



# Vorgeburtliche Diagnostik und Therapieplanung bei angeborenen Herzfehlern – Grenzen und Möglichkeiten

Matthias Meyer-Wittkopf<sup>a</sup>, Luigi Raio<sup>a</sup>, Matthias Nelle<sup>b</sup>, Mladen Pavlovic<sup>c</sup>, Thierry Carrel<sup>d</sup>, Daniel Surbek<sup>a</sup>

Inselspital Bern

<sup>a</sup> Klinik und Polikliniken für Frauenheilkunde, <sup>b</sup> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abt. Neonatologie,

<sup>c</sup> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abt. Kinderkardiologie, <sup>d</sup> Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie

## Quintessenz

- Herz- und Gefässanomalien gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und bedürfen in über der Hälfte der Fälle einer operativen Behandlung im Neugeborenen- oder Kindesalter.
- Die vorgeburtliche Ultraschalldiagnostik erlaubt nicht nur eine frühzeitige Herzfehlerklassifikation, sondern trägt auch zu einer Optimierung sowohl der perinatalen, kinderkardiologischen und kardiochirurgischen Elternberatung als auch der Geburts- und Therapieplanung bei.
- Die Kenntnis von Herz- und Gefässanomalien, die unbehandelt bereits intrauterin progrediente Sekundärschädigungen mit Ausbildung eines zum Teil funktionell univentrikulären Herzes verursachen, wirft immer häufiger die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für vor- oder nachgeburtliche Interventionen auf.
- Zum jetzigen Zeitpunkt ist für über 90% der komplexen angeborenen Herzfehler eine frühzeitige pränatale Detektion mit optimierter Schwangerschaftsüberwachung zur Vermeidung einer intrauterinen kardialen Dekompensation ausreichend, da etablierte Behandlungskonzepte für die frühzeitige postnatale Behandlung seit längerem bestehen und die vorgeburtliche Palliation auch in der internationalen Literatur allenfalls kasuistisch-experimentell ist.

## Summary

### Prenatal diagnosis and therapy in congenital heart disease – possible benefits and current shortcomings

- *Babies with hypoplastic left or right heart syndrome or other malformations with single ventricle physiology and associated hypoplasia of the great arteries are still a challenge in terms of survival.*
- *The vast majority of these forms of congenital heart disease are related to abnormal morphogenesis during early intrauterine development and can be diagnosed accurately by foetal echocardiography.*
- *Early knowledge of these conditions not only improves our understanding of the progression of these malformations but is encouraging some researchers to explore new minimal invasive therapeutic approaches with a view to early pre- and postnatal cardiac palliation.*
- *The upcoming expansion of foetal cardiac interventions to ameliorate critically progressive foetal lesions intensifies the need to address issues such as the adequacy of technology and patient selection, as well as morbidity of the subjects undergoing these procedures.*

## Einleitung

Herzanomalien gehören mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1% aller Neugeborenen zu den häufigsten kongenitalen Fehlbildungen. Rund die Hälfte dieser Herz- und Gefässfehlbildungen sind schwerwiegend und bedürfen meist einer oder mehrerer operativer Behandlungen im Neugeborenen- oder Kindesalter [10, 11, 19, 23, 32]. In der Schweiz hat jede Schwangere im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge Anspruch auf zwei routinemässige Ultraschalluntersuchungen durch die/den betreuende/n Frauenärztin/-arzt. Der zweiten und immer öfter auch der ersten Untersuchung kommt neben der Bestimmung des kindlichen Wachstums und der Schwangerschaftsentwicklung auch die Aufgabe zu, kindliche Fehlbildungen zu erkennen. Allerdings haben sowohl internationale als auch nationale prospektive Studien zum pränatalen «Herzfehler-Screening» gezeigt, dass bei Früh- und Termingeborenen bisher nur 10–30% aller Herzfehler bzw. 20–50% der in der sonographischen Screening-Schnittebene im «Vierkammerblick» sichtbaren Herzvitien tatsächlich vorgeburtlich diagnostiziert werden [10, 17–20, 33, 35–38, 40, 52]. Betrachtet man die Mortalitätsziffern von Neugeborenen im Detail, so fällt auf, dass weiterhin etwa 20% aller Todesfälle von Säuglingen und 50% aller durch Fehlbildungen verursachten Todesfälle im Säuglingsalter auf angeborene Herzfehler bzw. kardiovaskuläre Fehlbildungen zurückzuführen sind [11, 18, 19, 33, 34]. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neonatologie, Geburts- und Pränatalmedizin, Kinderkardiologie, Kinderkardiologie und Humangenetik ist zur Verbesserung der Ausgangslage einer perinatalen Behandlung dieser bei der Geburt zum Teil schwerkranken Neugeborenen unabdingbar. Wird ein Herzfehler bereits pränatal erkannt, kann das herzkranken Kind meist spontan im betreffenden Perinatal- bzw. Kinderherzzentrum geboren und ohne Zeitverzögerung in den angegliederten Abteilungen betreut und therapiert werden. Neben intensivmedizinischen und medikamentösen Behand-

lungsmöglichkeiten ist in vielen Fällen auch die Möglichkeit einer frühzeitigen interventionellen und/oder chirurgischen Therapie für die Prognoseverbesserung der herzkranken Neugeborenen wichtig [10, 11, 18–20, 23, 27, 35, 36, 51]. So konnte in mehreren grossen Studien belegt werden, dass sich zum Beispiel durch die pränatale Entdeckung einer Transposition der grossen Gefässe oder eines hypoplastischen Linksherzsyndroms nicht nur das perinatale Management, sondern auch die Mortalität und postoperative Morbidität der betroffenen Kinder deutlich verbessern lassen [3, 9, 18, 19, 45, 51]. Zudem wird immer öfter der Umstand kritisiert, dass die postnatale Behandlung intrauterin diagnostizierter Herzfehlbildungen mit erheblicher Verzögerung stattfindet, da die morphologischen Ursachen dieser Krankheitsbilder (z.B. Klappenstenosen oder -dysplasien) im Rahmen des fetalen Wachstums aufgrund der veränderten intrakardialen und intravaskulären Hämodynamik häufig zu teilweise irreversiblen Sekundärschäden von primär nicht fehlgebildeten Herz- und Gefässabschnitten führen [4, 6, 12, 13, 18, 19, 25–27, 30, 37, 45].

Dass diese Vorstellungen über Genese und vorgeburtliche Progredienz kongenitaler Herzfehlbildungen zukünftige Behandlungskonzepte entscheidend beeinflussen werden, leuchtet ein. Die Erörterung der möglichen Entwicklungen der nächsten Jahre auf dem Gebiet der intrauterinen Therapie bestimmter obstruktiver Herzfehler mag im Augenblick noch spekulativ erscheinen [5, 6, 12, 13, 18, 19, 25–27, 30, 37, 45]. Trotzdem soll mit diesem Beitrag frühzeitig eine komprimierte kritische Darstellung nicht nur der aktuellen vorgeburtlichen Diagnose- und Beratungsmöglichkeiten, sondern auch der ersten In-utero-Kasuistiken erfolgen.

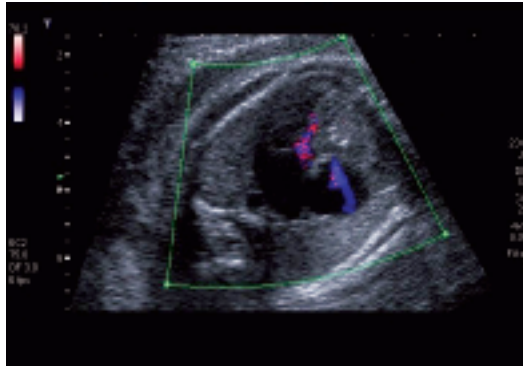
### **Indikationen und Limitationen der pränatalen Herzdiagnostik**

Das Problem der Überweisung an die spezialisierte Fetalechokardiographie zur Entdeckung bzw. zur Diagnosebestätigung angeborener Herzfehlbildungen ist eng an das Erkennen möglicher Risikofaktoren gekoppelt. Nur bei ungefähr 10–30% der Feten mit Herzvitien sind anamnestische oder (molekular)genetische Risiken (Familienanamnese, teratogene Faktoren in der Frühschwangerschaft, maternale Erkrankungen, molekulargenetisch nachweisbare Neumutationen) vorhanden [16, 18, 19, 21, 22, 32, 34, 35, 37]. Da sich demnach bei 70–90% der angeborenen Herzfehler derzeit weder anamnestisch noch mittels konventioneller genetischer oder molekulargenetischer Methoden ein Risikofaktor eruieren lässt, sind sonographische «Auffälligkeiten» im geburtshilflichen Ultraschall-Screening im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge

richtungsweisend für eine effektive Nutzung der in den Prä-/Perinatalzentren vorhandenen Expertise.

Bereits eine Darstellung des Vierkammerblicks erlaubt es, in einem «Low-risk-Kollektiv» rund 40–50% der angeborenen Herzfehler zu entdecken; durch eine zusätzliche Untersuchung der Ausflusstrakte sowie der beiden grossen Arterien steigt diese Rate auf 65–70%, wobei alle kritischen Herzfehler einbezogen sind [17–20, 33, 34, 36, 37]. Dieses Potential wird allerdings derzeit bei weitem nicht ausgeschöpft. In Zusammenstellungen pränatal diagnostizierter Fehlbildungen sind angeborene Herzanomalien im Vergleich zu anderen Organfehlbildungen deutlich unterrepräsentiert, da sie der vorgeburtlichen Diagnostik meist entgehen [10, 11, 16–20, 24, 28, 33, 36, 38, 40, 52]. Dies mag darin begründet liegen, dass die Interpretation der von verschiedenen Anlotpunkten aus aufgenommenen Schnittbilder des Herzes vom Betrachter ein gutes räumliches Vorstellungsvermögen verlangt und selbst die Beurteilung eines optimal eingestellten Vierkammerblicks immer an den Ausbildungsstand des Untersuchenden gebunden ist. Die diagnostische Darstellung des fetalen Herzes hängt zudem, wie bei allen sonographischen Bildgebungsverfahren, stark von der Beschaffenheit und der Ausdehnung der überlagernden maternalen und fetalen Gewebeschichten ab. Insbesondere bei Feten, bei denen im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik zusätzliche extrakardiale Fehlbildungen nachgewiesen wurden, ist eine möglichst exakte vorgeburtliche Erfassung aller Fehlbildungen von entscheidender Bedeutung. Dank dem Nachweis gleichzeitig bestehender Chromosomenanomalien kann auf weitere belastende diagnostische oder schwangerschaftsverlängernde Massnahmen bei der Mutter verzichtet werden, die zum Teil mit einer erheblichen Verschlechterung der fetalen Prognose verbunden sind.

Eine andere, wachsende Gruppe von Patientinnen, die einer intensivierten vorgeburtlichen Diagnostik zugeführt werden sollten, bilden diejenigen, die auf eine Chromosomenuntersuchung (z.B. mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) wegen des geringgradigen Abortrisikos trotz gegebener Indikation bewusst verzichten. Gerade in diesem Kollektiv ist der sichere sonographische Ausschluss eines fetalen Herzvitiums um so bedeutsamer, als bei ungefähr 50% der Neugeborenen mit Trisomie 21, bei etwa 99% mit Trisomie 18, bei ungefähr 90% mit Trisomie 13 sowie bei 35% der Feten mit einem Ullrich-Turner-Syndrom ein Herzfehler vorliegt [18, 19, 20–22, 28, 33, 34, 40]. Bislang haben nur wenige Studien aus dem deutschsprachigen Raum untersucht, inwieweit Feten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen der allgemeinen Schwangerschaftsvorsorge tatsächlich detektiert und an ein Zentrum für Perinatalogie/Kinder-



**Abbildung 1**

Zweidimensionale fetalechokardiographische Darstellung (sog. Vierkammerblickebene) eines fehlgebildeten Herzes (24. Schwangerschaftswoche) mit sekundär insuffizienter Trikuspidalklappe (turbulenter blauer Jet) bei Pulmonalklappenatresie und intaktem Ventrikelseptum während der Systole. Der rechte Ventrikel zeigte aufgrund der hochgradigen Ausflustraktobstruktion auch im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine Progredienz der bereits zum Aufnahmezeitpunkt vorhandenen endo- und myokardialen Umbauvorgänge.

kardiologie zur weiterführenden Diagnostik, Beratung und Therapieplanung überwiesen wurden [23, 24, 40].

Aus ihren ernüchternden Ergebnissen, etwa der Erkenntnis, dass die pränatale Detektionsrate von angeborenen Rechtsherzfehlern nur gerade 10% beträgt, folgerten die Autoren völlig zu Recht, dass sich nur durch eine deutliche Verbesserung sowohl des Ausbildungsstandes als auch der Gerätetechnologie aller am vorgeburtlichen Fehlbildungs-Screening Beteiligten entscheidende Fortschritte erreichen lassen. Die Tatsache, dass bei den meisten an einem regionalen pränatalmedizinischen Zentrum untersuchten Feten die externe Verdachtsdiagnose eines möglichen Herzfehlers bestätigt werden kann, unterstreicht die Bedeutung der Primärdetektion im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen [18–20, 23, 24, 33, 35, 36]. Prinzipiell ist die Mehrzahl der angeborenen Herzfehler bereits durch die vorgeburtliche Echokardiographie diagnostizierbar, und an tertiären Perinatalzentren liegt die entsprechende Entdeckungsrate bei 85–95% [9–11, 16–20, 23, 24, 35, 36, 44].

Trotzdem gelingt in einigen Fällen die exakte und vollständige Diagnose erst postpartal, da für alle derzeitigen Methoden zur intrauterinen Darstellung von Herzfehlern zahlreiche Limitationen bestehen. Als solche sind unter anderem die Störanfälligkeit durch fetale Bewegungen sowie die ausgeprägte Abhängigkeit von der fetalen Lage zu erwähnen. Von knöchernen fetalen Thorax-, Rücken- oder Extremitätenstrukturen überlagerte Herzsegmente oder bei Oligo- bzw. Anhydramnie posterior liegende Herzanteile können insbesondere in einem fortgeschrittene-

ren Schwangerschaftsalter aufgrund des fehlenden «fetalen Schallfensters» nicht vollständig erfasst werden. Eine weitere Einschränkung ist durch die suboptimale bzw. unvollständige Erfassung fetaler Herzsegmente bei ausgedehnter maternaler Vorlaufstrecke oder ungünstigen Plazenta- bzw. Fruchtwasserhältnissen bedingt (z.B. tief intrauterine bzw. tief intrabdominale fetale Lage).

Ärztinnen und Ärzte der Fachrichtungen Prä- und Perinatalmedizin, Neonatologie, Kinderkardiologie und Kinderkardiochirurgie sind in der klinischen Praxis fast täglich mit einer gewissen diagnostischen Unschärfe der vorgeburtlichen Herzdiagnostik konfrontiert. Trotz all dieser seit langem bekannten Limitationen trägt die frühzeitige pränatale Detektion von Herzfehlern entscheidend zur Optimierung des vorgeburtlichen und perinatalen Managements bei. Sie umfasst eine ausführliche interdisziplinäre Elternberatung, eventuell eine pränatale Chromosomendiagnostik, einen sonographischen Ausschluss extrakardialer Fehlbildungen, die Wahl von Ort und Zeitpunkt der Entbindung in einem Perinatal- oder Kinderherzzentrum sowie die Sicherstellung allfälliger Sofortinterventionen bei kritischen Herzvitien. Die alleinige pränatale Feststellung eines Herzfehlers ohne zeitnahe kinder-kardiologische/kinderkardiochirurgische Beratung hinsichtlich aller Aspekte der prä- und postnatalen Prognose und sämtlicher therapeutischer Möglichkeiten führt nicht nur zu einer erheblichen Verängstigung der Eltern, sondern gefährdet vereinzelt auch die Kontinuität der Schwangerschaft.

### In-utero-Progression angeborener Herzfehler

Postnatale kinder-kardiologische Untersuchungsreihen haben ergeben, dass nur wenige Herzfehler im Lauf der Zeit ohne Intervention eine Verbesserung bzw. Spontanheilung (z.B. Spontanverschluss von muskulären Ventrikelseptumdefekten) zeigen. Bei der Mehrzahl, insbesondere bei komplexen angeborenen Vitien, lässt sich dagegen ein stetig progredienter Verlauf einschliesslich konsekutiver Sekundärphänomene wie Rhythmusstörungen oder eine myokardiale Insuffizienz beobachten. Bereits intrauterin zeigt sich bei frühzeitig diagnostizierten Klappenstenosen/-atresien häufig eine Zunahme der ventrikulären Umbauvorgänge im Sinne von zum Teil irreversiblen endo- bzw. myokardialen Sekundärschädigungen des fetalen Herzes. Zudem führt der aufgrund einer hochgradigen Klappenstenose/-atresie deutlich reduzierte Blutfluss in dem dahinterliegenden Gefässbett zu einem verminderten, häufig auch asymmetrischen Gefässwachstum mit einer sekundären (kongenitalen) Gefässhypoplasie.

So gibt es seit den Anfangszeiten der vorgeburtlichen Echokardiographiediagnostik zahllose publizierte Verlaufsberichte über die intrauterine Progression und die erhöhte Fehl- und Totgeburtenrate bei Feten mit Herzfehlern [2, 5, 6, 18, 25, 27, 30, 32, 37, 45, 46]. Ähnlich wie in der postnatalen kinderardiologischen/kinderherzchirurgischen Behandlungssituation wäre es demnach auch im vorgeburtlichen Bereich von entscheidender Bedeutung, Herzfehler nicht nur so früh als möglich zu diagnostizieren, sondern, falls die Situation es erlaubt, auch zu behandeln, um so irreversible Organschäden zu vermeiden. Allerdings sind die entsprechenden kardialen Strukturen des Fetus vielen diagnostischen und therapeutischen Verfahren erst zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt (nach der 18. Schwangerschaftswoche) zugänglich. Bei den meisten Herzfehlerentitäten ist der Organschaden zum Zeitpunkt der vorgeburtlichen Diagnose somit bereits beträchtlich und auch durch eine intrauterine Intervention nicht mehr zu korrigieren.

### Minimalinvasive Fetaltherapie

Die pränatale Therapie des erkrankten Fetus ist ein Arbeitsfeld der Perinatalmedizin, das in einer sehr dynamischen Entwicklung begriffen ist. Aufgrund der rasant verlaufenden Miniaturisierung vieler Endoskopie- und Kanülensysteme werden immer mehr bereits intrauterin progredient verlaufende Erkrankungen des Fetus einer vorgeburtlichen Therapie zugänglich [1, 7, 27, 30, 31, 37, 39, 43, 45, 47–49].

Mit Hilfe einer fetoskopisch überwachten Laserkoagulation gelingt es zum Beispiel, kommunizierende Gefässanastomosen in der Plazenta bei Vorliegen eines Zwillingstransfusionssyndroms zu unterbrechen [7, 33, 47, 49]. Die Erfahrungen mit ausgedehnteren fetoskopischen Eingriffen am Fetus wie zum Beispiel die temporäre In-utero-Palliation von Zwerchfellhernien, Myelomenigozelen oder distalen Harnwegobstruktionen beschränken sich bislang auf wenige Zentren in der Welt. Die publizierten, zum Teil deutlich geringeren Sekundärschäden bei diesen Kindern stimmen hoffnungsvoll, obwohl diese experimentellen Methoden aufgrund fehlender Langzeitergebnisse in Anbetracht der umfangreichen postnatalen kinderchirurgischen/kinderurologischen/neurochirurgischen Expertise bisher keinen Eingang in die Routineversorgung gefunden haben [1, 15, 33, 39, 47–49, 53]. In Analogie zu den «Frühkorrektur»-Zielen der modernen postnatalen Kinderherzchirurgie wurden sogar einige pränatale Herzinterventionen an humanen Feten durchgeführt [6, 14, 18, 19, 27, 37, 45]. Hierbei favorisierte man bis anhin vor allem die ultraschallgesteuerte transabdominale bzw. transthorakale Punktion des Fetalherzes zwecks Einbringung eines Dilatationskatheters,

welcher dann in den stenotischen Klappenapparat vorgeschoben wurde. Von den weltweit 13 Feten mit einer sogenannten kritischen Aortenklappenstenose, an denen erstmals eine solche intrauterine Intervention durchgeführt und ausgewertet werden konnte, hat langfristig nur ein Kind überlebt [28, 29, 37, 39]. Neuere, zum Teil noch andauernde Folgestudien scheinen eine höhere Erfolgs- und Überlebensrate aufzuweisen [6, 27, 45].

### Offene Fragen

Abgesehen von den technischen Schwierigkeiten muss eine Reihe von Fragen im Zusammenhang mit dem optimalen Ergebnis bei Kindern mit bereits intrauterin progredienten Herzfehlern diskutiert werden. Auch der natürliche Verlauf von intrauterin detektierten Herzfehlern bedarf des weiteren intensiven Studiums, da für einen Teil dieser Defekte bei modifizierter Ergebnisanalyse eine Stabilisierung bzw. eine fehlende Progredienz in der vorgeburtlichen Situation beschrieben werden kann. Aus diesem Grund sollte intrauterinen Interventionen, die im Vergleich zu risikoärmeren postnatalen Operationen eventuell eine Frühgeburt auslösen können, eher mit Zurückhaltung begegnet werden [5, 6, 12–14, 25–27, 30, 32, 37, 42, 45, 51, 54].

Der durch den vorverlagerten Interventionszeitpunkt dieser Techniken möglicherweise günstige prognostische Einfluss für den Patienten muss in den kommenden Jahren durch gut konzipierte Studien belegt werden. Kinder mit einer Pulmonalklappenatresie und einer postpartalen Katheterintervention können durchaus noch eine deutliche Zunahme der rechtsventrikulären Dimensionen bis hin zur Möglichkeit einer biventrikulären Palliation aufweisen. Entscheidend sind die sorgfältige und ausreichend lange prä- und postnatale Einzelfalldokumentation sowie die Sammlung und Auswertung der Daten in internationalen Registern. Nur durch die Koordination der Anstrengungen ausgesuchter nationaler und internationaler Zentren ist mit einem wissenschaftlich belegbaren Fortschritt auf diesem Gebiet der interventionellen Perinatalmedizin zu rechnen.

### Fazit

In nicht allzu ferner Zukunft wird bei einigen der pränatal progredient verlaufenden Herzfehlerentitäten mit den in diesem Übersichtsartikel vorgestellten frühzeitigeren Interventionen ein ergänzendes Verfahren zu den bekannten konventionellen postnatalen Therapiemodalitäten vorhanden sein. So wird es für die prä-/perinatalmedizinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte in den kommenden Jahren immer schwieriger



werden, die betreffenden Schwangeren bei der Überweisung mit einer Verfahrensberatung zu unterstützen. Deshalb sind als Entscheidungshilfe dringend Evaluationsstudien in auf die Diagnostik und Therapie herzkranker Kinder spezialisierten Zentren zu initiieren. Besondere Anforderungen müssen aber auch an die interdisziplinäre Beratung und psychologische Begleitung der Eltern vor, während und nach der Behandlung gestellt werden. Dabei sollte eine umfassende Information über die Art der Er-

krankung sowie die voraussichtliche Prognose in Abhängigkeit vom Therapiezeitpunkt einschliesslich aller interventionsbezogenen Risiken durch ein Konsortium aus Pränatalmediziner, Kinderkardiologen und Kardiochirurgen erfolgen. Andernfalls würde sich die wissenschaftliche Medizin dem Vorwurf aussetzen, den interdisziplinären Diagnose- und Therapieapparat weiter aufzublähen, ohne ihn ausreichend validiert bzw. patientenorientierter gemacht zu haben.

### Literatur

- Aaronson OS, Tulipan NB, Cywes R, Sundell HW, Davis GH, Bruner JP, et al. Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. *Pediatr Neurosurg*. 2002;36:85–9.
- Allan LD. Development of congenital lesions in mid or late gestation. *Int J Cardiol*. 1988;19:361–2.
- Allan LD, Apfel H, Printz B. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 1998;79:371–3.
- Allan LD. Evolution of echocardiographic findings in the fetus. *Circulation*. 1997;96:391–2.
- Allan LD. Congenital heart disease. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart*. 2000;83:367–70.
- Arzt W, Tulzer G, Aigner M, Mair R, Hafner E. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:186–8.
- Banek CS, Hecher K, Hackeloeer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:876–80.
- Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Mutterschaftsrichtlinien. *Dtsch Arztebl*. 1995;92(5, 30). *Dtsch Arztebl*. 1997;94(11):B-551–2.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermon L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999;99:916–8.
- Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet*. 1999;354:1242–7.
- Bundesverband Herzkranker Kinder e.V. (BVHK) 1999/2000. [www.herzkranker-kinder-bvhk.de](http://www.herzkranker-kinder-bvhk.de)
- Cheatham JP. Intervention in the critically ill neonate and infant with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum [review]. *J Interv Cardiol*. 2001;14:357–66.
- Cohen MS, Rychik J. The small left ventricle: How small is too small for biventricular repair? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Annu*. 1999;2:189–202.
- Cohen MS. Fetal diagnosis and management of congenital heart disease [review]. *Clin Perinatol*. 2001;28:11–29.
- Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:121–6.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner J, Neill CA, Perry LW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore Washington infant study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:31–6.
- Fasnacht M, Pfammatter JP, Ghisla R, Sekarski N, Steinmann H, Kuen P, et al. FETCH-Study: Prospective fetale cardiologie study in Switzerland. *Cardiol Young*. 2005;15 (Suppl 2).
- Friedman AH, Kleinman CS, Copel JA. Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. *Prenat Diagn*. 2002;22:280–4.
- Gardiner HM. Fetal echocardiography: 20 years of progress [review]. *Heart*. 2001;86(Suppl 2):II12–22.
- Gembruch U, Chaoui R. Möglichkeiten und Grenzen eines Screeningprogramms. *Gynäkologe*. 1997;30:191–9.
- Germer U, Gembruch U, Geipel A, Krapp M, Diedrich K. Frühes Fehlbildungsscreening als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Karyotypisierung in der Schwangerschaft. *Frauenarzt*. 1998;2:242–55.
- Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, De la Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet*. 2002;70:776–80.
- Hofbeck M, Beinder E, Kirchgessner G, Buheitel G, Singer H. Perinatale Behandlung von Kindern mit pränatal diagnostiziertem angeborenem Herzfehler. *Z Geburtsh Neonatol*. 1997;201:49–54.
- Hofbeck M, Rauch R, Beinder E, Buheitel G, Leipold G, Rauch A, et al. Pränatale Detektionsrate angeborener Rechtsherzfehler. *Z Geburtsh Neonatol*. 1999;203:207–12.
- Hornberger LK, Sanders SP, Azaria JJ, Rein T, Spevak PJ, Parness IA, et al. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester study – a longitudinal study. *Circulation*. 1995;92:1531–8.
- Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, et al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *Am Coll Cardiol*. 1995;25:739–45.
- Huhta J, Quintero RA, Suh E, Bader R. Advances in fetal cardiac intervention. *Curr Opin Pediatr*. 2004;487–93.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: a population based cohort study. *BMJ*. 1999;318:81–5.
- Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. *Dtsch Arztebl*. 2002;99(39):A-2545–52.
- Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol*. 2000;85:1230–3.
- Kohl T. Fetal echocardiography: new grounds to explore during fetal cardiac intervention [review]. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:334–46.
- Maeno YV, Boutin C, Hornberger L, McCrindle BW, Cavalle-Garrido T, Gladman G, et al. Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum and detection of ventriculocoronary connections. *Heart*. 1999;81:661–8.
- Mahieu-Caputo D, Senat MV, Romana S, Houfflin-Debarge V, Gosset P, Audibert F, et al. What's new in fetal medicine? [review]. *Arch Pediatr*. 2002;9:172–86.
- Mennicke K, Schwinger E. Genetische Aspekte kongenitaler fetaler Herzerkrankungen. *Gynäkologe*. 1997;30:181–9.
- Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler GF. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:392–7.
- Meyer-Wittkopf M, Hofbeck M. Pränatale Herzdiagnostik mittels zwei- und dreidimensionaler Fetalechokardiographie. *Herz*. 2003;28:240–9.
- Meyer-Wittkopf M. Interventional fetal cardiac therapy – possible perspectives and current shortcomings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:527–31.
- Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1741–7. Discussed in: *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1747–9.
- Quintero RA, Shukla AR, Homys YL, Bukkapatnam R. Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. *Urology*. 2000;55:774XIII–XV.

- 40 Raupach K, Zimmermann R. False diagnosis in prenatal sonography – analysis of causes and formulation of conclusions for the quality management of prenatal sonographic diagnostics. *Ultraschall Med.* 2004;25:438–43.
- 41 Simpson JM, Sharland GK. Natural History and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart.* 1997;77:205–10.
- 42 Sun C, Grumbach K, DeCosta D, Meyers C, Dungan J. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2:131–42.
- 43 Surbek DV, Holzgreve W, Nicolaides KH. Hematopoietic stem cells transplantation and gene therapy in the fetus: Ready for clinical use? *Hum Reprod Update.* 2001;7:85–91.
- 44 Tennstedt C, Chaoui R, Koerner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart.* 1999;82:34–9.
- 45 Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol.* 2003;30:541–50.
- 46 Ursell PC, Byrne JM, Fears TR, Strobino BA, Gersony WM. Growth of the great vessels in the normal human fetus and in the fetus with cardiac defects. *Circulation.* 1991;84:2028–33.
- 47 Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:446–53.
- 48 Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele [review]. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:312–22.
- 49 Walsh DS, Adzick NS. Fetal surgical intervention [review]. *Am J Perinatol.* 2000;17:277–83.
- 50 Weber HS. Initial and late results after catheter intervention for neonatal critical pulmonary valve stenosis and atresia with intact ventricular septum: a technique in continual evolution. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2002;56:394–9.
- 51 Yagel S, Weissmann A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, et al. Congenital heart defects. Natural course and in utero development. *Circulation.* 1997;96:550–5.
- 52 Zimmermann R. The development of obstetric ultrasound in Switzerland. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2005;45:73–7.
- 53 Deprest J, Jani J, Cannie M, Debeer A, Vandavelde M, Done E, et al. Prenatal intervention for isolated congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(2):203–15.
- 54 Kleinman CS. Fetal cardiac intervention: innovative therapy or a technique in search of an indication? *Circulation.* 2006;113(11):1378–81.

## Korrespondenz:

PD Dr. med.

Matthias Meyer-Wittkopf

Klinik und Polikliniken

für Frauenheilkunde

Inselspital

Effingerstr. 102

CH-3010 Bern

[matthias.meyer-wittkopf@insel.ch](mailto:matthias.meyer-wittkopf@insel.ch)