD (2009) Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: Scientific statement from the AHA and AAP. *Pediatrics* 2009; 124: 823–36.

Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L (2007) Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 115,163–172.

McAuliffe F, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA (2004) Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 191, 1486-90.

Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, Meinel K (2002) Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med*; 23: 11–12.

Montana E, Khoury MJ, Cragan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D (1996) Trends and outcome after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia 1990–94. *JACC* 1996; 28: 1805–9.

Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, Gewillig M (2009) Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr* 98:472–477.

Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, Hager A, Dubowy KO, Peters B, Mir TS (2013) Health-related quality of life compared with cardiopulmonary exercise testing at the midterm follow-up visit after tetralogy of Fallot repair: a study of the German competence network for congenital heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2013 Jun; 34(5):1081-7.

Muntau AC (2009) *Intensivkurs Pädiatrie*. 5. Auflage, Elsevier GmbH, S. 275. ISBN: 978-3-437-43392-4.

- Nora JJ, Hart-Nora A** (1984) The genetic contribution to congenital heart diseases. In: Nora JJ, Takao A, eds. *Congenital Heart Disease: Causes and Processes*. Mt Kisco, NY: Futura Publishing Co; 1984:3-13.
- Pees C, Haas NA, Lange PE** (1999) The clinical diagnosis of aortic isthmus stenosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 1999; 124: 1329–34.
- Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera, DM, Nicolson SC, MD, Montenegro LM, Tabbutt S, Zimmerman RA, Licht DJ** (2009) Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, Not Balloon Atrial Septostomy. *Circulation* 2009; 119: 709–16.
- Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E** (2003) The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 195-221.
- Quisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E** (1998) Prenatal diagnosis of major malformations: Quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20.248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn* 1998; 18: 567 – 76.
- Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld** (2004) American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of fetal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 803–810.
- Rychik J, Tian ZY, Fogel MA, Joshi V, Rose NC, Jacobs ML** (1997) The single ventricle heart in the fetus: accuracy of prenatal diagnosis and outcome. *J Perinatol* 1997; 17: 183 – 8.
- Schleußner E** (2013) Drohende Frühgeburt: Prävention, Diagnostik und Therapie; The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 227-36.
- Schneider KTM, Gonser M, Grab D, Hecher K, Rempen A, Schramm T, Steiner H, Vetter K, Voigt J, Wisser J, (2013)** Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.; Standards in der Perinatalmedizin - Dopplersonographie in der Schwangerschaft; *AWMF-Registernr.* 015/019m, Klasse S1.
- Schumacher G** (2008) *Klinische Kinderkardiologie : Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg : Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Schumacher G, Hess J (2001) *Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 3. Überarbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Kapitel 1, S. 1-12.

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW (2011) Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany - A study of the competence network for congenital heart defects. *Clin Res Cardiol* (2011) 100:1111–1117.

Sharland G. (2012) Fetal cardiac screening and variation in prenatal detection rates of congenital heart disease: why bother with screening at all? *Future Cardiol.* 2012 Mar; 8(2):189-202.

Simpson JM, Sharland GK (2000) Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Jul;16(1):30-6.

Sklansky MS, Berman DP, Pruetz JD, Chang RK (2009) Prenatal screening for major congenital heart disease: superiority of outflow tracts over the 4-chamber view. *J Ultrasound Med.* 2009 Jul;28(7):889-99.

Smrcek JM, Christoph Berg, MD, PhD, Annegret Geipel, MD, PhD, Rolf Fimmers, MD, Roland Axt-Fliedner, MD, PhD, Klaus Diedrich, MD, PhD, Ulrich Gembruch, MD, PhD (2006) Detection Rate of Early Fetal Echocardiography and In Utero Development of Congenital Heart Defects. *J Ultrasound Med* 2006; 25:187–196.

Stoll C, Alembik Y, Dott B (1998) Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1998; 18: 801– 7.

Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G (1996) Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultra-sonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348: 854–7.

Tegnander E, Eik-Nes SH (2006a) The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jul;28(1):8-14.

Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH (2006b) Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses - detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(3), 252-65.

- Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, Kovalchin JP, Silverman NH** (1999) Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1696 – 1701.
- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW** (2011) Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2241-7.
- Verheugt CL, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Mulder BJ** (2008) Longterm prognosis of congenital heart defects: Asystematic review. *Int J Cardiol* 2008; 131: 25 – 32.
- Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, Somerville J, Williams RG, Webb GD** (2001) Task force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37,1170–1175 (2001).
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD** (2008) ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 118,2395–2451.
- Wladimiroff JW, Stewart PA, Sachs ES, Niermeijer MF** (1985) Prenatal diagnosis and management of congenital heart defect: significance of associated fetal anomalies and prenatal chromosome studies. *Am J Med Genet*. 1985;21:285-290.
- Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Lee-Tannock A, Ward C** (2003) Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 19–25.
- Wren C, Richmond S, Donaldson L** (2000) Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000; 83: 414—419.
- Wu MH, Chen HC, Lu CW, Wang JK, Hu- ang SC, Huang SK** (2010) Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. *J Pediatr* 2010; 156: 782–5.
- Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R** (1997) Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):550-5.

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

Zidere V, Bellsham-Revell H, Persico N, Allan LD (2013) A comparison of the echocardiographic findings in fetuses less than 15 weeks' gestation with later cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 May 23.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Zeitpunkte der richtigen Diagnosestellung in Bezug auf die häufigsten isolierten AHF | 11 |
| Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der SSW bei Geburt (n = 187), SSW 18 = Spätabort | 18 |
| Abbildung 3: Vergleichende Häufigkeitsverteilung zu allen drei Untersuchungszeitpunkten nach SSW. Die eingezeichneten schwarzen Linien unterteilen die zeitliche Achse in Trimeni | 20 |
| Abbildung 4: Gestationsalter bei der pränatalen Untersuchung beim Gynäkologen. Markierung des Untersuchungszeitpunktes zwischen SSW 20 und 22 | 21 |
| Abbildung 5: Gestationsalter bei der pränatalen Untersuchung beim Kinderkardiologen. Markierung des Untersuchungszeitpunktes zwischen SSW 20 und 22 | 21 |
| Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von Frühgeborenen, Reifgeborenen und Übertragenen | 22 |
| Abbildung 7: Darstellung der Diagnosesicherheit von AHF durch die Gynäkologen und Kinderkardiologen in Abhängigkeit vom Gestationsalter / Untersuchungszeitpunkt | 23 |
| Abbildung 8: Balkendiagramm mit postnataler Häufigkeitsverteilung von PAN 0-3 in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung..... | 25 |
| Abbildung 9: Balkendiagramm der PAN-Diagnosegruppen 1-3 nach Diagnosehäufigkeit in Prozent zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten prä- und postnatal | 27 |
| Abbildung 10: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten von Gynäkologen, Kinderkardiologen und gemeinsame Ergebnisse zu den jeweiligen Diagnosegruppen nach der PAN-Klassifikation | 29 |
| Abbildung 11: Balkendiagramm mit der postnatalen Häufigkeitsverteilung von EPCC 0-8 in Abhängigkeit von der Geschlechterverteilung | 30 |
| Abbildung 12: Balkendiagramm der EPCC-Diagnosegruppen 1-8 nach Diagnosehäufigkeit in Prozent zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten prä- und postnatal..... | 34 |
| Abbildung 13: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten von Gynäkologen, Kinderkardiologen und gemeinsame Ergebnisse zu den jeweiligen Diagnosegruppen nach der EPCC-Klassifikation..... | 36 |
| Abbildung 14: Verhältnis von leichten, mittelschweren und schweren AHF, registriert von den verschiedenen institutionellen Gruppen | 41 |
| Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der durchgeführten fetalen Echokardiographie und nachfolgenden AHF-Diagnosen | 46 |
| Abbildung 16: Schätzung der klinischen Relevanz der AHF für die nächsten Jahrzehnte, Kompetenznetz für AHF, Deutschland | 53 |
| Abbildung 17: Wohnsitze der Patientinnen, eingezeichnet in einen Ausschnitt einer europäischen Landkarte | 74 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Untersuchungsablauf der Pränataldiagnostiker..... | 7 |
| Tabelle 2: Die Ausschlusskriterien | 15 |
| Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der PAN-Klassifikation | 24 |
| Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität und Prävalenz (in % + 95 %-KI) der beiden Untersucher im Vergleich (Gynäkologe, Kinderkardiologe, gemeinsame Diagnose) bei den PAN-Gruppen 1-3 | 28 |
| Tabelle 5: Häufigkeitstabelle der EPCC-Gruppen postnatal, (<i>kursiv: genauer ausgewertet</i>)..... | 30 |
| Tabelle 6: Prävalenz, Sensitivitäten und Spezifitäten (in % + 95 %-KI) der beiden Untersucher im Vergleich (Gynäkologe, Kinderkardiologe, gemeinsame Diagnose) bei den EPCC-Gruppen 1, 2 und 5-7 | 35 |
| Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der PAN-Gruppen 0-3 der Hamburger Studie im Vergleich zur PAN-Studie..... | 40 |
| Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der EPCC-Ergebnisse der Hamburger Studie im Vergleich zur PAN-Studie..... | 43 |
| Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Aufnahme im UHZ bei den Kinderkardiologen - Zeitraum: 2006-2010 | 73 |
| Tabelle 10: Häufigkeitstabelle von Frühgeburten, Normalgeburten und Übertragenen Kindern..... | 73 |
| Tabelle 11: Einweiserindikationen zur fetalen Echokardiographie | 73 |
| Tabelle 12: Diagnosesicherheit des Gynäkologen in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes im 2. / 3. Trimenon | 74 |
| Tabelle 13: Diagnosesicherheit des Kinderkardiologen in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes im 2. / 3. Trimenon | 75 |
| Tabelle 16: Häufigkeitstabelle der Diagnosegruppe EPCC 0-8 postnatal..... | 75 |
| Tabelle 17: Häufigkeitstabelle der Diagnosegruppe PAN 0-3 postnatal | 75 |
| Tabelle 16: Verarbeitete Fälle der Diagnosegruppe EPCC..... | 75 |
| Tabelle 17: EPCC_kika1 * EPCC_post1 * EPCC_G1 Kreuztabelle..... | 76 |
| Tabelle 18: EPCC_kika2 * EPCC_post2 * EPCC_G2 Kreuztabelle..... | 76 |
| Tabelle 19: EPCC_kika3 * EPCC_post3 * EPCC_G3 Kreuztabelle..... | 77 |
| Tabelle 20: EPCC_kika4 * EPCC_post4 * EPCC_G4 Kreuztabelle..... | 77 |
| Tabelle 21: EPCC_kika5 * EPCC_post5 * EPCC_G5 Kreuztabelle..... | 78 |
| Tabelle 22: EPCC_kika6 * EPCC_post6 * EPCC_G6 Kreuztabelle..... | 79 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 23: EPCC_kika7 * EPCC_post7 * EPCC_G7 Kreuztabelle..... | 79 |
| Tabelle 24: EPCC_kika8 * EPCC_post8 * EPCC_G8 Kreuztabelle..... | 80 |
| Tabelle 25: Verarbeitete Fälle der Diagnosegruppe PAN | 80 |
| Tabelle 26: PAN_kika1 * PAN_post1 * PAN_G1 Kreuztabelle..... | 80 |
| Tabelle 27: PAN_kika2 * PAN_post2 * PAN_G2 Kreuztabelle..... | 81 |
| Tabelle 28: PAN_kika3 * PAN_post3 * PAN_G3 Kreuztabelle..... | 82 |

Anhang

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Aufnahme im UHZ bei den Kinderkardiologen - Zeitraum: 2006-2010

| Jahr | Patienten | Prozent |
|-------|------------|---------|
| 2006 | 34 | 18,18 % |
| 2007 | 23 | 12,3 % |
| 2008 | 44 | 23,53 % |
| 2009 | 46 | 24,6 % |
| 2010 | 35 | 18,72 % |
| 2011 | 5 | 2,67 % |
| SUMME | 187 | 100 % |

Tabelle 10: Häufigkeitstabelle von Frühgeburten, Normalgeburten und Übertragenen Kindern

| | | Geburtszeitpunkt | | | |
|---------|----------------|------------------|---------|------------------|---------------------|
| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
| Gültig | Frühgeburten | 62 | 33,2 | 33,3 | 33,3 |
| | Normalgeburten | 123 | 65,8 | 66,1 | 99,5 |
| | Übertragene | 1 | ,5 | ,5 | 100,0 |
| | Gesamt | 186 | 99,5 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 1 | ,5 | | |
| Gesamt | | 187 | 100,0 | | |

Tabelle 11: Einweiserindikationen zur fetalen Echokardiographie

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|-------------------------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig | strukturelle Fehlbildung | 172 | 92,0 | 92,5 | 92,5 |
| | Rhythmusstörung | 3 | 1,6 | 1,6 | 94,1 |
| | maternale Indikation | 2 | 1,1 | 1,1 | 95,2 |
| | Herzfehler familiär 1. Grades | 5 | 2,7 | 2,7 | 97,8 |
| | Verlaufskontrolle | 4 | 2,1 | 2,2 | 100,0 |
| | Gesamt | 186 | 99,5 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 1 | ,5 | | |
| Gesamt | | 187 | 100,0 | | |



Abbildung 17: Wohnsitze der Patientinnen, eingezeichnet in einen Ausschnitt einer europäischen Landkarte (erstellt mit Hilfe von: <http://batchgeo.com/map/93a88775453fd2e4a7978397d99aee3f>); Fußnote bei Patientengut

Tabelle 12: Diagnosesicherheit des Gynäkologen in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes im 2. / 3. Trimenon

| maternales Alter bei Ugyn in Trimenon | | | | Postnatale Diagnose | | Gesamt |
|---------------------------------------|-----------|--------|--------|---------------------|---------|---------|
| | | | | gesund | krank | |
| 2. Trimenon | Vergl_Gyn | gesund | Anzahl | 7 | 12 | 19 |
| | | | % | 53,8 % | 15,8 % | 21,3 % |
| | | krank | Anzahl | 6 | 64 | 70 |
| | | | % | 46,2 % | 84,2 % | 78,7 % |
| | Gesamt | | Anzahl | 13 | 76 | 89 |
| | | | % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| 3. Trimenon | Vergl_Gyn | gesund | Anzahl | 10 | 20 | 30 |
| | | | % | 83,3 % | 26,0 % | 33,7 % |
| | | krank | Anzahl | 2 | 57 | 59 |
| | | | % | 16,7 % | 74,0 % | 66,3 % |
| | Gesamt | | Anzahl | 12 | 77 | 89 |
| | | | % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % |

Tabelle 13: Diagnosesicherheit des Kinderkardiologen in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes im 2. / 3. Trimenon

| maternales Alter bei Ukika in Trimenon | | | | Postnatale Diagnosen | | Gesamt |
|--|------------|--------|---------|----------------------|---------|--------|
| | | | | gesund | krank | |
| 2. Trimenon | Vergl_kika | gesund | Anzahl | 3 | 12 | 15 |
| | | | % | 23,1 % | 16,9 % | 17,9 % |
| | | krank | Anzahl | 10 | 59 | 69 |
| | | | % | 76,9 % | 83,1 % | 82,1 % |
| Gesamt | | Anzahl | 13 | 71 | 84 | |
| | | % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | |
| 3. Trimenon | Vergl_kika | gesund | Anzahl | 5 | 29 | 34 |
| | | | % | 38,5 % | 33,7 % | 34,3 % |
| | | krank | Anzahl | 8 | 57 | 65 |
| | | | % | 61,5 % | 66,3 % | 65,7 % |
| Gesamt | | Anzahl | 13 | 86 | 99 | |
| | | % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | |

Tabelle 14: Häufigkeitstabelle der Diagnosegruppe EPCC 0-8 postnatal

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig 0 | 23 | 12,2 | 12,9 | 12,9 |
| 1 | 34 | 18,1 | 19,1 | 32,0 |
| 2 | 17 | 9,0 | 9,6 | 41,6 |
| 3 | 2 | 1,1 | 1,1 | 42,7 |
| 4 | 3 | 1,6 | 1,7 | 44,4 |
| 5 | 28 | 14,9 | 15,7 | 60,1 |
| 6 | 51 | 27,1 | 28,7 | 88,8 |
| 7 | 18 | 9,6 | 10,1 | 98,9 |
| 8 | 2 | 1,1 | 1,1 | 100,0 |
| Gesamt | 178 | 94,7 | 100,0 | |
| Fehlend -9 | 5 | 2,7 | | |
| System | 5 | 2,7 | | |
| Gesamt | 10 | 5,3 | | |
| Gesamt | 187 | 100,0 | | |

Tabelle 15: Häufigkeitstabelle der Diagnosegruppe PAN 0-3 postnatal

| | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Gültig 0 | 24 | 12,8 | 13,5 | 13,5 |
| 1 | 23 | 12,2 | 12,9 | 26,4 |
| 2 | 122 | 64,9 | 68,5 | 94,9 |
| 3 | 9 | 4,8 | 5,1 | 100,0 |
| Gesamt | 178 | 94,7 | 100,0 | |
| Fehlend -9 | 2 | 1,1 | | |
| System | 8 | 4,3 | | |
| Gesamt | 10 | 5,3 | | |
| Gesamt | 187 | 100,0 | | |

Tabelle 16: Verarbeitete Fälle der Diagnosegruppe EPCC

| Verarbeitete Fälle | Gültig | | Fehlend | | Gesamt | |
|--------------------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|
| | N | Prozent | N | Prozent | N | Prozent |
| EPCC | 170 | 90,9% | 17 | 9,1% | 187 | 100% |

Tabelle 17: EPCC_kika1 * EPCC_post1 * EPCC_G1 Kreuztabelle

| EPCC_G1 | | | | EPCC_post1 | | Gesamt |
|----------------------|------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 130 | 13 | 143 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 90,9% | 9,1% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 98,5% | 100,0% | 98,6% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 2 | 0 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 1,5% | 0,0% | 1,4% |
| | Gesamt | | Anzahl | 132 | 13 | 145 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 91,0% | 9,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | EPCC_kika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 2 | 2 | 4 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 40,0% | 10,0% | 16,0% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 18 | 21 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 14,3% | 85,7% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 60,0% | 90,0% | 84,0% |
| | Gesamt | | Anzahl | 5 | 20 | 25 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 20,0% | 80,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | EPCC_kika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 132 | 15 | 147 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 89,8% | 10,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 96,4% | 45,5% | 86,5% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 5 | 18 | 23 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 21,7% | 78,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 3,6% | 54,5% | 13,5% |
| | Gesamt | | Anzahl | 137 | 33 | 170 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika1 | 80,6% | 19,4% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 18: EPCC_kika2 * EPCC_post2 * EPCC_G2 Kreuztabelle

| EPCC_G2 | | | | EPCC_post2 | | Gesamt |
|----------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika2 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 147 | 0 | 147 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post2 | 98,0% | 0,0% | 96,7% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 2 | 5 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 60,0% | 40,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post2 | 2,0% | 100,0% | 3,3% |
| | Gesamt | | Anzahl | 150 | 2 | 152 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 98,7% | 1,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | EPCC_kika2 | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 15 | 18 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 16,7% | 83,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Gesamt | | Anzahl | 3 | 15 | 18 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 16,7% | 83,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | EPCC_kika2 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 147 | 0 | 147 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von EPCC_post2 | 96,1% | 0,0% | 86,5% | |
| | diagnostiziert | Anzahl | 6 | 17 | 23 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika2 | 26,1% | 73,9% | 100,0% | |

| | | | | |
|--------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | % innerhalb von EPCC_post2 | 3,9% | 100,0% | 13,5% |
| Gesamt | Anzahl | 153 | 17 | 170 |
| | % innerhalb von EPCC_kika2 | 90,0% | 10,0% | 100,0% |
| | % innerhalb von EPCC_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 19: EPCC_kika3 * EPCC_post3 * EPCC_G3 Kreuztabelle

| EPCC_G3 | | | | EPCC_post3 | | Gesamt |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_k ika3 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 165 | 2 | 167 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | | Gesamt | Anzahl | 165 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | EPCC_k ika3 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 1 | | 1 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 100,0% | | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 33,3% | | 33,3% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 2 | | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 100,0% | | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 66,7% | | 66,7% |
| Gesamt | Anzahl | 3 | | 3 | | |
| | % innerhalb von EPCC_kika3 | 100,0% | | 100,0% | | |
| | % innerhalb von EPCC_post3 | 100,0% | | 100,0% | | |
| Gesamt | EPCC_k ika3 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 166 | 2 | 168 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 98,8% | 100,0% | 98,8% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 2 | 0 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post3 | 1,2% | 0,0% | 1,2% |
| | Gesamt | Anzahl | 168 | 2 | 170 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika3 | 98,8% | 1,2% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tabelle 20: EPCC_kika4 * EPCC_post4 * EPCC_G4 Kreuztabelle

| EPCC_G4 | | | | EPCC_post4 | | Gesamt |
|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_k ika4 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 164 | 1 | 165 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 99,4% | 0,6% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post4 | 98,8% | 100,0% | 98,8% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 2 | 0 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post4 | 1,2% | 0,0% | 1,2% |
| Gesamt | Anzahl | 166 | 1 | 167 | | |
| | % innerhalb von EPCC_kika4 | 99,4% | 0,6% | 100,0% | | |
| | % innerhalb von EPCC_post4 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | |
| | diagnostiziert | EPCC_k ika4 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 1 | 1 |
| % innerhalb von EPCC_kika4 | | | | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| % innerhalb von EPCC_post4 | | | | 50,0% | 100,0% | 66,7% |
| diagnostiziert | | | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post4 | 50,0% | 0,0% | 33,3% |
| Gesamt | Anzahl | 2 | 1 | 3 | | |
| | % innerhalb von EPCC_kika4 | 66,7% | 33,3% | 100,0% | | |
| | % innerhalb von EPCC_post4 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | |

| | | | | | | |
|--------|----------------|----------------------------|----------------------------|--------|--------|--------|
| Gesamt | EPCC_kika4 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 165 | 2 | 167 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post4 | 98,2% | 100,0% | 98,2% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 0 | 3 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 100,0% | 0,0% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post4 | 1,8% | 0,0% | 1,8% | |
| Gesamt | | | Anzahl | 168 | 2 | 170 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika4 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post4 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 21: EPCC_kika5 * EPCC_post5 * EPCC_G5 Kreuztabelle

| | | | | EPCC_post5 | | Gesamt |
|----------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| EPCC_G5 | | | | | | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika5 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 130 | 7 | 137 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 94,9% | 5,1% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post5 | 97,7% | 87,5% | 97,2% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 1 | 4 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 75,0% | 25,0% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 2,3% | 12,5% | 2,8% | |
| Gesamt | | Anzahl | 133 | 8 | 141 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 94,3% | 5,7% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| diagnostiziert | EPCC_kika5 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 5 | 2 | 7 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 71,4% | 28,6% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post5 | 50,0% | 10,5% | 24,1% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 5 | 17 | 22 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 22,7% | 77,3% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 50,0% | 89,5% | 75,9% | |
| Gesamt | | Anzahl | 10 | 19 | 29 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 34,5% | 65,5% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| Gesamt | EPCC_kika5 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 135 | 9 | 144 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 93,8% | 6,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post5 | 94,4% | 33,3% | 84,7% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 8 | 18 | 26 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 30,8% | 69,2% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 5,6% | 66,7% | 15,3% | |
| Gesamt | | Anzahl | 143 | 27 | 170 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika5 | 84,1% | 15,9% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post5 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tabelle 22: EPCC_kika6 * EPCC_post6 * EPCC_G6 Kreuztabelle

| EPCC_G6 | | | | EPCC_post6 | | Gesamt |
|----------------------|------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika6 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 97 | 10 | 107 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 90,7% | 9,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 95,1% | 83,3% | 93,9% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 5 | 2 | 7 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 71,4% | 28,6% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 4,9% | 16,7% | 6,1% |
| | Gesamt | | Anzahl | 102 | 12 | 114 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 89,5% | 10,5% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | EPCC_kika6 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 7 | 9 | 16 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 43,8% | 56,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 35,0% | 25,0% | 28,6% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 13 | 27 | 40 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 32,5% | 67,5% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 65,0% | 75,0% | 71,4% |
| | Gesamt | | Anzahl | 20 | 36 | 56 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 35,7% | 64,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | EPCC_kika6 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 104 | 19 | 123 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 84,6% | 15,4% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 85,2% | 39,6% | 72,4% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 18 | 29 | 47 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 38,3% | 61,7% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 14,8% | 60,4% | 27,6% |
| | Gesamt | | Anzahl | 122 | 48 | 170 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika6 | 71,8% | 28,2% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post6 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 23: EPCC_kika7 * EPCC_post7 * EPCC_G7 Kreuztabelle

| EPCC_G7 | | | | EPCC_post7 | | Gesamt |
|----------------------|------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika7 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 141 | 5 | 146 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 96,6% | 3,4% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 99,3% | 71,4% | 98,0% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 1 | 2 | 3 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 33,3% | 66,7% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 0,7% | 28,6% | 2,0% |
| | Gesamt | | Anzahl | 142 | 7 | 149 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 95,3% | 4,7% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | EPCC_kika7 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 2 | 2 | 4 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 20,0% | 18,2% | 19,0% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 8 | 9 | 17 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 47,1% | 52,9% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 80,0% | 81,8% | 81,0% |
| | Gesamt | | Anzahl | 10 | 11 | 21 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 47,6% | 52,4% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post7 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | EPCC_kika7 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 143 | 7 | 150 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 95,3% | 4,7% | 100,0% |

| | | | | | |
|----------------|--------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | | % innerhalb von EPCC_post7 | 94,1% | 38,9% | 88,2% |
| diagnostiziert | Anzahl | | 9 | 11 | 20 |
| | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 45,0% | 55,0% | 100,0% |
| | | % innerhalb von EPCC_post7 | 5,9% | 61,1% | 11,8% |
| Gesamt | Anzahl | | 152 | 18 | 170 |
| | | % innerhalb von EPCC_kika7 | 89,4% | 10,6% | 100,0% |
| | | % innerhalb von EPCC_post7 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 24: EPCC_kika8 * EPCC_post8 * EPCC_G8 Kreuztabelle

| | | | | EPCC_post8 | | Gesamt |
|----------------------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| EPCC_G8 | | | | | | |
| nicht diagnostiziert | EPCC_kika8 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 166 | | 166 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 100,0% | | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | | 100,0% |
| | | Gesamt | Anzahl | 166 | | 166 |
| | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 100,0% | | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | | 100,0% | |
| diagnostiziert | EPCC_kika8 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 2 | 0 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | 0,0% | 50,0% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 0 | 2 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post8 | 0,0% | 100,0% | 50,0% |
| Gesamt | | Anzahl | 2 | 2 | 4 | |
| | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 50,0% | 50,0% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| | | | | | | |
| Gesamt | EPCC_kika8 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 168 | 0 | 168 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | 0,0% | 98,8% |
| | | diagnostiziert | Anzahl | 0 | 2 | 2 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 0,0% | 100,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von EPCC_post8 | 0,0% | 100,0% | 1,2% |
| | Gesamt | | Anzahl | 168 | 2 | 170 |
| | | | % innerhalb von EPCC_kika8 | 98,8% | 1,2% | 100,0% |
| | | % innerhalb von EPCC_post8 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

Tabelle 25: Verarbeitete Fälle der Diagnosegruppe PAN

| Verarbeitete Fälle | Gültig | | Fehlend | | Gesamt | |
|--------------------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|
| | N | Prozent | N | Prozent | N | Prozent |
| PAN | 168 | 89,8% | 19 | 10,2% | 187 | 100% |

Tabelle 26: PAN_kika1 * PAN_post1 * PAN_G1 Kreuztabelle

| | | | | PAN_post1 | | Gesamt |
|----------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| PAN_G1 | | | | | | |
| nicht diagnostiziert | PAN_kika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 137 | 10 | 147 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika1 | 93,2% | 6,8% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 96,5% | 100,0% | 96,7% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 5 | 0 | 5 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika1 | 100,0% | 0,0% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post1 | 3,5% | 0,0% | 3,3% | |
| Gesamt | | Anzahl | 142 | 10 | 152 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika1 | 93,4% | 6,6% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |

| | | | | | | |
|----------------|----------------|---------------------------|---------------------------|--------|--------|--------|
| diagnostiziert | PAN_k ika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 2 | 5 | 7 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika1 | 28,6% | 71,4% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 40,0% | 45,5% | 43,8% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 6 | 9 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika1 | 33,3% | 66,7% | 100,0% | |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 60,0% | 54,5% | 56,3% |
| | Gesamt | | Anzahl | 5 | 11 | 16 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika1 | 31,3% | 68,8% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | PAN_k ika1 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 139 | 15 | 154 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika1 | 90,3% | 9,7% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 94,6% | 71,4% | 91,7% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 8 | 6 | 14 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika1 | 57,1% | 42,9% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post1 | 5,4% | 28,6% | 8,3% | |
| | Gesamt | | Anzahl | 147 | 21 | 168 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika1 | 87,5% | 12,5% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 27: PAN_kika2 * PAN_post2 * PAN_G2 Kreuztabelle

| | | | | PAN_post2 | | Gesamt |
|----------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | | | | nicht diagnostiziert | diagnostiziert | |
| PAN_G2 | | | | | | |
| nicht diagnostiziert | PAN_k ika2 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 29 | 1 | 30 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 96,7% | 3,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 90,6% | 20,0% | 81,1% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 3 | 4 | 7 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika2 | 42,9% | 57,1% | 100,0% | |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 9,4% | 80,0% | 18,9% |
| | Gesamt | | Anzahl | 32 | 5 | 37 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 86,5% | 13,5% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| diagnostiziert | PAN_k ika2 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 8 | 10 | 18 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 44,4% | 55,6% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 42,1% | 8,9% | 13,7% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 11 | 102 | 113 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika2 | 9,7% | 90,3% | 100,0% | |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 57,9% | 91,1% | 86,3% |
| | Gesamt | | Anzahl | 19 | 112 | 131 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 14,5% | 85,5% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Gesamt | PAN_k ika2 | nicht diagnostiziert | Anzahl | 37 | 11 | 48 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 77,1% | 22,9% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 72,5% | 9,4% | 28,6% |
| | diagnostiziert | Anzahl | 14 | 106 | 120 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika2 | 11,7% | 88,3% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post2 | 27,5% | 90,6% | 71,4% | |
| | Gesamt | | Anzahl | 51 | 117 | 168 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika2 | 30,4% | 69,6% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabelle 28: PAN_kika3 * PAN_post3 * PAN_G3 Kreuztabelle

| PAN_G3 | | | | PAN_post3 | | Gesamt |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|--------|
| | | | | nicht diagnosti- ziert | diagnosti- ziert | |
| nicht diagnosti- ziert | PAN_k ika3 | nicht diagnosti- ziert | Anzahl | 158 | 2 | 160 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika3 | 98,8% | 1,3% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Gesamt | Anzahl | 158 | 2 | 160 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika3 | 98,8% | 1,3% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | |
| diagnosti- ziert | PAN_k ika3 | nicht diagnosti- ziert | Anzahl | 1 | 1 | 2 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika3 | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post3 | 50,0% | 16,7% | 25,0% |
| | diagnosti- ziert | Anzahl | 1 | 5 | 6 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika3 | 16,7% | 83,3% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post3 | 50,0% | 83,3% | 75,0% | |
| Gesamt | Anzahl | 2 | 6 | 8 | | |
| | % innerhalb von PAN_kika3 | 25,0% | 75,0% | 100,0% | | |
| | % innerhalb von PAN_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | |
| Gesamt | PAN_k ika3 | nicht diagnosti- ziert | Anzahl | 159 | 3 | 162 |
| | | | % innerhalb von PAN_kika3 | 98,1% | 1,9% | 100,0% |
| | | | % innerhalb von PAN_post3 | 99,4% | 37,5% | 96,4% |
| | diagnosti- ziert | Anzahl | 1 | 5 | 6 | |
| | | % innerhalb von PAN_kika3 | 16,7% | 83,3% | 100,0% | |
| | | % innerhalb von PAN_post3 | 0,6% | 62,5% | 3,6% | |
| Gesamt | Anzahl | 160 | 8 | 168 | | |
| | % innerhalb von PAN_kika3 | 95,2% | 4,8% | 100,0% | | |
| | % innerhalb von PAN_post3 | 100,0% | 100,0% | 100,0% | | |

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Joachim Weil sowie meinem Betreuer Herrn Dr. med. Andreas Schemm für die Überlassung des interessanten Themas, die gute Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und die Möglichkeit, an einem Echokardiographiekurs teilzunehmen. Sie haben mir gezeigt, wie sehr sich die Kinderkardiologie um Nachwuchs kümmert und Förderungen anbietet, was diesen Fachbereich sehr attraktiv und besonders macht.

Danken möchte ich dem gesamten Team der Kinderkardiologie des UHZ, insbesondere all den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die an der Dateneingabe beteiligt waren und somit geholfen haben, die Grundlage für diese Arbeit zu schaffen.

Außerdem gilt ein besonderes Dankeschön Frau Susanne Sehner vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE für die Hilfe im Rahmen der statistischen Auswertung mit SPSS. Sie haben mir viel beigebracht und sich häufig für mich Zeit genommen. Herzlichen Dank dafür!

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern Frau Friederike T. Zimmer und Herrn Prof. Dr. Dirk Zimmer danken, die mir durch ihre liebevolle, herzliche und finanzielle Unterstützung dieses Studium ermöglicht und immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Vielen lieben Dank für alles!

Zudem bedanke ich mich sehr bei all den Freundinnen und Freunden, die mir tapfer zur Seite standen und mich mit hilfreichen Tipps, Korrekturen, IT-Rettungsaktionen und jeglichen Aufmunterungen unterstützt haben.

Zu guter Letzt gilt ein großes Dankeschön meiner Schwester Anna, ohne die ich nicht die Person wäre, die ich heute bin und die mit all ihrer Unterstützung zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: