

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Perinatale Biometrie und cerebroplazentare
Hämodynamik bei Feten mit Linksherzobstruktion

Anna Franziska Helene Helfrich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bettina Kuschel
2. Prof. Dr. Oktay Tutarel

Die Dissertation wurde am 05.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2021 angenommen.

Perinatale Biometrie und cerebroplazentare Hämodynamik bei Feten mit Linksherzobstruktion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München

vorgelegt von

Franziska Helfrich
aus München

München, 2021

Teile der vorliegenden Dissertation wurden vorveröffentlicht.

Details zur Vorveröffentlichung:

Art der Vorveröffentlichung:	Artikel (Paper) in einem Journal
Titel:	Application of the INTERGROWTH-21st chart compared to customized growth charts in fetuses with left heart obstruction: late trimester biometry, cerebroplacental hemodynamics and perinatal outcome
Autoren:	Oliver Graupner, Franziska Helfrich, Eva Ostermayer, Silvia M. Lobmaier, Javier U. Ortiz, Peter Ewert, Annette Wacker-Gussmann, Bernhard Haller, Roland Axt-Flidner, Christian Enzensberger, Kathrin Abel, Anne Karge, Renate Oberhoffer, Bettina Kuschel
Zeitschrift:	Archives of Gynecology and Obstetrics
Volumen, Seitenzahl:	300(3), p.601-613
Tag der Veröffentlichung:	28. Mai 2019
PMID:	31139902

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1. Hintergrund – Hypoplastisches Linksherz.....	- 3 -
1.1.1. Definition und Epidemiologie.....	- 3 -
1.1.2. Einteilung	- 3 -
1.1.4. Pathophysiologie und Hämodynamik.....	- 4 -
1.1.5. Diagnostik	- 4 -
1.1.6. Therapie	- 5 -
1.1.7. Outcome.....	- 6 -
1.2. Hintergrund – Aortenisthmusstenose.....	- 7 -
1.2.1. Definition und Epidemiologie.....	- 7 -
1.2.2. Einteilung	- 7 -
1.2.3. Anatomische und genetische Assoziationen.....	- 8 -
1.2.4. Pathophysiologie und Hämodynamik.....	- 8 -
1.2.5. Diagnostik	- 9 -
1.2.6. Therapie	- 9 -
1.2.7. Outcome.....	- 10 -
1.3. Hintergrund – Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft.....	- 10 -
1.3.1. Allgemeines.....	- 10 -
1.3.2. Biometrie.....	- 11 -
1.3.3. Dopplerultraschalluntersuchungen.....	- 12 -
1.3.4. Echokardiographie	- 13 -
1.4. Hintergrund – Wachstumskurven.....	- 14 -
1.4.1. Relevanz von Wachstumskurven.....	- 14 -
1.4.2. Arten der Perzentilenkurven.....	- 14 -
1.4.3. INTERGROWTH-21st-Projekt.....	- 15 -
1.5. Aktuelle Datenlage zur Bedeutung von Biometrie- und Doppler-Untersuchungen bei Kindern mit CHD	- 16 -
2. Ziel der Arbeit und Fragestellungen	- 18 -
3. Material und Methoden	- 19 -
3.1. Untersuchungsbeschreibung	- 19 -
3.2. Studienkollektiv	- 19 -
3.3. Untersuchungsverfahren und -materialien	- 20 -
3.3.1. Elektronische Patientenakten.....	- 20 -
3.3.2. Ultraschalluntersuchungen.....	- 20 -
3.4. Untersuchungsparameter.....	- 20 -
3.4.1. Parameter der fetalen Ultraschalluntersuchung.....	- 20 -

3.4.2. Mütterliche Parameter und Schwangerschaftsanamnese.....	- 21 -
3.4.3. Geburtsparameter	- 21 -
3.4.4. Postnatale Parameter	- 22 -
3.4.5. Referenzkurven.....	- 22 -
3.5. Statistische Analyse	- 22 -
3.6. Ethikvotum	- 23 -
4. Ergebnisse.....	- 24 -
4.1. Zusammensetzung und Eigenschaften des Patientenkollektivs	- 24 -
4.2. Vergleich der pränatalen LHO-Wachstumskurven mit der Normalbevölkerung.....	- 26 -
4.3. Vergleich der Wachstumskurven in Bezug auf ihre Vorhersagekraft für Wachstumsrestriktionen bei LHO-Feten	- 28 -
4.4. Prädiktion der postnatalen Diagnosen SGA und Mikrozephalie mittels pränatalen Wachstumskurven.....	- 29 -
4.5. Fetale zerebrale Hämodynamik und ihre Assoziation mit Kopfumfängen.....	- 31 -
4.6. Pränatale Prädiktion von adversen perinatalem Outcome und Überleben	- 33 -
5. Diskussion	- 37 -
6. Schlussfolgerung	- 44 -
7. Zusammenfassung	- 45 -
8. Summary	- 47 -
9. Abkürzungsverzeichnis	- 49 -
10. Abbildungsverzeichnis	- 50 -
11. Tabellenverzeichnis	- 50 -
12. Literaturverzeichnis	- 51 -

1. Einleitung

Angeborene Herzfehler (CHD: Congenital Heart Disease) betreffen bis zu ein Prozent aller Neugeborenen (Lindinger et al. 2010). Das Hypoplastische Linksherz (HLH) und die Aortenisthmusstenose (ISTA) bilden dabei zwei der häufigsten und schwerwiegendsten Vertreter der Linksherzobstruktionen (LHO) (van der Linde et al. 2011). Diese Erkrankungen erfordern ein sehr gutes perinatales Management sowie das frühzeitige Erkennen von potentiell adversen Outcome, um eine hohe Überlebensrate der Patienten sicherzustellen.

CHD-Kinder weisen häufiger ein geringeres Geburtsgewicht und einen kleineren Kopfumfang auf (Petrossian et al. 2015; Matthiesen et al. 2016; Mebius et al. 2017). Insbesondere bei Patienten mit HLH ist das Geburtsgewicht ein wichtiger Prädiktor für das Überleben (Williams et al. 2010; Tabbutt et al. 2012; Cnota et al. 2013; Alsoufi et al. 2014). Bei CHD-Kindern liegt zudem oftmals eine Einschränkung in der neurokognitiven Entwicklung vor (Limperopoulos et al. 2000; Majnemer et al. 2006; Marino et al. 2012). Hier kann der **post**partale Kopfumfang ein möglicher Prädiktor für deren Ausprägung sein (Hangge et al. 2013; Matthiesen et al. 2016).

Die **pr**änatale Biometrie nimmt somit verständlicherweise als Prädiktor für adverses Outcome bei LHO-Feten eine wichtige Rolle in der Literatur ein.

Das Geburtsgewicht der CHD-Kinder beeinflusst maßgeblich die operativen Therapieoptionen und somit das Überleben (Miller et al. 2019). Insofern kann das fetale Schätzwicht (EFW: Estimated Fetal Weight) als hilfreicher Indikator für das perinatale und chirurgische Management herangezogen werden.

Bei CHD-Feten tritt zudem neben einem geringen postpartalen auch gehäuft ein geringerer pränataler Kopfumfang auf (Arduini et al. 2011; Masoller et al. 2014; Ruiz et al. 2017). Dieser ist wiederum mit einer veränderten cerebroplazentaren Hämodynamik (Arduini et al. 2011; Yamamoto et al. 2013; Masoller et al. 2014; Hahn et al. 2016; Masoller et al. 2016; Ruiz et al. 2017) und anderen epigenetischen bzw. plazentaren Faktoren (Jansen et al. 2016; Haveman et al. 2018; Mebius et al. 2019) vergesellschaftet.

Neben der Biometrie nimmt die fetale Dopplersonographie eine besondere Rolle ein. Entscheidend ist hierbei die cerebroplazentare Hämodynamik: Eine vermehrte

Durchblutung des fetalen Gehirns im Sinne des Brain-sparing-Effekts kann im Rahmen der fetalen Wachstumsrestriktion (FGR: Fetal Growth Restriction) beobachtet werden. Dieser Effekt konnte auch gehäuft bei CHD-Feten und hier insbesondere in Fällen von LHO nachgewiesen werden (Mebius et al. 2017). Diese zerebrale Blutumverteilung ist wiederum mit einem kleineren Kopfwachstum assoziiert (Arduini et al. 2011; Yamamoto et al. 2013; Masoller et al. 2014; Hahn et al. 2016; Masoller et al. 2016; Ruiz et al. 2017). Darüber hinaus weisen verschiedene Studien bei CHD-Feten auf eine Korrelation zwischen Kopfwachstum und Flussrichtung durch den fetalen Aortenbogen hin (Turan et al. 2017; Graupner et al. 2019; Graupner et al. 2020).

Die Datenlage ist jedoch bezüglich der pränatalen Biometrie bei LHO-Patienten keineswegs eindeutig. Einige Studien können ihren HLH-Kollektiven keine signifikant kleineren Köpfe oder gar ein gehäuftes Auftreten von Mikrozephalien zuordnen. (Yamamoto et al. 2013; Alsaied et al. 2017).

Um über die perinatale Biometrie und somatische Entwicklung des Kindes eine valide Aussage treffen zu können, sind Referenzwerte erforderlich, anhand derer die individuellen Messungen in Perzentilen angegeben und beurteilt werden können. Bis vor wenigen Jahren existierten keine international standardisierten Referenzwerte und Perzentilenkurven. Daher beziehen sich die meisten Publikationen zur perinatalen Biometrie bei CHD-Feten und deren Outcome auf sehr unterschiedliche Referenzpopulationen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und ist möglicherweise ursächlich für die heterogene Datenlage hinsichtlich der Kopfbimetrie bei CHD-Feten. Zudem verdeutlicht die Zunahme multiethnischer Patientengruppen die Relevanz von internationalen Referenzwerten. Eine Lösung für diese Problematik sieht das Projekt INTERGROWTH-21st (IG-21st) der Universität Oxford vor. In einem multizentrischen Ansatz wurden dabei neue internationale Wachstumskurven für die prä- und postnatale Biometrie definiert. (Papageorghiou et al. 2014; Stirnemann et al. 2017).

1.1. Hintergrund – Hypoplastisches Linksherz

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Das Hypoplastische Linksherz (HLH) macht circa 1-2% aller CHD aus (Lindinger et al. 2010). Es ist definiert durch eine Hypoplasie des linken Ventrikels, welcher in seiner Beschaffenheit oder Größe insuffizient ist, um seine Aufgabe - die Versorgung des Systemkreislaufs - zu erfüllen (Rychik 2005). Die Anomalie variiert in einer großen Bandbreite von beispielsweise der kompletten Atresie der Mitral- und Aortenklappe ohne sichtbaren linken Ventrikel bis hin zu hypoplastischen Formen der Mitral- und Aortenklappen mit grenzwertig kleinem linkem Ventrikel. Hierbei kann das HLH zusätzlich mit einer Hypoplasie der Aorta ascendens, dem Aortenbogen oder sogar einer ISTA vergesellschaftet sein (Rychik 2012, S. 232).

1.1.2. Einteilung

Das HLH wird anhand der Herzklappenpathologien in folgende Subgruppen unterteilt:

- Mitralatresie + Aortenatresie (MA/AA)
- Mitralstenose + Aortenatresie (MS/AA)
- Mitralstenose + Aortenstenose (MS/AS)
- Mitralatresie + Aortenstenose (MS/AS)

Zudem besteht bei durchlässiger Mitralklappe häufig eine Endokardfibroelastose (Haas et al. 2013).

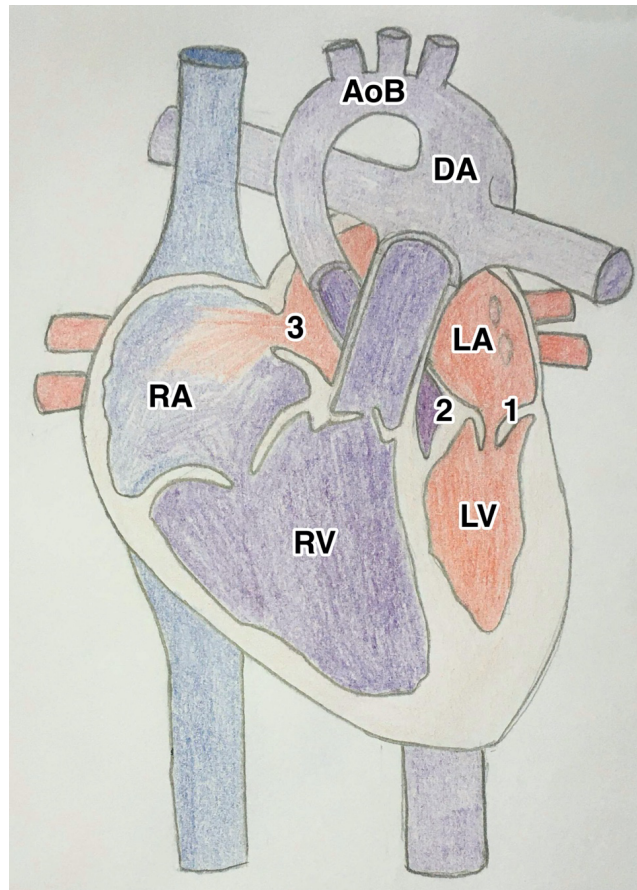


Abbildung 1: Schematische Zeichnung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms (angelehnt an Rychik 2012, S. 232) mit hypoplastischem linkem Ventrikel mit einer Mitralklappenstenose (1), einer Aortenklappenatresie (2) und Links-Rechts-Shunt über das Foramen ovale (3). Zudem besteht eine retrograde Aortenbogenperfusion. AoB: Aortenbogen, DA: Ductus arteriosus, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel.

1.1.4. Pathophysiologie und Hämodynamik

Aufgrund des zu kleinen linken Ventrikels kann über diesen keine adäquate Systemperfusion aufrechterhalten werden. Die Kreislaufversorgung erfolgt daher hauptsächlich über den Ductus arteriosus, welcher das oxygenierte Blut aus den Lungenvenen über das rechte Herz mit Hilfe eines durch das offene Foramen ovale fließenden Links-Rechts-Shunt erhält (siehe Abbildung 1). Ein restriktives Foramen ovale stellt somit eine lebensbedrohliche Situation dar (Haas et al. 2013).

1.1.5. Diagnostik

Pränatal

Eine pränatale Diagnosestellung ermöglicht eine bestmögliche Planung des peripartalen Settings und ist somit unerlässlich für eine optimale Versorgung des Neugeborenen. Die pränatale Diagnostik erfolgt mittels fetaler Echokardiographie

(Haas et al. 2013). Genetische Untersuchungen zur Abklärung häufig assoziierter Anomalien können sich je nach Wunsch der Eltern anschließen.

Postpartal

Die postpartale Diagnostik dient hauptsächlich der Diagnosesicherung sowie Abklärung möglicher Begleiterkrankungen und Komplikationen. Auch hier ist die Farbdoppler-Echokardiographie die Methode der Wahl. Diagnostische Verfahren wie Blutdruckmessungen, Pulsoxymetrie, EKG, Röntgen Thorax, Laborparameter (v.a. arterielle Blutgasanalyse) und Herzkatheteruntersuchung dienen nicht dem direkten Nachweis des Herzfehlers, können jedoch für die Diagnostik von Begleiterkrankungen und Komplikationen wie einer metabolischen Entgleisung oder Organschädigung sowie zur Verlaufskontrolle hilfreich sein (Haas et al. 2013).

1.1.6. Therapie

Aufgrund der physiologischen postpartalen Anpassungsreaktion und des somit drohenden Verschlusses des Ductus arteriosus ist eine Prostaglandin-Perfusion zum Offenhalten des Ductus für das Neugeborene überlebenswichtig. Diese sollte sofort nach Geburt erfolgen. Neben einer symptomatischen Therapie wie z.B. einer Nachlastsenkung mittels NO-Donatoren, einem Azidoseausgleich sowie Beatmung bei fehlender Spontanatmung lässt sich die postpartale Therapie in zwei Kategorien unterteilen: eine operative Therapie und eine palliativmedizinische Betreuung nach dem Prinzip der „Compassionate Care“. Die chirurgischen Therapieoptionen lassen sich dabei aktuell in drei Verfahren unterteilen, welche hier stichpunktartig vorgestellt werden sollen (Haas et al. 2013):

- Norwood-Operation: Bildung einer sog. „Neo-Aorta“ durch Anastomosierung der hypoplastischen Aorta mit der Pulmonalarterie sowie Sicherstellung der Lungenperfusion durch einen
 - o Modifizierten Blalock-Taussing-Shunt: systemico-pulmonaler Shunt zwischen Aortenbogen(-abgängen) und Pulmonalarterie oder einen
 - o Sano-Shunt: Gortex-Rohr zwischen Ausflusstrakt des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie.

In zwei weiteren, späteren Eingriffen wird im Verlauf bis zum 2. oder 3. Lebensjahr durch eine cavopulmonale Anastomose eine Kreislaufftrennung nach dem Fontan-Prinzip hergestellt (Haas et al. 2013).

- Hybrid-Therapie: Besonders bei instabilen Patienten mit Risikofaktoren wie Hirnblutung oder Frühgeburtlichkeit kann die Hybrid-Therapie als Überbrückung bis zur operativen Versorgung nach Norwood bzw. bis zur Herztransplantation eine sinnvolle Option sein. Hier erfolgt ein bilaterales Banding der Pulmonalarterie sowie eine Stentimplantation in den Ductus arteriosus (Haas et al. 2013).
- Herztransplantation: Bei extremer Spenderorgan-Knappheit wird eine Transplantation nur bei Versagen der oben aufgeführten Maßnahmen oder bei unzureichender Pumpleistung des rechten Ventrikels durchgeführt (Haas et al. 2013).

1.1.7. Outcome

Das postpartale Überleben der Patienten ist meist nur mit einer zeitnahen Operation möglich. Trotz immer ausgereifteren Operationstechniken zur Wiederherstellung einer suffizienten Kreislaufperfusion verbleibt die postoperative Mortalitätsrate bei mindestens 5-10% (Rychik 2005). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 50-80% und die 10-Jahres-Überlebensrate ca. 50-70% (Mahle et al. 2000; Furck et al. 2010; Feinstein et al. 2012; Haas et al. 2013).

Aufgrund des nachgewiesenen schlechteren neurokognitiven Outcomes bei HLHS-Patienten wurde in den letzten Jahren Auffälligkeiten in der Neuroanatomie und Kopfgröße als anatomisches Surrogat für diese Defizite diskutiert (Goldberg et al. 2000; Schultz und Wernovsky 2005; Hinton et al. 2008). Jedoch besteht aktuell hierzu noch eine heterogene Datenlage. Eine direkte Korrelation aus neurokognitivem Outcome und Auffälligkeiten in der Neuroanatomie bzw. Kopfbiometrie konnte bislang noch nicht belegt werden.

1.2. Hintergrund – Aortenisthmusstenose

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Die Aortenisthmusstenose (ISTA) betrifft 3-5% aller angeborenen Herzfehler (Lindinger et al. 2010) und ist definiert als eine Verengung des Aortenlumens am Übergang des distalen Aortenbogens in die Aorta descendens (Sipek et al. 2010; Haas et al. 2018). Seltener kann auch eine Einengung der Aorta descendens weiter distal bestehen. In dieser Arbeit wurde sich auf die erstgenannte, häufige Form der Isthmusstenose im Bereich des Ductus arteriosus konzentriert.

1.2.2. Einteilung

Klinisch kann die ISTA in eine kritische Form mit einer starken Minderperfusion und Sauerstoffsättigungsabfall in der unteren Körperhälfte und eine nicht-kritische Form unterschieden werden (siehe auch 1.2.4. Pathophysiologie und Hämodynamik). Da nach aktueller S2k-Leitlinie keine Einteilung mehr in prä- und postduktale bzw. infantile und adulte ISTA erfolgt, wird hierauf ebenfalls verzichtet (Haas et al. 2018). Eine Kombination aus Isthmusstenose und langstreckiger Hypoplasie der prästenotischen Aortenbogenabschnitte ist jedoch eine anatomische Variante, die in einigen Fällen anzutreffen ist (Rychik 2012, S. 218; Haas et al. 2018).

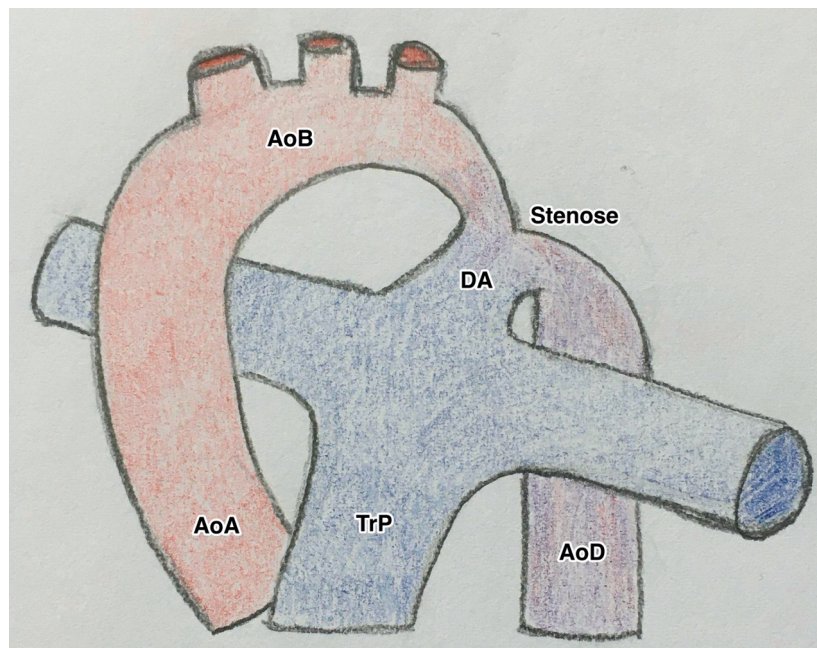


Abbildung 2: Aortenisthmusstenose mit Versorgung der Aorta descendens hauptsächlich über den Ductus arteriosus (angelehnt an Rychik 2012, S. 218). AoA: Aorta ascendens, AoB: Aortenbogen, AoD: Aorta descendens, DA: Ductus arteriosus, TrP: Truncus pulmonalis.

1.2.3. Anatomische und genetische Assoziationen

Die ISTA ist zudem mit weiteren anatomischen, kardialen Fehlbildungen assoziiert. Die häufigsten Komorbiditäten sind hierbei die bereits erwähnte Aortenbogenhypoplasie (37%) sowie die bikuspidale Aortenklappe (45-85%) (Lindsay 1988; Haas et al. 2018). Schwerwiegende aber seltenere Assoziationen bestehen zwischen ISTA und atrioventrikulären Septumdefekten, der D-Transposition der großen Arterien (D-TGA) und dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom (Haas et al. 2018). Des Weiteren kann die ISTA im Rahmen von syndromalen Erkrankungen wie dem Turner-Syndrom (30% der Patienten mit ISTA) auftreten (Mazzanti und Cacciari 1998).

1.2.4. Pathophysiologie und Hämodynamik

Wie oben bereits erwähnt, kann die ISTA in eine kritische Form und eine nicht-kritische Form unterschieden werden.

Bei der kritischen Form der ISTA im Neugeborenenalter liegt eine derartige Verengung der Aorta vor, dass die Kreislaufperfusion, ähnlich wie beim HLHS, abhängig vom Offenbleiben des Ductus arteriosus ist. Hierüber kann die untere Körperhälfte mit Blut aus dem rechten Ventrikel versorgt werden. Verschließt sich der Ductus arteriosus postpartal, führt dies zu einer stark verminderten oder fehlenden Perfusion der unteren Körperhälfte und einem Sauerstoffsättigungsabfall. Als mögliche Komplikationen können eine progrediente Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dekompensation und daraus resultierendem sekundären Organversagen auftreten (Haas et al. 2018).

Bei der nicht-kritischen ISTA, welcher eine langsamer entstehende und damit geringere Stenose zugrunde liegt, zeigen sich vor allem Blutdruckunterschiede der oberen Körperhälfte (hyperton) zu den unteren Extremitäten (normo- bis hypoton). Durch diese chronische Druckbelastung des linken Ventrikels sind die Folgeerkrankungen häufig chronische, arteriosklerotische Umbauprozesse und intrazerebrale Aneurysmen (Haas et al. 2018).

1.2.5. Diagnostik

Pränatal

Die pränatale Diagnostik erfolgt analog der Diagnostik des Hypoplastischen Linksherzsyndroms (Gliederungspunkt 1.1.5. Diagnostik).

Postnatal

Neben der Echokardiographie können vor allem bei der nicht-kritischen ISTA die Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten und die Pulsoxymetrie (sog. Differenzialzyanose: relevante Differenz zwischen präduktalen und postduktalen Werten) einen entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen der Erkrankung liefern. Bei unzureichender echokardiographischer Darstellbarkeit kann eine Bildgebung mittels MRT die Diagnose ermöglichen. Wie auch bei dem HLHS sollten stets auch weitere kardiale und extrakardiale Anomalien mit apparativer Diagnostik sowie syndromale Erkrankungen wie ein Turner-Syndrom bei Mädchen aufgrund der hohen Assoziation ausgeschlossen werden (Haas et al. 2018).

1.2.6. Therapie

Die Indikation zur operativen Therapie ist bei der kritischen ISTA immer gegeben und bei der nicht-kritischen ISTA bei einem systolischen Blutdruckgradient ≤ 20 mmHg oder bei gleichzeitigem Vorliegen eines arteriellen Hypertonus sowie einer morphologisch bedeutsamen Stenose ebenfalls indiziert (Vriend et al. 2005; Hager 2009). Bei der kritischen ISTA ist zudem bis zu der chirurgischen Intervention wie beim HLHS eine Prostaglandin-Therapie zum Offenhalten des Ductus arteriosus für die Perfusion der unteren Körperhälfte essentiell.

In der operativen Behandlung erfolgt eine Resektion des stenosierten Aortenstücks und eine darauffolgende erweiterte End-zu-End-Anastomose der Aortenenden. Eine plastische Erweiterung kann zudem bei längerstreckigen Stenosen erfolgen. Bei einer häufig simultan vorliegenden Hypoplasie des Aortenbogens kann dieser ebenfalls im gleichen Eingriff erweitert werden. Bei Neugeborenen wird eine Ballondilatation gemäß Leitlinie nicht zur Standardtherapie empfohlen, kann jedoch in der palliativen Situation bzw. bei Inoperabilität in Betracht gezogen werden (Haas et al. 2018).

1.2.7. Outcome

Die Lebenserwartung ist bei nicht oder unzureichend behandelter ISTA eingeschränkt (Haas et al. 2018). Die Operationsletalität der komplikationslosen ISTA im Neugeborenenalter liegt bei unter 2% (Jacobs et al. 2019).

1.3. Hintergrund – Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

1.3.1. Allgemeines

Die Mutterschafts-Richtlinien sehen zunächst drei Ultraschalluntersuchungen mit folgenden Fragestellungen während der Schwangerschaft vor (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020):

- 1. Screening 9.-12. Schwangerschaftswoche (SSW): Intrauteriner Sitz der Schwangerschaft? Embryo darstellbar? Mehrlingsschwangerschaft? Herzaktion? Biometrie durch Scheitelsteißlänge (SSL) oder Biparietalen Durchmesser (BPD)? Zeitgerechte Entwicklung?
- 2. Screening 19.-22. SSW: Herzaktion? Biometrie? Zeitgerechte Entwicklung? Fruchtwassermenge? Plazentalokalisation und -struktur? Ggf. mit systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie mit Frage nach Anomalie (Kopf, Hals, Rücken, Thorax, Rumpf)
- 3. Screening 29.-32. SSW: Herzaktion? Kindslage? Fruchtwassermenge? Plazentalokalisation und -struktur? Biometrie? Zeitgerechte Entwicklung?

Diese Untersuchungen dienen „der Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft, insbesondere mit dem Ziel der genauen Bestimmung des Gestationsalters, der Kontrolle der somatischen Entwicklung des Feten, der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen sowie dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020). Darüber hinaus können bei Komplikationen in der Schwangerschaft sowie z.B. bei Verdacht auf Wachstumsstörung oder einer fetalen Anomalie zusätzliche Ultraschalluntersuchungen wie die fetale Echokardiographie notwendig sein.

1.3.2. Biometrie

Die Biometriemessung dient der Beurteilung des Wachstums des Kindes und wird in Relation zum Gestationsalter anhand von Perzentilenkurven evaluiert. Die Untersuchung kann transvaginal oder transabdominal erfolgen. Bei der Messung der kindlichen Biometrie werden folgende Parameter am häufigsten bestimmt:

Scheitelsteißlänge (SSL): Hier werden die äußersten Punkte zwischen Kopf und Rumpf gemessen. Die SSL ist bis zur 10. SSW gut zur Bestimmung des Gestationsalters geeignet. Ab $SSL > 50\text{mm}$ sollten wegen der Rückenkrümmung andere Biometrieparameter verwendet werden (siehe auch unten zu Schätzwert) (Uhl 2017, S. 73).

Biparietaler Durchmesser (BPD) und frontookzipitaler Durchmesser (FOD): Die Messung der Durchmesser erfolgt im Horizontalschnitt auf Höhe der Falx cerebri – einmal von der parietalen Außenseite zur anderen Seite (BPD) und einmal von anterior nach posterior (FOD) (The International Fetal and Newborn Growth Consortium 2009; Uhl 2017, S. 73).

Kopfumfang (KU): Der Kopfumfang kann entweder aus BPD und FOD bestimmt werden oder mithilfe eines Ellipsen-Messwerkzeugs auf dem Sonographiebildschirm ausgemessen werden. (The International Fetal and Newborn Growth Consortium 2009; Uhl 2017, S. 73)

Abdomenumfang (AU): Mit dem Ellipsen-Messwerkzeug kann am Sonographiebildschirm im Horizontalschnitt auf Höhe des Lebervensinus der AU von Hautfläche zu Hautfläche gemessen werden (Uhl 2017, S. 73).

Femurlänge (FL): Für die FL wird die Strecke zwischen den Kondylen und dem Trochanter major gemessen (Uhl 2017, S. 73).

Schätzwert (EFW = engl. Estimated Fetal Weight): Bis zur 15. SSW wird zur Beurteilung der fetalen Größe die SSL herangezogen, ab der 15. SSW wird das Schätzwert anhand verschiedener Biometrieparameter bestimmt. Es gibt verschiedene Formeln zur Berechnung des Schätzwerts. Die meisten basieren auf den Parametern BPD, KU, AU und FL. Eine bekannte und geläufige Formel ist die von Hadlock et al. (Hadlock et al. 1985).

1.3.3. Dopplerultraschalluntersuchungen

Mit der Dopplerultraschalluntersuchung können Blutströmungen, insbesondere deren Widerstand, Pulsatilität und Geschwindigkeit, gemessen werden. Widerstandsmessungen und Pulsatilität werden als Index (RI und PI), Flußgeschwindigkeiten meistens als Maximalgeschwindigkeit (V_{\max}) angegeben. Zur Beurteilung werden die Werte in Relation zum Gestationsalter anhand von Perzentilenkurven betrachtet. Folgende arterielle Gefäße können dopplersonographisch untersucht werden und lassen Rückschlüsse über den Zustand ihrer Versorgungsgebiete zu:

Arteriae uterinae: Versorgungsgebiet: Uterus und Plazenta (maternal).

Die Pulsatilität nimmt während der ersten zwei Trimester aufgrund der Erweiterung der Spiralarterien physiologisch ab. Eine bilaterale frühdiastolische Inzisur (Notch) ab der 24. SSW kann ein Zeichen einer Unterversorgung der Plazenta durch gestörte Trophoblastinvasion anzeigen (Uhl 2017, S. 84). Die Messung sollte zervixnah im Hauptstamm der A. uterina beidseits und bei Wehenfreiheit erfolgen (Faber et al. 2019).

Arteria umbilicalis (UA): Versorgungsgebiet: Plazenta (fetal).

Hier nimmt die Pulsatilität im Verlauf der gesamten Schwangerschaft physiologisch ab. Die Messung sollte im mittleren Abschnitt der Nabelschnur erfolgen (Faber et al. 2019). Ein verminderter diastolischer Fluss sowie erhöhte RI- oder PI-Werte sprechen für eine ungenügende Blutzufuhr.

Arteria cerebri media (MCA): Versorgungsgebiet: Gehirn.

Qualitativ wird hier vor allem die Pulsatilität und quantitativ die V_{\max} bestimmt. Die Pulsatilität nimmt im Verlauf der Schwangerschaft leicht zu und fällt ab der 34. SSW wieder ab. Zur Bestimmung der V_{\max} soll zunächst der Circulus Willisii Farbdopplersonographisch aufgesucht und dann die MCA in ihrer gesamten Länge dargestellt werden. Erhöhte Werte der V_{\max} sowie erniedrigte RI- und PI-Werte können Hinweis für eine Dilatation der Gehirngefäße im Rahmen einer Umverteilung (sog. Brain sparing) aufgrund einer ungenügenden Sauerstoffversorgung sein (Faber et al. 2019). Der Quotient aus MCA-PI durch UA-PI ergibt die Cerebroplazentare Ratio (CPR),

welche ebenfalls Aufschluss über eine mögliche Umverteilung zugunsten der Versorgung des fetalen Gehirns gibt.

Weitere arterielle Gefäße: Arteria renalis (Versorgungsgebiet: Niere), Aorta thoracalis descendens (Versorgungsgebiet: Rumpf, Bauchorgane, untere Extremitäten, Plazenta), Arteriae pulmonales (Versorgungsgebiet: Lungen).

Auch venöse Gefäße können dopplersonographisch untersucht werden. Hierbei spielen vor allem die Messwerte des Ductus venosus eine wichtige Rolle, da sie Rückschlüsse auf den rechts-atrialen Druck und fetale Herzfunktion liefern. Die Pulsatilität nimmt hier physiologisch während der gesamten Schwangerschaft ab. Ein negatives pulsatile Flussmuster (negative a-Welle) deutet auf eine fetale Dekompensation hin (Uhl 2017, S. 85).

Anlass für eine Doppleruntersuchung sind laut Mutterschaftsrichtlinien folgende Indikationen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020):

1. Verdacht auf intrauterine Wachstumsretardierung
2. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (in allen ihren Ausprägungen)
3. Zustand nach Mangelgeburt/ intrauterinem Fruchttod
4. Zustand nach Präeklampsie/ Eklampsie
5. Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung
6. Begründeter Verdacht auf Fehlbildung/ fetale Erkrankungen
7. Mehrlingsschwangerschaft
8. Abklärung bei Verdacht auf Herzfehler/ Herzerkrankungen.

Hierbei ist die Untersuchung mit Ausnahme der Fehlbildungsdiagnostik nur in der zweiten Schwangerschaftshälfte zulässig (Gemeinsamer Bundesausschuss 2020).

1.3.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie dient der Erkennung von strukturellen und funktionellen Störungen des fetalen Herzens und wird meistens im 2. Screening herangezogen (Chaoui et al. 2008). Nach Darstellung des abdominalen Situs und der Überprüfung

der Seitenlokalisation des Magens, der Herzachse und -form, werden die zu- und abführenden Gefäße wie deszendierende Aorta, V. cava inferior und Sinus venae portae begutachtet. Weiterhin werden die atrialen und ventrikulären Trennwände sowie die veno-atrialen, die atrio-ventrikulären und die ventrikuloarteriellen Konnektionen überprüft. Dies geschieht sowohl im B-Bild als auch mithilfe von Doppleruntersuchungen. Danach werden noch die kranialen Abgänge der großen Arterien, der Aortenbogen sowie die Verzweigung des Truncus pulmonalis untersucht (Chaoui et al. 2008). Neben der Morphologie ist auch die Blutflussrichtung (antegrad versus retrograd) insbesondere im Aortenbogen sowie im Ductus arteriosus von Interesse. Die gesamte Untersuchung erfolgt nach den Richtlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISOUG), weswegen für ausführlichere Beschreibungen der einzelnen Untersuchungsschritte auf diese hier verwiesen wird (Carvalho et al. 2013).

1.4. Hintergrund – Wachstumskurven

1.4.1. Relevanz von Wachstumskurven

Wie bereits zu Beginn der Einleitung erwähnt, kann die perinatale Beurteilung des Wachstums und Größe des Kindes eine entscheidende Rolle spielen, um das Auftreten adversen Outcomes postpartal und auch im Kleinkindalter einzuschätzen. Insbesondere Feten, die als zu klein für ihr Gestationsalter (Small for Gestational Age (SGA) = EFW < 10. Perzentile) eingeschätzt werden, haben ein höheres Risiko für intrauterinen Fruchttod, perinatale und neonatale Mortalität sowie intensivmedizinische Betreuung (Chiossi et al. 2017). Dass ein kleiner Kopfumfang sowie niedriges Geburtsgewicht auch ein Risiko für eine verschlechterte neurokognitive Entwicklung sind, ist bereits länger bekannt (Lipper et al. 1981). Dieses Risiko spielt jedoch ebenfalls oder sogar besonders eine Rolle in Risikopatientengruppen wie CHD-Patienten (Hangge et al. 2013; Matthiesen et al. 2016). Eine korrekte Bestimmung und Beurteilung der Biometrieparameter anhand von Wachstumskurven ist daher insbesondere bei CHD-Patienten essentiell.

1.4.2. Arten der Perzentilenkurven

Nach aktuellen Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Ultraschall in Geburtshilfe und Gynäkologie (ISUOG) können die Perzentilenkurven in bevölkerungs- bzw.

referenzbezogene Wachstumskurven sowie individualisierte Wachstumskurven unterteilt werden (Salomon et al. 2019). Die bevölkerungsbezogenen Wachstumskurven lassen sich wiederum in deskriptive und präskriptive (normative) Kurven unterteilen. Deskriptive Kurven beruhen auf retrospektiven Betrachtungen der Verteilung von Biometriewertmessungen einer bestimmten Population über einen bestimmten Zeitraum (Salomon et al. 2019). Die meisten geläufigen Wachstumskurven, welche z.B. auch in dem in Deutschland häufig verwendeten Ultraschallprogramm ViewPoint® hinterlegt sind, sind solche deskriptive bevölkerungsbezogene Wachstumskurven. Beispiele sind Kurven von Hadlock et al. oder Nicolaidis & Snijder (Hadlock et al. 1984; Hadlock et al. 1992; Snijders und Nicolaidis 1994). Sogenannte präskriptive Kurven entstehen hingegen anhand von prospektiv angelegten Messungen einer häufig internationalen Patientengruppe, die vorher in Größe und Eigenschaften festgelegt wurde und deren Untersuchung nach einem standardisierten Ultraschall- und Follow-up-Protokoll erfolgen sollte (Salomon et al. 2019). Solche fetalen und neonatalen Wachstumskurven sind z.B. im Rahmen des INTERGROWTH-21st-Projekts entstanden (Papageorghiou et al. 2014). Im Gegensatz zu den bevölkerungs- bzw. referenzbezogenen Wachstumskurven werden die individualisierten Wachstumskurven, sog. customized growth charts, an vor allem physiologische, maternale Faktoren wie mütterliche Körpergröße und -gewicht, ethnische Herkunft sowie vorangegangene Geburten, welche das fetale Wachstum beeinflussen, angepasst (Gardosi et al. 2018). Diese Kurven finden vor allem im Vereinigten Königreich häufig Verwendung, da sie dort unter anderem von der Gesellschaft Royal College of Obstetricians and Gynaecologists in den Leitlinien favorisiert werden (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2013).

1.4.3. INTERGROWTH-21st-Projekt

Im Vergleich zu den deskriptiven Wachstumskurven haben präskriptive Kurven durch das prospektive Design den Vorteil einer genaueren Outcome-Dokumentation, besserer Standardisierung der Ultraschalluntersuchung und – durch einen möglichen multizentrischen, internationalen Ansatz – einer größeren Patientendiversität und -anzahl. Während die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit diesem Ansatz Wachstumskurven für das Kleinkindalter und älter veröffentlichte, gab es lange Zeit keine derartigen Kurven zur Überwachung des fetalen Wachstums. Diese Lücke wollte deshalb das Konsortium „International Fetal and Newborn Growth Consortium for the

21st Century” mit ihrem INTERGROWTH-21st-Projekt füllen und so entstanden zwischen 2009 und 2014 in einem multizentrischen (acht Zentren) und internationalen (acht Länder) Ansatz die INTERGROWTH-21st-Wachstumskurven für Feten und Neugeborene (Papageorgiou et al. 2014). Die Kurven wurden seit ihrer Veröffentlichung 2014 in der Fachöffentlichkeit rege diskutiert – bisher jedoch noch nicht im Kontext von Feten mit CHD, bei denen eine korrekte Einschätzung des Wachstums besonders wichtig ist.

1.5. Aktuelle Datenlage zur Bedeutung von Biometrie- und Doppler-Untersuchungen bei Kindern mit CHD

Warum ist eine korrekte Beurteilung der fetalen Biometrie bei CHD-Patienten so wichtig? In Risikoschwangerschaften wie bei Kindern mit CHD und insbesondere LHO ist entscheidend, alle weiteren Risikofaktoren zu identifizieren, welche das peripartale Management und somit das Überleben des Kindes erschweren können. Bereits Kinder mit geringem Geburtsgewicht ohne weitere Begleiterkrankungen wiesen in Studien eine erhöhte Mortalität auf (McCormick 1985; Hughes et al. 2017). Ein fetaler Prädiktor für ein niedriges Geburtsgewicht ist das EFW, welches sich aus den verschiedenen Biometrieparametern wie AU, KU, BPD und FL zusammensetzt. Eine fetale Wachstumsrestriktion, welche unter anderem durch ein niedriges EFW diagnostiziert wird, kann ebenfalls zu peripartalen Komplikationen wie fetaler Hypoxie und erhöhter Mortalität führen (Nardoza et al. 2017). Wichtige Risikofaktoren für das peripartale Management sind somit abhängig von der adäquaten Beurteilung des fetalen Wachstums und kindlichen Geburtsgewichts.

Aufgrund des therapeutischen Fortschritts und damit steigenden Überlebensrate spielt das neurokognitive Outcome bei Patienten mit LHO eine immer wichtigere Rolle. CHD-Feten haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsdefizite, welche sich zum Beispiel in einer kognitiven Einschränkung oder einer grob- bzw. feinmotorischen Behinderung äußert (Marino et al. 2012; Mebius et al. 2017). Dass ein kleiner Kopfumfang bis hin zur Mikrozephalie mit einem schlechten neurokognitiven Status korreliert, zeigten mehrere Studien (Hangge et al. 2013; Matthiesen et al. 2016). Ob tatsächlich eine erhöhte Inzidenz von kleinen Kopfumfängen bei Kindern mit LHO bzw. CHD vorliegt, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt (Arduini et al. 2011; Yamamoto et al. 2013; Masoller et al. 2014; Hahn et al. 2016; Masoller et al. 2016; Ruiz et al.

2017). Grund für diese heterogene Datenlage könnte eventuell die uneinheitliche Verwendung von Perzentilenkurven sein. Je nach Perzentilenkurve liegt ein Kind mit demselben Kopfumfang entweder unter oder über der zehnten Perzentile, somit könnte es in der einen Studie in die Gruppe der Patienten mit kleinen Köpfen und in einer anderen in die Gruppe mit normalgroßen Köpfen eingeteilt werden (Ioannou et al. 2012).

Ein essentieller Faktor für das fetale Wachstum und insbesondere für die Entwicklung des kindlichen Gehirns und Kopfes ist die Versorgung mit Blut und somit Sauerstoff (Monteith et al. 2019). Daher geht die Beurteilung der Biometrie oft Hand in Hand mit der Untersuchung der Hämodynamik durch Dopplerultraschallverfahren. Die vermehrte Durchblutung des fetalen Gehirns im Sinne des Brain-sparing-Effekts bei einer fetalen Sauerstoffunterversorgung tritt dabei gehäuft sowohl bei LHO-Feten mit kleinem Kopfumfang als auch mit genereller Wachstumsrestriktion auf (Arduini et al. 2011; Yamamoto et al. 2013; Masoller et al. 2014; Hahn et al. 2016; Masoller et al. 2016; Ruiz et al. 2017). Neben dem Brain-sparing-Effekt ließ sich auch ein geänderter, retrograder Fluss durch den Aortenbogen vermehrt bei CHD-Kindern mit geringerem Kopfumfang beobachten (Turan et al. 2017; Graupner et al. 2019; Graupner et al. 2020).

Da alle diese Erkenntnisse auf Einschätzungen mit Referenzkurven beruhen und es hierfür keinen einheitlichen Standard gibt, wäre ein Vergleich dieser Kurven essentiell, um diese Studienergebnisse besser einordnen und ebenfalls vergleichen zu können. Dies wiederum könnte das peripartale klinische Management von Kindern mit LHO weiter optimieren.

2. Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Aufgrund der heterogenen Datenlage zur fetalen Biometrie und damit verbundenen Outcome-Assoziationen bei LHO-Feten und der uneinheitlichen Verwendung verschiedener Wachstumskurven ist das Ziel dieser Arbeit, die unterschiedlichen populationsbezogenen Wachstumskurven und ihre Verwendung bei LHO-Feten mit folgenden Fragestellungen zu untersuchen:

1. Welche Unterschiede gibt es in der Einschätzung der fetalen und Neugeborenen-Biometrie, wenn man unterschiedliche nationale und internationale populationsbezogene Perzentilenkurven verwendet?
2. Wie gut ist die Vorhersagekraft von pränatalen Biometrieparametern für die postnatale Diagnosen SGA und Mikrozephalie?
3. Können pränatale Biometrieparameter als Prädiktor für adverses Outcome verwendet werden?

3. Material und Methoden

3.1. Untersuchungsbeschreibung

Für diese Arbeit erfolgte eine retrospektive Datenerhebung von Patientenfällen mit HLH oder ISTA für den Zeitraum 2008 bis 2018 am Universitätsklinikum rechts der Isar in München für die pränatale Analyse und am Deutschen Herzzentrum München für die postnatale Auswertung. Die Fälle wurden über die unten beschriebenen Datenverarbeitungssysteme der unterschiedlichen Abteilungen erhoben und analysiert.

3.2. Studienkollektiv

Alle Schwangerschaften mit fetalem LHO, welche in der Abteilung für Pränataldiagnostik des Universitätsklinikums rechts der Isar im Zeitraum vom 1. März 2008 bis 1. März 2018 vorstellig wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Unter dem Sammelbegriff LHO sind die Diagnosen hypoplastisches Linksherz (HLH) mit dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) sowie Hypoplastischen Linksherzkomplex und Obstruktion des Aortenbogens mit hypoplastischem/unterbrochenem Aortenbogen oder isolierter Aortenisthmusstenose auf Basis der modifizierten CHD-Klassifikation von Haveman et al. zusammengefasst. (Haveman et al. 2018). Zur pränatalen Diagnosestellung erfolgte eine interdisziplinär durchgeführte Echokardiographie sowohl durch einen Pränatalmediziner als auch einen pädiatrischen Kardiologen. Bei allen Patienten erfolgte eine postnatale Diagnosesicherung mittels Echokardiographie. Im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs und bei Vorliegen der Einwilligung der Eltern erfolgte eine Diagnosesicherung mittels Obduktion. Ausschlusskriterien für das Kollektiv waren Mehrlingsschwangerschaften, funktionelle kardiale Abnormitäten, extrakardiale Pathologien sowie chromosomale Auffälligkeiten wie syndromale Störungen, welche einen möglichen Einfluss auf das fetale Wachstum aufweisen. Des Weiteren wurden Fälle mit einer manifesten Plazentainsuffizienz im Sinne einer fetalen Wachstumsrestriktion, mit einer schwerwiegenden mütterlichen Erkrankung wie Präeklampsie oder Diabetes mellitus, sowie Fälle mit positiver Raucheranamnese ausgeschlossen.

3.3. Untersuchungsverfahren und -materialien

3.3.1. Elektronische Patientenakten

Die Patientendaten wurden retrospektiv mittels analoger und elektronischer Patientenakten im Klinikum rechts der Isar (SAP®, ViewPoint®) und Deutschen Herzzentrum München (Aktenarchiv) erhoben.

3.3.2. Ultraschalluntersuchungen

Die Ultraschalluntersuchungen wurden jeweils von erfahrenen pädiatrischen und gynäkologischen Ärzten durchgeführt. Folgende Ultraschallgeräte kamen dabei zum Einsatz:

- Voluson E 8, GE Medical Systems
- Voluson E 730 Expert, GE Medical Systems
- Sonoline Elegra, Siemens

Es wurden pro Patienten mehrere Untersuchungen zur Erhebung des fetalen Zustandes mittels Biometrie- und Dopplermessungen sowie Kontrollechokardiographien zur Beurteilung des Herzfehlers im frühen und späten dritten Trimester durchgeführt. Die fetale Echokardiographie wurde mittels 9 - 4 MHz und/oder 5 - 2 MHz Curved Array Schallköpfen und nach den Richtlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISOUg) durchgeführt. Die erhobenen Befunde wurden im Programm ViewPoint® dokumentiert und gespeichert.

3.4. Untersuchungsparameter

Alle Patienten wurden anonymisiert und die Daten fallbezogen in einer Tabelle mittels des Programms Microsoft Office Excel 2016 zusammengetragen.

3.4.1. Parameter der fetalen Ultraschalluntersuchung

Zur Bestimmung des fetalen Alters wurde das Gestationsalter (GA) als Zeit ab dem ersten Tag der letzten Menstruation definiert und mittels Messung der Scheitelsteißlänge (SSL) bestätigt.

Biometriemessung:

Zu den pränatalen Bietrieparametern gehörten Kopfumfang (KU), biparietaler Durchmesser (BPD), Abdomenumfang (AU) und Femurlänge (FL), woraus sich zusätzlich das Schätzwicht (EFW = engl. Estimated Fetal Weight) berechnen lässt (Hadlock et al. 1985).

Dopplermessung:

Bei den Dopplermessungen wurden der Pulsatilitätsindex der Umbilikalarterie (UA-PI) und der mittleren Cerebralarterie (MCA-PI) erhoben, woraus sich als Quotient aus MCA-PI durch UA-PI die Cerebroplazentare Ratio (CPR) ergibt. Als normwertig galten Werte für UA-PI < 95. Perzentile (Arduini et al. 2011) und MCA-PI sowie CPR > 5. Perzentile (Baschat und Gembruch 2003; van Velzen et al. 2016).

Echokardiographie:

Aus den echokardiographischen Befunden wurde das Vorliegen eines restriktiven Foramen ovales, die Richtung des Blutflusses durch den Aortenbogen, eine mögliche Aortenbogenhypoplasie sowie der Herzfehler inklusive Herzklappenstatus in die Tabelle übertragen.

3.4.2. Mütterliche Parameter und Schwangerschaftsanamnese

Folgende Parameter aus der mütterlichen Anamnese wurden erhoben: Körpergröße und -gewicht der Mutter, Nationalität, Nikotinabusus, hypertensive Schwangerschaftserkrankung, maternale Präeklampsie, (Gestations-)Diabetes mellitus, positive CHD-Familienanamnese, Graviddität und Parität.

3.4.3. Geburtsparameter

Postpartal wurden folgende Parameter zusammengetragen: Gestationsalter bei Geburt, Frühgeburt < 37+0 SSW, Geburtsmodus, Geschlecht, Geburtsgewicht, Neugeborenenkopfumfang und -länge, APGAR, arterieller Nabelschnur-pH-Wert, Basenüberschuss, O₂-Maskenbeatmung, Intubation, Reanimation.

3.4.4. Postnatale Parameter

Aus den postnatalen Patientenakten wurde über die Geburtsinformationen hinaus Interventionen innerhalb der ersten 48 Stunden, das 30-Tagesüberleben, 1-Jahresüberleben und Auffälligkeiten in der Schädelultraschalluntersuchung erhoben.

3.4.5. Referenzkurven

Aus den Biometriewerten sowie dem pränatalen Schätzwert wurde jeweils angepasst an das GA anhand von Referenzkurven Perzentilen (Pz) und Z-Werte erhoben, um das Wachstum und die Größe zu bewerten und eine Vergleichbarkeit zu schaffen. Für die pränatalen Messungen wurden hierfür etablierte biometrische Algorithmen von Snijders et al. (Snijders und Nicolaides 1994) und Hadlock et al. (Hadlock et al. 1984; Hadlock et al. 1992) sowie für das EFW von Marsal et al. (Marsal et al. 1996) verwendet. Für die Neugeborenenbiometrie wurden bewährte Wachstumskurven von Voigt et al. (Voigt et al. 2014) und Nicolaides et al. (Nicolaides et al. 2018) angewandt. Für die Neugeborenenbiometrie war eine exakte Perzentilenberechnung nicht möglich, da die zugrundeliegenden Kurvengleichungen von Voigt et al. nicht publiziert wurden (Voigt et al. 2014), sodass anhand der veröffentlichten Wachstumstabellen eine Einteilung in folgende Perzentilengruppen erfolgte: <2. Pz, 3-4. Pz, 5-9. Pz, 10-24. Pz, 25-50. Pz, 51-74 Pz, 75-90 Pz, 91-95 Pz, 96-97 Pz, 98-100 Pz. Zusätzlich zu den bereits länger etablierten, obengenannten Wachstumskurven wurden für alle prä- und postnatalen Biometriewerte sowie das EFW Perzentilen und Z-Werte nach dem Algorithmus des internationalen INTERGROWTH-21st-Projekts mittels deren Perzentilenrechner „Fetal Growth“ und „Size at Birth“ berechnet (Papageorghiou et al. 2014; Villar et al. 2018; International Standards for Fetal Growth 2017; International Standards for Size at Birth 2017).

3.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels der Programme *IBM SPSS Statistics* (Version 24, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und *R* (Version 3.3.4, The R Foundation for Statistical Computing). Für quantitative Daten wurden Mittelwerte und deren Standardabweichungen berechnet. Kategorische Daten werden mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten präsentiert. Die Z-Werte der biometrischen Parameter werden zum Basiswert 0 verglichen, welcher für eine gesunde Bevölkerung

angenommen wird. Um Z-Werte und Perzentilen zu vergleichen, wurden ANOVA-Analysen durchgeführt. Die Wachstumskurven wurden zusätzlich in Bezug auf die Anzahl der detektierten Mikrozephalien (KU oder postnatale Okzipito-frontale Zirkumferenz (OFZ) < 3. Pz) sowie SGA-Diagnosen (EFW oder Geburtsgewicht (GG) < 10. Pz) verglichen. Für den Vergleich wurden die statistischen Verfahren McNemar- (für zwei Wachstumskurven) und Cochran's-Q-Test (für drei Wachstumskurven) durchgeführt. Eine mögliche Assoziation zwischen fetaler Wachstumsretardierung und Doppler-Messwerten wurde untersucht. Zur Untersuchung der Aussagekraft der einzelnen fetalen Wachstumskurven im Vergleich zu den verschiedenen geburtsbiometrischen Perzentilenberechnungen wurden zudem die Sensitivitäten, Spezifitäten, positive Likelihood-Ratios (LR+) und negative Likelihood-Ratios (LR-) berechnet. Außerdem wurden zur Untersuchung der prädiktiven Fähigkeiten der Perzentilenkurven in Bezug auf postnatales Outcome und Überleben Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) und die Fläche unter der Kurve (eng. Area Under the Curve = AUC) analysiert. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. Des Weiteren wurden für einige Ergebnisse 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) berechnet.

3.6. Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Protokollnummer 157/18). Die Studie wurde nicht in einem öffentlichen Studienregister erfasst.

4. Ergebnisse

4.1. Zusammensetzung und Eigenschaften des Patientenkollektivs

Von den 109 erfassten Schwangerschaften mit LHO konnten 60 Feten in die Studie eingeschlossen werden. Die Eigenschaften des Patientenkollektivs werden in Tabelle 1 dargestellt. Von den 60 Patienten waren 38 Kinder mit HLH diagnostiziert worden und 22 Feten mit ISTA. Das durchschnittliche GA bei Geburt betrug 38 ± 2 Wochen. Der 5-min APGAR war kleiner oder gleich 7 bei 13 HLH-Patienten (31,6%), bei ISTA-Neugeborenen traf das nur auf ein Kind (4,5%) zu ($p = 0,024$). Die Mortalität war höher bei HLH- als bei ISTA-Patienten (1-Jahres-Mortalität: 35,1% vs. 5,9%, $p = 0,004$; 30-Tages-Mortalität: 23,6% vs. 4,8%, $p = 0,076$). Aufgrund dieser Ergebnisse und der deutlich höheren Mortalitätsrate für HLH- im Vergleich zu ISTA-Feten, wurden die Überlebensanalysen auf HLH-Patienten beschränkt. Hierfür standen 38 HLH-Todesfälle für das 30-Tages-Überleben (100,0%) und 37 HLH-Fälle (97,4%) für das 1-Jahres-Überleben zur Verfügung.

Deskriptive Parameter	Total (n=60)	HLH (n=38)	ISTA (n=22)	p- Wert
Mütterliche Parameter				
Mütterliches Alter (Jahre), MW \pm SD	31 \pm 5	31 \pm 5	32 \pm 6	0,432
Nullipara, n (%)	33 (55,0%) ^a	18 (47,4%) ^b	12 (54,5%) ^c	0,490
Positive Familienanamnese, n (%)	7 (11,7%) ^a	2 (5,2%) ^b	5 (22,7%) ^c	0,039*
Internationale Patienten, n (%)	15 (25,0%) ^a	9 (23,7%) ^b	6 (27,3%) ^c	0,151
GA bei der letzten Untersuchung (Wochen), MW \pm SD	37 \pm 3	37 \pm 3	37 \pm 3	0,580
Fetale Parameter				
Pränatales EFW (g), MW \pm SD	2887 \pm 616	2834 \pm 559	2980 \pm 707	0,481
Pränataler KU (mm), MW \pm SD	316,2 \pm 35,1	318,4 \pm 23,3	312,6 \pm 49,9	0,569
Pränataler BPD (mm), MW \pm SD	91,6 \pm 6,3	91,0 \pm 6,6	92,7 \pm 5,7	0,340
Pränataler AU (mm), MW \pm SD	322,4 \pm 29,8	321,2 \pm 27,3	324,5 \pm 34,3	0,444
Pränatale FL (mm), MW \pm SD	68,7 \pm 6,0	68,0 \pm 6,1	70,0 \pm 5,6	0,227
Restriktives Foramen Ovale, n (%)	7 (11,7%) ^a	7 (18,4%) ^b	0 (0,0%) ^c	0,040*
Reverser Fluss durch den Aortenbogen, n (%)	40 (66,7%)	32 (84,2%)	8 (36,4%)	0,001*
Spontangeburt, n (%)	29 (48,3%) ^a	20 (52,6%) ^b	9 (40,9%) ^c	0,494
Neugeborenen-Parameter und Outcome				
GA bei Geburt (Wochen), MW \pm SD	38 \pm 2	38 \pm 1	39 \pm 2	0,539
Männliche Neugeborene, n (%)	42 (70,0%) ^a	30 (78,9%) ^b	12 (54,5%) ^c	0,078
Geburt < 37. SSW, n (%)	3 (5,0%) ^a	2 (5,2%) ^b	1 (4,5%) ^c	1,000
Geburtsgewicht (g), MW \pm SD	3078 \pm 515	3057 \pm 467	3114 \pm 598	0,411
Niedriges Geburtsgewicht < 2,500g, n (%)	6 (10,0%)	3 (7,9%)	3 (13,6%)	0,659
OFC (cm), MW \pm SD	33,6 \pm 1,7	33,7 \pm 1,8	33,4 \pm 1,6	0,419
APGAR 5 \leq 7, n (%)	13 (21,6%) ^a	12 (31,6%) ^b	1 (4,5%) ^c	0,024*
Nabelschnurarterien-pH, MW \pm SD	7,27 \pm 0,08	7,27 \pm 0,08	7,28 \pm 0,07	0,596
Nabelschnurarterien-BE, MW \pm SD	-4,8 \pm 3,3	-5,4 \pm 3,7	-3,6 \pm 2,2	0,589
pO ₂ -Sättigung (mmHg), MW \pm SD	33,9 \pm 8,3	33,0 \pm 5,5	35,5 \pm 12,0	0,263
Herzkatheter < 48 Stunden, n (%)	2 (3,3%) ^a	2 (5,2%) ^b	0 (0%) ^c	0,469
Katecholamine < 48 Stunden, n (%)	3 (5,0%) ^a	3 (7,9%) ^b	0 (0%) ^c	0,018*
Reanimation < 48 Stunden, n (%)	1 (1,6%) ^a	1 (2,6%) ^b	0 (0%) ^c	0,414
Neugeborenensterblichkeit (< 30 Tage), n (%)	10 (16,9%) ^d	9 (23,6%) ^e	1 (4,8%) ^f	0,076
1-Jahres-Mortalität, n (%)	14 (25,9%) ^d	13 (35,1%) ^e	1 (5,9%) ^f	0,004*

Tabelle 1: Deskriptive Charakteristika der Mütter und Neugeborenen im LHO-Kollektiv. Metrische Daten werden als Mittelwert (MW) und kategorische Daten als absoluter Wert (n) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Kategoriale Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test verglichen. Bivariate Beziehungen der quantitativen Daten wurden mit dem Fisher's Exact Test analysiert.

AU: Abdomenumfang, BE: Basenüberschuss, eng. Base Excess, BPD: Biparietaler Durchmesser, EFW: Fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight, FL: Femurlänge, HLH: Hypoplastisches Linksherz,

ISTA: Aortenisthmusstenose, KU: Kopfumfang, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age, SSW: Schwangerschaftswoche

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

^aProzentangabe aus 60 Schwangerschaften.

^bProzentangabe aus 38 Schwangerschaften.

^cProzentangabe aus 22 Schwangerschaften.

^dProzentangabe aus 59 dokumentierten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage und aus 54 innerhalb des ersten Jahres.

^eProzentangabe aus 38 dokumentierten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage und aus 37 innerhalb des ersten Jahres.

^fProzentangabe aus 21 dokumentierten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage und aus 17 innerhalb des ersten Jahres.

4.2. Vergleich der pränatalen LHO-Wachstumskurven mit der Normalbevölkerung

In Tabelle 2 wurden für jeden pränatalen Parameter die durchschnittlichen Z-Werte inklusive Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwerte mittels der unterschiedlichen Wachstumskurven berechnet. Wenn man hierfür die Kurven von Snijder et al. sowie von Hadlock et al. verwendet, entstehen Z-Werte für alle untersuchten biometrischen Parameter (BPD, KU, AU, FL), welche signifikant kleiner als null sind, wobei null dem erwarteten Durchschnittswert einer gesunden Normalbevölkerung entspricht. Für den Kopfumfang zeigten sich signifikant kleinere Z-Werte, wenn man diese mit IG-21st berechnete (Z-Wert KU = $-0,32 \pm 1,16$, $p = 0,036$). Bis auf den Kopfumfang, konnten mit IG-21st lediglich nicht signifikante Negativabweichungen (Z-Wert BPD = $-0,08 \pm 1,12$, $p = 0,559$; Z-Wert AU = $-0,06 \pm 0,87$, $p = 0,571$) oder positive Z-Werte (Z-Wert FL = $0,25 \pm 1,09$, $p = 0,243$), welche ebenfalls nicht signifikant von der Norm abwichen, ermittelt werden. Für das EFW zeigten die Berechnungen mit Marsal et al. signifikant kleinere Z-Werte bei den LHO-Feten (Z-Wert EFW = $-0,45 \pm 0,94$, $p < 0,001$). Mit den IG-21st-Wachstumskurven konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden (Z-Werte EFW = $0,11 \pm 0,87$, $p = 0,346$).

Pränatale Parameter (Z-Werte)														
	BPD			KU			AU			FL			EFW	
	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Marsal	IG-21 st
n	56	60	60	56	60	60	56	60	60	56	60	60	60	60
MW	0,56	-0,41	-0,08	-1,35	-0,48	-0,32	-0,35	-0,24	-0,06	-1,35	-0,39	0,25	-0,45	0,11
p-Wert	0,001*	0,002*	0,559	<0,001*	<0,001*	0,036*	0,024*	0,018*	0,571	<0,001*	0,006*	0,243	<0,001*	0,346
SD	1,25	0,96	1,12	1,37	0,93	1,16	1,12	0,78	0,87	1,09	1,07	1,09	0,94	0,87
Minimum	-2	-2,33	-2,21	-4	-3,72	-3,72	-4	-3,72	-3,24	-4	-3,72	-2,97	-3,72	-2,70
Maximum	4	3,72	3,72	1	1,23	1,83	3	1,48	1,96	1	1,41	2,32	2,05	2,35
Pränatale Parameter (Perzentilen)														
	BPD			KU			AU			FL			EFW	
	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Hadlock	Snijder	IG-21 st	Marsal	IG-21 st
n	56	60	60	56	60	60	56	60	60	56	60	60	60	60
MW	64	37	47	22	37	43	41	43	49	18	41	59	37	54
p-Wert	0,002*	<0,001*	0,379	<0,001*	<0,001*	0,068	0,013*	0,014*	0,734	<0,001*	0,015*	0,023*	<0,001*	0,241
SD	32	26	30	25	25	31	27	21	23	17	27	29	24	24
Minimum	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	100	100	97	87	89	97	100	93	97	71	92	99	98	99

Tabelle 2: Übersicht über die pränatale Biometrie mit Berechnungen der Mittelwerte von Z-Werten und Perzentilen anhand der unterschiedlichen Algorithmen. Absolute Patientenzahlen, für welche die Berechnung mittels der unterschiedlichen Wachstumskurven möglich war, wurden mit n angegeben. P-Werte wurden mittels Einstichproben-t-Test berechnet.

AU: Abdomenumfang, BPD: Biparietaler Durchmesser, EFW: fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight, FL: Femurlänge, IG-21st: INTERGROWTH-21st, KU: Kopfumfang.

4.3. Vergleich der Wachstumskurven in Bezug auf ihre Vorhersagekraft für Wachstumsrestriktionen bei LHO-Feten

Für die pränatalen Berechnungen konnte die Diagnose SGA mittels IG-21st bei drei Feten (5,0%) und mittels Marsal-Wachstumskurven bei vier Feten (6,6%) gestellt werden ($p = 1,000$, siehe auch Tabelle 3). Mikrozephalie wurde bei 14 Feten (25,0%) mit Berechnungen nach Hadlock et al. nachgewiesen. Dieses Ergebnis unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$, Tabelle 3) von den Berechnungen mittels IG-21st und Snijder et al., mit denen bei lediglich fünf (8,3%) beziehungsweise drei Feten (5,0%) ein Kopfumfang kleiner der dritten Perzentile nachgewiesen werden konnte.

Für die Geburtsbiometrie konnte die Diagnose SGA bei sieben Patienten (21%) durch Wachstumskurven von Voigt et al. sowie Nicolaides et al. und bei vier Patienten durch Berechnungen mit IG-21st ($p = 0,115$, Tabelle 4) detektiert werden. Eine Mikrozephalie konnte mittels Voigt et al. bei sieben Patienten (14%) und bei einem Kind (5%) mittels IG-21st diagnostiziert werden ($p = 0,031$, Tabelle 4).

Fetale Messwerte	Hadlock (n=56)	Snijder (n=60)	IG-21 st (n=60)	Marsal (n=60)	p-Wert*
EFW Z-Wert, MW \pm SD	n.a.	n.a.	0,11 \pm 0,94	-0,45 \pm 0,94	< 0,001 ^a
KU Z-Wert, MW \pm SD	-1,35 \pm 1,37	-0,48 \pm 0,93	-0,32 \pm 1,16	n.a.	< 0,001 ^d
BPD Z-Wert, MW \pm SD	0,56 \pm 1,25	-0,41 \pm 0,96	-0,08 \pm 1,12	n.a.	< 0,001 ^d
AU Z-Wert, MW \pm SD	-0,35 \pm 1,12	-0,24 \pm 0,78	-0,06 \pm 0,87	n.a.	< 0,001 ^d
FL Z-Wert, MW \pm SD	-1,35 \pm 1,09	-0,39 \pm 1,07	0,25 \pm 1,09	n.a.	< 0,001 ^d
SGA, n (%)	n.a.	n.a.	3 (5,0%)	4 (6,6%)	1,000 ^b
Mikrozephalie, KU < 3. Pz., n (%)	14 (25,0%)	3 (5,0%)	5 (8,3%)	n.a.	< 0,001 ^c
Kleiner Kopf, KU < 10. Pz., n (%)	27 (48,2%)	12 (20,0%)	12 (20,0%)	n.a.	< 0,001 ^c
AU < 3. Pz., n (%)	3 (5,3%)	2 (3,3%)	3 (5,0%)	n.a.	0,368 ^c
AU < 10. Pz., n (%)	7 (12,5%)	3 (5,0%)	3 (5,0%)	n.a.	0,018 ^c
FL < 5. Pz., n (%)	17 (30,3%)	5 (8,3%)	3 (5,0%)	n.a.	< 0,001 ^c

Tabelle 3: Die verschiedenen pränatalen Wachstumskurven und Parameter im Vergleich. Die Daten werden entweder in absoluten Zahlen (n) und als Prozentsatz in Bezug auf die gesamte Patientenzahl (der jeweiligen Wachstumskurve) oder, für quantitative Daten, als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

AU: Abdomenumfang, BPD: Biparietaler Durchmesser, EFW: fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight, FL: Femurlänge, IG-21st: INTERGROWTH-21st, KU: Kopfumfang, n.a.: nicht anwendbar, Pz: Perzentile, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age.

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

^aVergleich mittels T-test mit verbundenen Stichproben.

^bVergleich mittels McNemar-Test.

^cVergleich mittels Cochran-Q-Test.

^dVergleich mittels ANOVA.

Neugeborenen-Messwerte	Voigt	IG-21 st	Nicolaides	p-Wert*
	GG: n=60 OFC: n=58	GG: n=60 OFC: n=58	GG: n=60 OFC: n=58	
SGA, n (%)	7 (11,7%)	4 (6,7%)	8 (13,3%)	0,115 ^a
Mikrozephalie, OFC < 3. Pz., n (%)	7 (12,1%)	1 (1,7%)	n.a.	0,031 ^b
Kleiner Kopf, OFC < 10. Pz., n (%)	15 (25,9%)	6 (10,3%)	n.a.	0,004 ^b

Tabelle 4: Die verschiedenen Neugeborenen-Wachstumskurven bezüglich der Diagnosen von vermindertem Wachstum im Vergleich. Die Daten werden in absoluten Zahlen (n) und als Prozentsatz in Bezug auf die gesamte Patientenzahl (der jeweiligen Wachstumskurve) angegeben.

AU: Abdomenumfang, BPD: Biparietaler Durchmesser, EFW: fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight, FL: Femurlänge, GG: Geburtsgewicht, IG-21st: INTERGROWTH-21st, n.a.: nicht anwendbar, OFC: postnatale okzipito-frontale Zirkumferenz, Pz: Perzentile, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age.

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

^aVergleich mittels Cochran-Q-Test.

^bVergleich mittels McNemar-Test.

4.4. Prädiktion der postnatalen Diagnosen SGA und Mikrozephalie mittels pränatalen Wachstumskurven

Die Vorhersagekraft von pränatalen Wachstumskurven für postnatale SGA- und Mikrozephalie-Diagnosen wurde analysiert und wird in Tabellen 5 und 6 demonstriert. EFW und fetaler AU wurden mit Geburtsgewicht-Perzentilenkurven verglichen (Tabelle 5). Die höchste Sensitivität zeigte sich für AU-Hadlock als pränataler Prädiktor für ein geringes Geburtsgewicht, wenn dieses wiederum mit IG-21st-Geburtsgewichtskurven eingeschätzt wurde. AU-Hadlock zeigte zudem allgemein die höchsten Sensitivitätsraten von 50-75% als pränataler Prädiktor für postnatales SGA. Die Spezifitäten variierten zwischen 90% und 100%. Für pränatale KU-Wachstumskurven als Prädiktor für postnatale Mikrozephalie (Tabelle 6) zeigten pränatale Berechnungen mit Hadlock et al. für postpartale Voigt-Wachstumskurven die höchste Sensitivität von 33%. Die Spezifitäten betragen hier 75% bis 95%.

GG < 10. Pz.	Pränatale Wachstumskurve				
	EFW-Marsal (n= 60)	EFW-IG-21 st (n= 60)	AU-Hadlock (n= 56)	AU-IG-21 st (n= 60)	AU-Snijder (n= 60)
Voigt (n= 7)					
Sens (%)	29 (4-71%)	29 (4-71%)	50 (12-88%)	29 (4-71%)	29 (4-71%)
Spez (%)	94 (84-99%)	90 (90-100%)	90 (78-97%)	90 (90-100%)	90 (90-100%)
LR+	5.1 (1.0-25.2)	15.1 (1.6-146.2)	5.0 (1.6-15.9)	15.1 (1.6-146.2)	15.1 (1.6-146.2)
LR-	0.8 (0.5-1.2)	0.7 (0.5-1.2)	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.5-1.2)	0.7 (0.5-1.2)
IG-21st (n= 4)					
Sens (%)	50 (7-94%)	50 (7-93%)	75 (19-99%)	50 (7-93%)	50 (7-93%)
Spez (%)	95 (85-99%)	98 (90-100%)	90 (79-97%)	98 (90-100%)	98 (90-100%)
LR+	9.3 (2.1-40.8)	28.0 (3.2-246.6)	7.8 (2.9-21.4)	28.0 (3.2-246.6)	28.0 (3.2-246.6)
LR-	0.5 (0.2-1.4)	0.5 (0.2-1.4)	0.3 (0.1-1.5)	0.5 (0.2-1.4)	0.5 (0.2-1.4)
Nicolaides (n= 8)					
Sens (%)	38 (9-76%)	25 (3-65%)	57 (18-90%)	38 (9-76%)	38 (9-76)
Spez (%)	96 (87-100%)	98 (90-100%)	92 (80-98%)	100 (93-100%)	100 (93-100%)
LR+	9.8 (1.9-49.6)	13.0 (1.3-127.4)	7.0 (2.2-21.8)	*	*
LR-	0.7 (0.4-1.1)	0.8 (0.5-1.1)	0.5 (0.2-1.1)	0.6 (0.4-1.1)	0.6 (0.4-1.1)

Tabelle 5: Prädiktion eines kleinen Geburtsgewichts, SGA (Geburtsgewicht <10. Perzentile), mittels der unterschiedlichen pränatalen Wachstumskurven.

AU: Abdomenumfang, EFW: Fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight, IG-21st: INTERGROWTH-21st, LR+: positiver Likelihood-Quotient, LR-: negativer Likelihood-Quotient, n: absolute Patientenzahl (n), welche mit der jeweiligen Wachstumskurve untersucht wurde, Pz: Perzentile, Sens: Sensitivität, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age, Spez: Spezifität.

*LR+ kann nicht berechnet werden, wenn Spez = 100%.

Postnatal OFC < 3. Pz.	Pränatale Kopfwachstumskurven		
	KU-Hadlock (n= 56)	KU-IG-21 st (n= 60)	KU-Snijder (n= 60)
Voigt (n= 7)			
Sens (%)	33 (4-78%)	0 (0-41%)	0 (0-41%)
Spez (%)	77 (63-88%)	94 (84-99%)	94 (84-99%)
LR+	1,5 (0,4-5,1)	0,0 (-)	0,0 (-)
LR-	0,9 (0,5-1,6)	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)
IG-21st (n= 1)			
Sens (%)	0 (0-98%)	0 (0-98%)	0 (0-98%)
Spez (%)	75 (62-86%)	95 (85-99%)	95 (85-99%)
LR+	0,0 (-)	0,0 (-)	0,0 (-)
LR-	1,3 (0,1-9,9)	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)

Tabelle 6: Prädiktion der Mikrozephalie (OFC < 3. Perzentile) mittels der verschiedenen pränatalen Wachstumskurven.

IG-21st: INTERGROWTH-21st, LR+: positiver Likelihood-Quotient, LR-: negativer Likelihood-Quotient, n: absolute Patientenzahl (n), welche mit der jeweiligen Wachstumskurve untersucht wurde, OFC: postnatale okzipito-frontale Zirkumferenz, Pz: Perzentile, Sens: Sensitivität, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age, Spez: Spezifität.

4.5. Fetale zerebrale Hämodynamik und ihre Assoziation mit Kopfumfängen

Aufgrund der hohen Detektionsrate in Bezug auf einen kleinen Kopfumfang, wurden die Wachstumskurve von Hadlock et al. für pränatale Perzentilenwerte und Voigt et al. für postnatale Kopfumfänge verwendet, um eine Assoziation zwischen kleinem Kopfumfang und zerebralem Blutfluss zu untersuchen. Bei 42 von 60 LHO-Feten wurden im Rahmen der letzten Biometrie-Untersuchung in der Schwangerschaft eine Dopplersonographie durchgeführt. Hierbei wurden Werte für die Parameter UA-PI, MCA-PI sowie CPR erhoben (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8). Ein abnormaler MCA-PI-Wert (< 5. Pz) wurde bei sieben LHO-Feten (16,3%) mit normalem Kopfumfang (> 10. Pz) und bei zwei Feten (13,3%) mit kleinem Geburtskopfumfang sowie bei einem Fetus (14,2%) mit postpartaler Mikrozephalie nachgewiesen ($p = 0,844$, Tabelle 7). Der durchschnittliche MCA-PI-Wert lag bei $1,43 \pm 0,25$ von Kindern mit normalem Kopfwachstum und bei $1,49 \pm 0,41$ bei Feten mit kleinem pränatalen Kopfumfang sowie bei $1,50 \pm 0,43$ bei Feten mit pränataler Mikrozephalie ($p = 0,777$, Tabelle 8). Die Umbilikalarterien-Doppler-Untersuchungen waren bei allen Feten normal (< 95. Pz), sodass man in keinem der Patientenfälle von einer schweren Plazentainsuffizienz ausgehen kann. CPR war bei sechs LHO-Feten mit normalem Kopfumfang (14,0%), hingegen bei vier Feten (26,7%) mit kleinem postpartalem Kopfumfang sowie bei drei Feten (42,9%) mit Mikrozephalie ($p = 0,78$, Tabelle 7) abnormal. Der durchschnittliche

CPR-Wert betrug $1,45 \pm 0,36$ bei Kindern mit normalem Kopfumfang, $1,55 \pm 0,48$ für Feten mit kleiner Kopfbimetrie sowie $1,57 \pm 0,46$ für LHO-Feten mit pränataler Mikrozephalie ($p = 0,781$, Tabelle 8).

	Fetale Dopplerwerte		
	UA-PI > 95. Pz., n (%)	MCA-PI < 5. Pz., n (%)	CPR < 5. Pz., n (%)
Pränatale Detektion	0 (0,0%) ^d	9 (16,1%) ^e	10 (19,2%) ^f
Normalgroßer Kopf^a (n=43)	0 (0,0%)	7 (16,3%)	6 (14,0%)
Kleiner Kopf^b (n=15)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)
Mikrozephalie^c (n=7)	0 (0,0%)	1 (14,2%)	3 (42,9%)
p-Wert*	n.a.	0,844 ^g	0,178 ^g
Normalgroßer Kopf^a + retrograder Aortenfluss (n=32)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	4 (12,5%)
Kleiner Kopf^b + retrograder Aortenfluss (n=6)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)
Mikrozephalie^c + retrograder Aortenfluss (n=3)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
p-Wert*	n.a	0,500 ^g	0,500 ^g

Tabelle 7: Vergleich von abnormalen Dopplerwerten im Sinne einer veränderten fetalen Hämodynamik mit dem Auftreten von kleinen postpartalen Kopfumfängen. Die Daten werden in absoluten Zahlen (n) und als Prozentsatz in Bezug auf die gesamte Patientenzahl (der jeweiligen Wachstumskurve) angegeben.

CPR: cerebroplazentare Ratio, MCA-PI: Pulsatilitätsindex der mittleren Cerebralarterie, n.a.: nicht anwendbar, OFC: postnatale okzipito-frontale Zirkumferenz, Pz: Perzentile, UA-PI: Pulsatilitätsindex der Umbilikalarterie.

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

^aNormalgroßer Kopf: OFC-Voigt ≥ 10 . Perzentile.

^bKleiner Kopf: OFC-Voigt < 10. Perzentile.

^cMikrozephalie: OFC-Voigt < 3. Perzentile.

^dProzentsatz von 54 Dopplermessungen.

^eProzentsatz von 56 Dopplermessungen.

^fProzentsatz von 52 Dopplermessungen.

^gVergleich mittels ANOVA.

Fetale Dopplerwerte	Normalgroßer Kopf^a (n=15)	Kleiner Kopf^b (n=27)	Mikrozephalie^c (n=14)	Retrograder Aortenfluss (n=43)	p-Wert*
UA-PI, MW ±SD	0,98 ±0,18	0,99 ±0,13	0,98 ±0,15	0,98 ±0,16	0,978 ^d
MCA-PI, MW ±SD	1,43 ±0,25	1,49 ±0,41	1,50 ±0,43	1,46 ±0,35	0,777 ^d
CPR, MW ±SD	1,45 ±0,36	1,55 ±0,48	1,57 ±0,46	1,55 ±0,46	0,781 ^d

Tabelle 8: Vergleich von abnormalen Dopplerwerten im Sinne einer veränderten fetalen Hämodynamik mit dem Auftreten von kleinen pränatalen Kopfumfängen. Daten werden als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben.

CPR: cerebroplazentare Ratio, KU: Kopfumfang, MCA-PI: Pulsatilitätsindex der mittleren Cerebralarterie, UA-PI: Pulsatilitätsindex der Umbilikalarterie.

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

^aNormalgroßer Kopf: KU-Hadlock ≥ 10. Perzentile.

^bKleiner Kopf: KU-Hadlock < 10. Perzentile.

^cMikrozephalie: KU-Hadlock < 3. Perzentile.

^dVergleich mittels ANOVA.

4.6. Pränatale Prädiktion von adverserem perinatalem Outcome und Überleben

Von den erfassten Outcome-Parameter konnten nur bei einem Patienten eine postnatale Reanimation und ein Nabelschnur-pH-Wert < 7,1 festgestellt werden. Ein Basenüberschuss < -12 mmol/l konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden, sodass diese drei Parameter aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Wie bereits oben erwähnt, beschränken sich die Überlebensanalysen aufgrund der signifikant höheren Mortalitätsrate ausschließlich auf Feten, welche an HLH erkrankt waren.

Die ROC-Berechnungen zeigten keine signifikante Assoziation von pränatalen Biometrieparametern mit dem 5-min APGAR-Score oder der 30-Tage-Sterblichkeit (Tabelle 9). Für den Outcome-Parameter 1-Jahres-Sterblichkeit konnte hingegen eine signifikante Assoziation zwischen den beiden EFW-Kurven festgestellt werden (EFW-Marsal: AUC = 0,754, p = 0,013, 95%-KI 0,58-0,91; EFW-IG-21st: AUC = 0,756, p = 0,013, 95%-KI 0,58-0,93; Abbildung 3). Eine weitere Korrelation zeigte sich zwischen der 1-Jahres-Sterblichkeit und den Perzentilenkurven für die Femurlänge bei Patienten ohne eine pränatale SGA-Diagnose und somit adäquater Größe für das GA (AGA, eng. Adequate for Gestational Age = EFW-Marsal > 10. Pz) (FL-Hadlock, AGA: AUC = 0,700, p = 0,032, 95%-KI 0,529-0,872; FL-Snijder, AGA: AUC = 0,718, p = 0,020, 95%-KI 0,546-0,890; FL-IG-21st, AGA: AUC = 0,728, p = 0,015, 95%-KI 0,558-0,898; Abbildung 4).

Bei genauerer Untersuchung dieser Assoziationen zeigte DeLong's Test für zwei korrelierende ROC-Kurven keinen signifikanten Unterschied zwischen EFW-Marsal und EFW-IG-21st ($p = 0,655$) sowie für die Perzentilenkurven der Femurlänge bei Patienten ohne SGA-Diagnose (FL-Hadlock, FL-Snijder und FL-IG-21st $p = 0,071-0,492$). Für Patienten mit SGA-Diagnose zeigte DeLong's Test zwischen FL-Snijder und FL-IG-21st keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,505$). Allerdings konnte bei Patienten mit SGA-Diagnose ein signifikanter Unterschied für FL-Hadlock und FL-IG-21st verzeichnet werden ($p = 0,049$).

30-Tage-Mortalität				
Pränataler Biometrie-Parameter	AUC	Asymptotische Signifikant	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
BPD-Hadlock	0,587	0,392	0,405	0,769
BPD-Snijder	0,549	0,630	0,353	0,745
BPD-IG-21 st	0,591	0,369	0,404	0,779
KU-Hadlock	0,584	0,410	0,381	0,786
KU-Snijder	0,582	0,422	0,377	0,786
KU-IG-21 st	0,593	0,358	0,388	0,799
AU-Hadlock	0,567	0,507	0,351	0,783
AU-Snijder	0,550	0,623	0,325	0,775
AU-IG-21 st	0,539	0,700	0,311	0,768
FL-Hadlock	0,564	0,528	0,375	0,754
FL-Snijder	0,599	0,330	0,407	0,791
FL-IG-21 st	0,611	0,275	0,420	0,802
EFW-Marsal	0,663	0,109	0,466	0,860
EFW-IG-21 st	0,661	0,113	0,465	0,857
1-Jahres-Mortalität				
Pränataler Biometrie-Parameter	AUC	Asymptotische Signifikant	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
BPD-Hadlock	0,594	0,298	0,429	0,758
BPD-Snijder	0,565	0,466	0,397	0,734
BPD-IG-21 st	0,594	0,298	0,430	0,757
KU-Hadlock	0,589	0,321	0,420	0,759
KU-Snijder	0,590	0,316	0,423	0,757
KU-IG-21 st	0,592	0,307	0,422	0,762
AU-Hadlock	0,575	0,405	0,392	0,758
AU-Snijder	0,557	0,526	0,366	0,748
AU-IG-21 st	0,561	0,496	0,373	0,749
FL-Hadlock	0,650	0,096	0,483	0,817
FL-Snijder	0,676	0,050	0,513	0,839
FL-IG-21 st	0,685	0,039*	0,523	0,847
EFW-Marsal	0,703	0,024*	0,545	0,861
EFW-IG-21 st	0,697	0,028*	0,540	0,855
FL-Hadlock, AGA	0,700	0,032*	0,529	0,872
FL-Snijder, AGA	0,718	0,020*	0,546	0,890
FL-IG-21 st , AGA	0,728	0,015*	0,558	0,898

Tabelle 9: Fläche unter der ROC-Kurve, eng. Area Under the Curve (AUC), für die pränatale Prädiktion von adversen Outcome.

AGA: Adäquate Größe für das Gestationsalter, eng. Adequate for Gestational Age, definiert als EFW > 10. Perzentile, AU: Abdomenumfang, AUC: Fläche unter der ROC-Kurve, eng. Area Under the Curve, BPD: Biparietaler Durchmesser, EFW: fetales Schätzwicht, eng. Estimated Fetal Weight, FL: Femurlänge, IG-21st: INTERGROWTH-21st, KU: Kopfumfang, SGA: klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age.

*Ein p-Wert <0.05 gilt als statistisch signifikant.

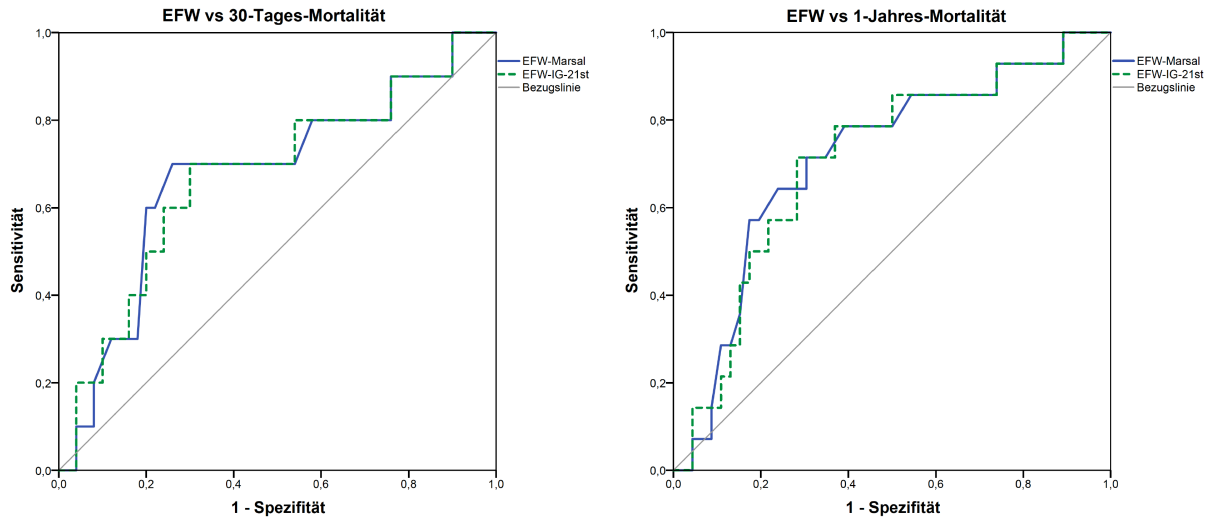


Abbildung 3: Receiver-operating-characteristic-Kurven (ROC) für EFW-Perzentilen in Bezug auf die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität. EFW: fetales Schätzwgewicht, eng. Estimated Fetal Weight, IG-21st: INTERGROWTH-21st.

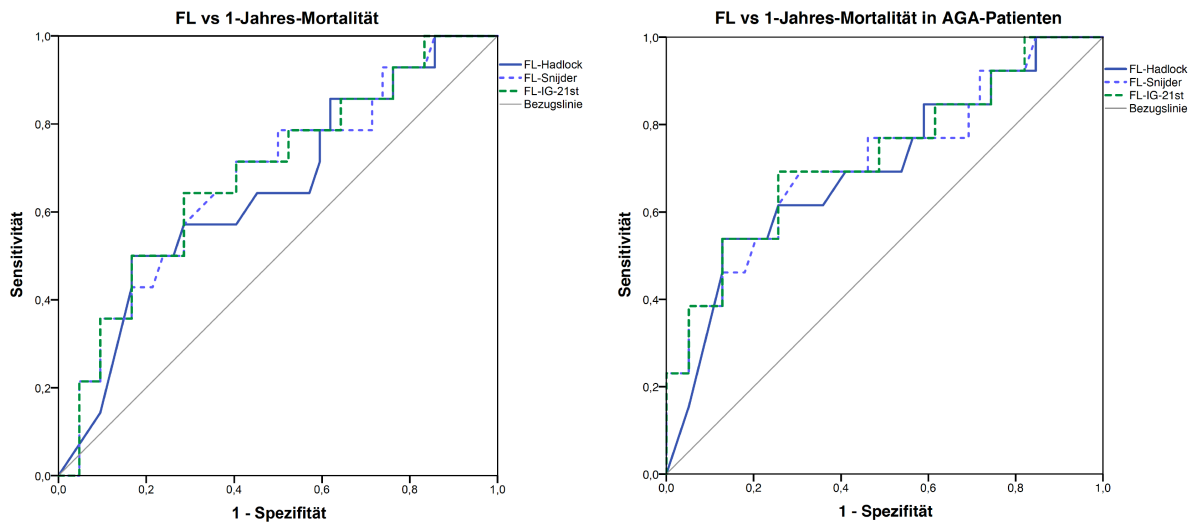


Abbildung 4: Receiver-operating-characteristic-Kurven (ROC) für FL-Perzentilen in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität, berechnet für alle Patienten in der linken Grafik und rechts für AGA-Patienten. AGA: Adäquate Größe für das Gestationsalter, eng. Adequate for Gestational Age, definiert als EFW > 10. Perzentile, FL: Femurlänge, IG-21st: INTERGROWTH-21st.

5. Diskussion

Konkordant zur Literatur (Manzar et al. 2005; Barbu et al. 2009; Berg et al. 2009; Yamamoto et al. 2013; Petrossian et al. 2015; Matthiesen et al. 2016; Matthiesen et al. 2016) zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Kinder mit LHO sich häufiger mit einem kleinen Kopfumfang und Geburtsgewicht präsentieren. Anhand der Definition SGA < 10. Perzentile und Mikrozephalie < 3. Perzentile würde man dementsprechend in einem Normkollektiv 10% der Neugeborenen mit einer SGA-Diagnose und 3% mit Mikrozephalie erwarten. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigten alle drei pränatalen Wachstumskurven eine erhöhte fetale Mikrozephalie-Inzidenz. Bei den postnatalen Wachstumskurven ergaben sich jedoch Unterschiede zwischen den etablierten bevölkerungsbezogenen Kurven und den internationalen Kurven von INTERGROWTH-21st. Eine höhere Inzidenz von postpartaler Mikrozephalie bei LHO-Feten konnte nur mit Voigt et al. jedoch nicht mit INTERGROWTH-21st-Kurven nachgewiesen werden. In Bezug auf das Geburtsgewicht konnten ebenfalls lediglich mit den Kurven von Nicolaidis und Voigt eine höhere Rate an SGA detektiert werden. In der vorliegenden Arbeit betrug die Diagnoserate 12-13%, ähnlich wie die im CHD-Kollektiv von Matthiessen et al. und die beschriebenen 17-18% von Haveman et al. (Matthiessen et al. 2016; Haveman et al. 2018). Mit INTERGROWTH-21st waren lediglich 5% im Kollektiv dieser Arbeit unter der 10. Perzentile.

Aufgrund der kleineren Kopfumfänge und dem ebenfalls geringeren Geburtsgewicht im oben untersuchten Kollektiv könnte man daher vermuten, dass der kleine Kopfumfang prä- und postnatal mit einer generellen Wachstumsrestriktion vergesellschaftet und kein alleiniges Merkmal bei CHD-Patienten ist. Bei LHO-Patienten wurden allerdings auch nach Anpassung an ein kleineres Geburtsgewicht signifikante Abweichungen der Kopfumfänge von der normalen Bevölkerung beschrieben (Barbu et al. 2009; Manzar et al. 2005). Im vorliegenden Kollektiv wurde bei 12% der Neugeborenen eine Mikrozephalie mittels Kurven von Voigt et al. nachgewiesen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Hangge et al. in deren HLHS-Patienten-Kollektiv überein (Hangge et al. 2013). Die Beurteilung des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs mit den INTERGROWTH-21st-Kurven zeigte mit 2% erneut eine deutlich kleinere Inzidenz von Mikrozephalie. Auch pränatal weichen die Kurven nach INTERGROWTH-21st von den Wachstumskurven von Hadlock et al. ab und schätzen Kopfumfänge und Schätzwerte mit höheren Perzentilen und Z-Werten

ein. Gardosi et al. erklären sich diese Abweichung der INTERGROWTH-21st-Kurven, welche auch bei Feten ohne Herzfehler beobachtet wurde, durch den multiethnischen Ansatz der Perzentilenberechnung, welcher prinzipiell als Vorteil des Projekts gesehen wird. Die länderspezifischen Unterschiede im durchschnittlichen Geburtsgewicht, welche die Autoren als physiologische Varianz beschreiben, können so zu starken Abweichungen in der SGA-Detektionsrate führen (Gardosi et al. 2018). So unterschieden sich zum Beispiel die INTERGROWTH-21st-Kohorten aus dem Vereinigten Königreich und Italien im Geburtsgewicht um 200 g (Villar et al. 2014) – ein Unterschied, der laut Gardosi et al. bei 60% der Fälle zu einer Re-Klassifikation als SGA führen würde (Gardosi und Francis 2009). Der Anteil an internationalen Patienten im vorliegenden Kollektiv lag bei insgesamt 25%, von denen jedoch ungefähr 73% aus dem europäischen Ausland stammen.

Das Vorgehen bei der pränatalen Beratung von Eltern bezüglich des neurokognitiven Outcomes von CHD-Feten spielt sowohl in der Praxis als auch in der Fachwelt eine große und oft kontrovers diskutierte Rolle (Paladini et al. 2016). Neuroanatomische Auffälligkeiten konnten bereits vor postpartaler chirurgischer Intervention bei CHD-Patienten nachgewiesen werden (Limperopoulos et al. 2002). Mebius et al. kommen in ihrem systematischen Review zu dem Ergebnis, dass sowohl prä- als auch postnatal zerebrale Entwicklungsverzögerungen präoperativ bei Kindern mit CHD gehäuft vorhanden sind (Mebius et al. 2017). Masoller et al. und Ruiz et al. beschreiben in ihren Arbeiten eine Assoziation zwischen neurologischen Entwicklungsdefiziten und kleineren BPD- und KU-Werten bei CHD-Feten, unabhängig von der Art des Herzfehlers (Masoller et al. 2016; Ruiz et al. 2017). Hahn et al. sowie Arudini et al. konnten in ihren CHD-Kollektiven (vor allem bei den Linksherzobstruktionen) sowohl kleinere Kopfumfänge als auch einen niedrigeren zerebrovaskulären Widerstand als mögliches Zeichen einer fetalen Hypoxie nachweisen (Arduini et al. 2011; Hahn et al. 2016). Eine Assoziation von kleinerem Kopfumfang und erniedrigten MCA-PI-Werten als Zeichen von Brain sparing und somit fetaler Hypoxie konnte Yamamoto et al. in seiner CHD-Subtypen-Analyse vor allem für Patienten mit LHO und reverssem Aortenfluss aufzeigen (Yamamoto et al. 2013). Während bei Patienten mit fetaler Wachstumsrestriktion (FGR, eng. fetal growth restriction) eine erniedrigte zerebrovaskuläre Impendanz und geringe CPR-Werte mit höherer Mortalität und schlechterem Outcome vergesellschaftet sind (Figueras et al. 2011), ist dieses Phänomen der erhöhten zerebralen Durchblutung womöglich nicht die Ursache für die

neurokognitiven Entwicklungsverzögerungen bei CHD-Feten. Im Gegenteil: Mehrere Studien lassen sogar einen protektiven Effekt vermuten, da das Kind sich durch die Abnahme des zerebrovaskulären Widerstands besser an seine durch den Herzfehler bedingte, hypoxische Situation anpassen kann (Arduini et al. 2011; Hahn et al. 2016; Mebius et al. 2017).

Ein neuerer therapeutischer Ansatz bei Kindern mit HLH ist die chronische maternale Hyperoxygenierung (CMH), welche zu einer Abnahme des pulmonalen Widerstands führt und somit den fetalen Lungenfluss und Rückfluss ins linke Herz erhöht (Rasanen et al. 1998; Porayette et al. 2016; Edwards et al. 2019). Der daraus resultierende ebenfalls erhöhte zerebrale Blutfluss könnte somit hypothetisch - analog dem Brain-sparing-Effekt - ein besseres neurokognitives Outcome generieren (Szwast et al. 2018). Diesen Ansatz untersuchten Edwards et al. und konnten jedoch keinen signifikanten Effekt auf die neurokognitive Entwicklung nachweisen. Stattdessen fanden die Autoren verkleinerte Kopfumfänge bei den Kindern, welche mit CMH behandelt wurden (Edwards et al. 2019). Da diese Pilot-Studie von Edwards et al. jedoch mit neun untersuchten CMH-Schwangerschaften eine recht kleine Fallzahl beinhaltet und das neurokognitive Follow-up in der Kontrollgruppe unzureichend durchgeführt wurde, bleibt abzuwarten, wie die Ergebnisse der prospektiven Studie der Autorengruppe mit nun modifiziertem Protokoll und größeren Fallzahlen ausfallen werden.

In der vorliegenden Kohorte von Feten mit LHO zeigten sich, ähnlich wie in den oben genannten Studien, generell erniedrigte MCA-PI-Werte (16%). Jedoch konnte keine signifikante Korrelation zwischen MCA-PI als zerebrovaskulärer Parameter und dem postnatalen KU nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist konkordant zu anderen Berichten von Mebius et al., welche in unterschiedlichen CHD-Subtypen ebenfalls keine direkte Verknüpfung zwischen zerebralem Blutfluss und fetalem Kopfwachstum finden konnten (Mebius et al. 2019). Auch die fehlende Assoziation zwischen CPR und KU im vorliegenden Kollektiv spiegelt die Ergebnisse von Mebius et al. wider. Zu diesen Ergebnissen kommt darüber hinaus auch Hangge et al. (Cnota et al. 2013). Als weiteren Erklärungsansatz für ein schlechteres neurokognitives Outcome diskutieren Arduini et al. eine plazentare Dysfunktion mit abnormalen cerebroplazentaren Dopplerwerten als mögliche Ursache (Arduini et al. 2011). Die Daten der vorliegenden

Arbeit zeigen ebenfalls auffällig erniedrigte CPR-Werte (19%), unabhängig von der Größe des Kopfes.

Wie bereits oben erwähnt, traten Mikrozephalie und die Diagnose SGA etwas häufiger bei LHO-Neugeborenen auf, als man für eine Normalbevölkerung erwarten würde. Zur Vorhersagekraft von antenatalen Messwerten für die postpartalen Diagnose SGA als auch von Mikrozephalie werden in der Literatur große Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit beschrieben (Leibovitz et al. 2016; Poljak et al. 2017). Für die pränatale Vorhersage von geringerem Geburtsgewicht und -kopfumfang bei LHO-Feten mittels Biometriewerten waren die Perzentilenkurven in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Ratios in dem vorliegenden Kollektiv ähnlich. Jedoch waren insbesondere die Sensitivitäten für alle Kurven relativ niedrig und die Konfidenzintervalle breit, sodass die pränatalen Biometriewerte keine verlässlichen Prädiktor für postpartale SGA und Mikrozephalie zu sein scheinen. Interessant ist hierbei vor allem, dass auch beim Vergleich von prä- zu postpartal gemessenen INTERGROWTH-21st-Werten die Sensitivität gering ist. Die Spezifitäten liegen hier bei 90% und darüber, mit kleineren Konfidenzintervallen. Beides wird wohl vor allem auch durch die kleinen Fallzahlen (4 SGA, 1 Mikrozephalie) bedingt sein. Nichtsdestotrotz beschreiben auch Leibovitz et al. einen vergleichbar niedrigen prädiktiven Vorhersagewert von pränatalen INTERGROWTH-21st-Biometriewerten im Vergleich zu israelischen Referenzkurven in einem israelischen Patientenkollektiv (Leibovitz et al. 2016).

Bezüglich des Outcomes und Überlebens der Patienten zeigen die oben aufgeführten Ergebnisse signifikante Verbindungen zwischen EFW und dem 1-Jahres-Überleben auf, unabhängig von der verwendeten Perzentilenkurve. Generell ist die in den Ergebnissen aufgeführte Mortalitätsrate der HLH-Patienten etwas höher als in der Literatur beschrieben (35% vs. 26%), was vermutlich durch die etwas höhere Rate (18% vs. 8%) an Patienten mit stark restriktivem Foramen ovale bzw. intaktem interatrialem Septum bedingt ist (Cao et al. 2018; Tanem et al. 2019). Ein restriktives oder sogar intaktes interatriales Septum (R/I-IAS) führt nachweislich zu höheren Mortalitätsraten (Rychik et al. 1999; Vlahos et al. 2004). Salve et al. kommen unter Berücksichtigung dieser Aspekte mit einer R/I-IAS-Inzidenz von 17% und einer gesamten 1-Jahres-Mortalitätsrate von 35% zu fast identischen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit (Salve et al. 2019). Eine Assoziation zwischen 1-Jahres-Mortalität

und niedrigem EFW bzw. Geburtsgewicht bei HLHS-Patienten wird in der Literatur kontrovers berichtet. Hangge et al., welche die pränatale Biometrie ebenfalls mit Kurven von Hadlock et al. schätzten, konnten zum Beispiel keine signifikante Verbindung zwischen der Sterberate und niedrigem perinatalem Gewicht nachweisen (Hangge et al. 2013). Jedoch vermuten die Autoren, dass die niedrige Fallzahl das Ergebnis beeinflusste. So konnten sowohl Hirsch et al. als auch Curzon et al. in deutlich größeren Fallzahlen sehr wohl eine signifikante Assoziation zwischen niedrigem Geburts- bzw. Schätzwert und erhöhter 1-Jahres-Mortalität aufzeigen (Curzon et al. 2008; Hirsch et al. 2011). Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann das EFW als Indikator für die 1-Jahres-Mortalität, unabhängig von der verwendeten Wachstumskurve, betrachtet werden. Als weiterer Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben kann womöglich (aus den Daten dieser Arbeit schließend) die Femurlänge bei unauffälligem EFW, erneut unabhängig von der verwendeten Perzentilenkurve, hinzugezogen werden. Tatsächlich wurde dieser Parameter bereits als Outcome-Indikator in früheren Studien untersucht (Ozlu und Ozcan 2013; Aviram et al. 2015; Mailath-Pokorny et al. 2015; D'Ambrosio et al. 2019). Eine signifikante Assoziation von kurzer Femurlänge und fetaler Mortalität sowie schlechtem perinatalem Outcome berichteten zum Beispiel D'Ambrosio et al. (D'Ambrosio et al. 2019). Als Erklärungsansatz hierfür vermuten Goetzinger et al., dass dem kurzen Femur eine Anpassungsreaktion auf chronische Hypoxie zu Grunde liegt (Goetzinger et al. 2012).

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Zum einen begrenzt der retrospektive Charakter der Studie die Untersuchungsmöglichkeiten. Zum anderen ist die Fallzahl trotz des großen Erhebungszeitraums von 10 Jahren mit nur 60 eingeschlossenen Schwangerschaften klein. Daher können feinere Unterschiede zwischen und innerhalb der Gruppen nicht valide herausgearbeitet werden, sondern es lassen sich eher Aussagen über mögliche Trends treffen. Dies trifft aufgrund der kleineren Fallzahlen besonders auf das Ergebnis bezüglich der Vorhersagekraft von pränatalen Biometrieparametern für postnatales SGA und Mikrozephalie zu und diese Trends können noch keine Grundlage für die Pränatalberatung bieten. Daher wäre es wünschenswert, weitere Studien in einem multizentrischen Ansatz zur Generierung höherer Fallzahlen zu diesem Thema durchzuführen, um validere Aussagen treffen zu können und Grundlagen für Leitlinien in der Pränatalberatung zu schaffen.

Eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie war, dass das neurokognitive Outcome der LHO-Feten aufgrund des retrospektiven Designs nicht nachverfolgt und so keine Assoziation zwischen Kopfwachstum und neurokognitiver Entwicklung untersucht werden konnten. Hier wäre eine prospektive Studie, welche unter anderem diesen Aspekt durch z.B. routinemäßige Erhebung mittels Entwicklungstests wie dem Bayley Scales of Infant Development genauer untersucht, für zukünftige Projekte interessant.

Bezüglich der Beurteilung des Kopfwachstums sollte ebenfalls ergänzt werden, dass Hadlock et al. für den BPD-Wert Kurven entwickelt haben, welche den Durchmesser von der einen Außengrenze des Parietalknochens zur Innengrenze des anderen als BPD, also durch eine sog. Outer-to-inner-Messung, definierten (Hadlock et al. 1984). IINTERGROWTH-21st hingegen nutzen für ihre Berechnungen den Durchmesser der beiden parietalen Außengrenzen, als eine sog. Outer-to-outer-Messung (Papageorghiou et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit wurden die Analysen daher lediglich auf den KU- und nicht auf den BPD-Wert bei der Beurteilung des Kopfwachstums konzentriert.

Als letzter Verbesserungspunkt lässt sich noch zu den Wachstumskurven erwähnen, dass in dieser Arbeit nur bevölkerungsbezogene Wachstumskurven verglichen wurden. Dies liegt daran, dass diese im Studienzentrum dieser Arbeit als auch generell in Deutschland am meisten Verwendung finden. Allerdings sollte in zukünftigen prospektiven Studien insbesondere bei einem so schwer erkrankten Kollektiv wie den LHO-Feten auch die Anwendung von individualisierten Wachstumskurven, sog. customized growth charts, beurteilt werden. Diese finden vor allem im Vereinigten Königreich häufig Verwendung. Gadosi et al. haben daher als Teil der britischen Arbeitsgruppe „Growth Assessment Protocol“ über die international verwendbare Software GROW für individualisierte Wachstumskurven und ihre Vorteile (vor allem höhere SGA-Detektionsraten) gegenüber populationsbezogenen Perzentilen berichtet (Gadosi et al. 2018). Diese Kurven wurden für unkomplizierte Schwangerschaften etabliert und eine Validierung dieses vielversprechenden Ansatzes in CHD-Kollektiven erscheint sinnvoll.

Um eine mögliche Kausalität zwischen geringem Kopfumfang und CHD genauer zu analysieren, untersuchten van Nesselroji et al. das Wachstum von Kindern mit isoliertem CHD und von Feten mit Begleiterkrankungen wie eine plazentare

Pathologie, extrakardiale Anomalien und eine genetische Diagnose (van Nisselrooij et al. 2020). Beide Gruppen wiesen ein vermindertes Wachstumspotential auf. Jedoch konnte eine stärkere Abnahme des Kopfwachstums in der Gruppe der CHD-Patienten mit Begleiterkrankungen nachgewiesen werden. Dies lässt eine multifaktorielle Ursache für die Abnahme des Kopfwachstums vermuten. Insbesondere die Patienten mit einer plazentaren Pathologie wiesen hierbei ein vermindertes Kopfwachstum auf (van Nisselrooij et al. 2020). Eine Feststellung zu der auch Binder et al. in ihrer Studie gelangten, in der sie das Auftreten von utero-plazentarer Dysfunktion bei CHD-Feten genauer untersuchten (Binder et al. 2020). Hier konnte eine Assoziation zwischen erhöhtem Arteria-uterina-Widerstand und verringertem fetalem Wachstum aufgezeigt werden, was wiederum eine multifaktorielle Ursache für geringes fetales Wachstum wahrscheinlich macht. Es wären daher weitere Studien in Zukunft wünschenswert, welche insbesondere die Rolle der uteroplazentaren Perfusion in der Pathogenese von CHD untersuchen und gegebenenfalls auch hier einen prognostischen Marker für die kindliche körperliche und neurokognitive Entwicklung ausarbeiten.

6. Schlussfolgerung

Der pränatale KU war im untersuchten LHO-Kollektiv, unabhängig der verwendeten Wachstumskurve, vermindert. Die höchste Detektierungsrate für restriktives pränatales Kopfwachstum ergaben die Kurven von Hadlock. Postpartal konnte eine erhöhte Mikrozephalie mit Kurven von Voigt et al. nachgewiesen werden. Mit Hilfe der international standardisierten Wachstumskurven von INTERGROWTH-21st wurden die Patienten sowohl in Bezug auf den KU als auch auf das GG größer eingeschätzt als mit den anderen populationsbezogenen Perzentilenalgorithmen. Ein möglicher Grund für diese Unterschiede könnte der multietnische Ansatz von INTERGROWTH-21st im Vergleich zu den national beschränkteren Referenzgruppen der anderen Wachstumskurven zur Perzentilenberechnung sein.

Die pränatalen Wachstumskurven unterscheiden sich kaum in ihrer Vorhersagekraft bezüglich geringem GG und Mikrozephalie. Allerdings sollte diese Eigenschaft noch einmal in einem größeren Kollektiv untersucht werden.

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigten sich generell erniedrigte MCA-PI- und CPR-Werte. Eine zerebrale Blutflussumverteilung war jedoch nicht mit einem geringeren Kopfwachstum assoziiert.

Es konnte eine signifikante Assoziation sowohl zwischen EFW und 1-Jahres-Überlebensrate als auch zwischen FL und 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne SGA-Diagnose nachgewiesen werden. EFW könnte somit ein Indikator für die 1-Jahres-Mortalität sein, unabhängig von der verwendeten Wachstumskurve. Als zusätzlicher Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben kann bei unauffälligem EFW die Femurlänge hinzugezogen werden.

Zukünftige CHD-Studien sollten ebenfalls international standardisierte Wachstumskurven wie INTERGROWTH-21st verwenden, um diese weiter zu evaluieren. Zudem sollte die Anwendung von individualisierten Wachstumskurven, sog. customized growth charts, validiert werden.

7. Zusammenfassung

Einleitung Die perinatale Biometrie spielt insbesondere bei Feten mit Linksherzobstruktion (LHO) eine wichtige Rolle, da diese Patienten häufig ein geringes Geburtsgewicht aufweisen, welches ein wichtiger Prädiktor für das postpartale Überleben und entscheidend für die anschließende operative Therapie ist. Ein schlechtes neurokognitives Langzeit-Outcome, welches ebenfalls mit geringem Kopfumfang assoziiert ist, tritt gehäuft bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (eng. Congenital Heart Disease, CHD) auf. Derzeit besteht eine heterogene Datenlage zu vermindertem Kopfwachstum sowie zu einer möglichen Assoziation zwischen geringem Kopfumfang und veränderter Hämodynamik bei LHO-Feten. Zur Beurteilung der Biometrie werden unterschiedliche Wachstumskurven verwendet, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Das Ziel dieser Arbeit ist daher eine Untersuchung der perinatalen Biometrie von LHO-Patienten sowie ihr Einfluss auf die Hämodynamik und das Outcome anhand von national etablierten und neuen international-standardisierten populationsbezogenen Wachstumskurven.

Material und Methoden Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie mit 60 eingeschlossenen Einlingsschwangerschaften über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Für die Z-Werte- und Perzentilen-Berechnung der perinatalen Biometriewerte (pränatal: Kopfumfang (KU), Biparietaler Durchmesser (BPD), Abdomenumfang (AU), Femurlänge (FL) und Fetales Schätzwert (EFW); postnatal: KU und Geburtsgewicht (GG)) wurden der INTERGROWTH-21st-Rechner und Algorithmen etablierter populationsbezogener Wachstumskurven (Snijders und Nicolaides, Hadlock et al., Marsal et al., Voigt et al. und Nicolaides et al.) verwendet. Ebenso wurden Daten zur fetalen Dopplersonographie (Pulsatilitätsindex der Umbilikalarterie (UA-PI), Pulsatilitätsindex der mittleren Zerebralarterie (MCA-PI), cerebroplazentare Ratio (CPR)) sowie zum perinatalen Outcome erhoben. Die pränatalen Biometriemessungen wurden mit der Neugeborenenbiometrie verglichen und eine Assoziation mit den fetalen Dopplerwerten untersucht. Des Weiteren wurde die Vorhersagekraft der einzelnen pränatalen Wachstumskurven in Bezug auf ein schlechtes Outcome untersucht.

Ergebnisse Pränatal zeigten alle Wachstumskurven bei einem Gestationsalter von 37 Schwangerschaftswochen erniedrigte Z-Werte für den pränatalen Kopfumfang im

Vergleich zur Normalbevölkerung. Die höchste Detektionsrate für vermindertes Kopfwachstum wie Mikrozephalie (KU < 3. Perzentile) erzielten die Kurven von Hadlock et al. Pathologische Hämodynamik-Parameter, wie MCA-PI und CPR, waren nicht mit vermindertem KU vergesellschaftet. Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen EFW und 1-Jahres-Überleben sowie zwischen FL und 1-Jahres-Überleben bei Patienten ohne SGA-Diagnose (eng. Small for Gestational Age, klein für das Gestationsalter) unabhängig von der verwendeten Wachstumskurve nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung Der pränatale KU war im untersuchten LHO-Kollektiv, unabhängig der verwendeten Wachstumskurve, vermindert. Die höchste Detektierungsrate für restriktives pränatales Kopfwachstum ergaben die Kurven von Hadlock et al. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen EFW und 1-Jahres-Überlebensrate. Zukünftige CHD-Studien sollten zur weiteren Evaluierung ebenfalls international standardisierte Wachstumskurven wie INTERGROWTH-21st verwenden. Zudem sollte die Anwendung von individualisierten Wachstumskurven, sog. customized growth charts, bei CHD-Patienten validiert werden.

8. Summary

Introduction The monitoring of perinatal biometry in fetuses with left heart obstruction (LHO) is especially important as these patients often present with low birth weight, which in turn is essential for postnatal survival and following surgical intervention. Bad neurocognitive long-term outcome is associated with small head circumference and is often present in children with congenital heart disease (CHD). Current studies show heterogenous results concerning reduced head growth and an association between smaller head circumference and changes in fetal hemodynamic in LHO fetuses. To evaluate the biometry, different growth charts are being used which make comparisons of study results more difficult. The aim of this study was therefore to assess perinatal biometry in LHO patients and its impact on hemodynamics and outcome using national established and new international standardized population-based growth charts.

Material and Methods

This is a retrospective monocentric study including 60 singleton pregnancies over an observation period of 10 years. For calculation of z scores and percentiles of perinatal biometry parameters (prenatal: head circumference (HC), biparietal diameter (BPD), abdominal circumference (AC), femur length (FL) and estimated fetal weight (EFW); postnatal: HC und birth weight (BW)) the INTERGROWTH-21st Calculator and algorithms of established population-based growth charts (Snijders and Nicolaidis, Hadlock et al., Marsal et al., Voigt et al. and Nicolaidis et al.) were used. Furthermore, data of fetal doppler ultrasound (pulsatility index of the umbilical artery (UA-PI), pulsatility index of the middle cerebral artery (MCA-PI), cerebro-plazental ratio (CPR)) as well as data concerning perinatal outcome were collected. Antenatal biometry was compared to newborn biometry and an association with fetal doppler values was analysed. Furthermore, the prediction value of each prenatal growth chart for adverse outcome was assessed.

Results All assessment charts showed significantly smaller mean values for antenatal head circumference (HC) z-scores compared to normal population, at a mean gestational age of 37 weeks. Highest detection rate for restricted fetal HC growth such as microcephaly (HC <3rd centile) was achieved with Hadlock charts. Pathological hemodynamic parameters, such as MCA-PI and CPR, were not

associated with restricted HC. Significant associations were observed between EFW and 1-year survival as well as between FL and 1-year survival in non-SGA (small for gestational age) patients, both independent of the considered growth chart.

Conclusion In the LHO cohort of this study, prenatal HC was reduced, independent of the used growth chart. The highest detection rate of restricted prenatal head growth was achieved with charts of Hadlock et al. There was a significant association between EFW and 1-year survival rate. For further evaluation, future studies on CHD patients should also use international standardized growth charts such as INTERGROWTH-21st. Moreover, the application of customized growth charts in CHD patients should be evaluated.

9. Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervalle
AGA	Adäquate Größe für das Gestationsalter, eng. Adequate for Gestational Age
AU	Abdomenumfang
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve, eng. Area Under the Curve
BPD	biparietaler Durchmesser
CHD	angeborene Herzfehler
CMH	maternale Hyperoxygenierung
CRP	cerebroplazentare Ratio
EFW	fetales Schätzwert, eng. Estimated Fetal Weight
FL	Femurlänge
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
HLH	Hypoplastisches Linksherz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IG-21 st	INTERGROWTH-21 st
ISTA	Aortenisthmusstenose
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion, eng. Intrauterine Growth Restriction
KU	Kopfumfang
LHO	Linksherzobstruktion
MCA	Arteria cerebri media
MCA-PI	Pulsatilitätsindex der mittleren Cerebralarterie
OFC	postnatale okzipito-frontale Zirkumferenz
PI	Pulsatilitätsindex
PIGF	Placenta Growth Factor
Pz	Perzentile
RI	Widerstandsindex
R/I-IAS	restriktives oder intaktes interatriales Septum
ROC	Operationscharakteristik eines Beobachters, eng. receiver operating characteristic
SGA	klein für das Gestationsalter, eng. Small for Gestational Age
SSL	Scheitelsteißlänge
SSW	Schwangerschaftswoche
UA	Umbilikalarterie
UA-PI	Pulsatilitätsindex der Umbilikalarterie

10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Zeichnung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms.....	4
Abb. 2: Schematische Zeichnung einer Aortenisthmusstenose.....	7
Abb. 3: Receiver-operating-characteristic-Kurven (ROC) für EFW-Perzentilen.....	36
Abb. 4: Receiver-operating-characteristic-Kurven (ROC) für FL-Perzentilen.....	36

11. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Deskriptive Charakteristika der Mütter und Neugeborenen.....	25
Tab. 2: Übersicht über die pränatale Biometrie.....	27
Tab. 3: Die verschiedenen pränatalen Wachstumskurven im Vergleich.....	28
Tab. 4: Die verschiedenen Neugeborenen-Wachstumskurven im Vergleich.....	29
Tab. 5: Prädiktion eines kleinen Geburtsgewichts mittels der unterschiedlichen pränatalen Wachstumskurven.....	30
Tab. 6: Prädiktion der Mikrozephalie (OFC < 3. Perzentile) mittels der verschiedenen pränatalen Wachstumskurven.....	31
Tab. 7: Vergleich von abnormalen Dopplerwerte im Sinne einer veränderten fetalen Hämodynamik mit dem Auftreten von kleinen postpartalen Kopfumfängen.....	32
Tab. 8: Vergleich von abnormalen Dopplerwerte im Sinne einer veränderten fetalen Hämodynamik mit dem Auftreten von kleinen pränatalen Kopfumfängen.....	33
Tab. 9: Fläche unter der ROC-Kurve, eng. Area Under the Curve (AUC), für die pränatale Prädiktion von adversem Outcome.....	35

12. Literaturverzeichnis

- Alsaied, T., S. Tseng, E. King, E. Hahn, A. Divanovic, M. Habli and J. Cnota (2017). "The Effect of Fetal Hemodynamics on Fetal Growth in Single Ventricle and Transposition of The Great Arteries." Ultrasound Obstet Gynecol **52**(4): 479-487.
- Alsoufi, B., C. Manlihot, W. T. Mahle, B. Kogon, W. L. Border, A. Cuadrado, R. Vincent, B. W. McCrindle and K. Kanter (2014). "Low-weight infants are at increased mortality risk after palliative or corrective cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(6): 2508-2514.e2501.
- Arduini, M., P. Rosati, L. Caforio, L. Guariglia, G. Clerici, G. C. Di Renzo and G. Scambia (2011). "Cerebral blood flow autoregulation and congenital heart disease: possible causes of abnormal prenatal neurologic development." J Matern Fetal Neonatal Med **24**(10): 1208-1211.
- Aviram, A., R. Bardin, A. Wiznitzer, Y. Yogev and E. Hadar (2015). "Midtrimester Isolated Short Femur Length as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome." Fetal Diagn Ther **38**(3): 205-211.
- Barbu, D., I. Mert, M. Kruger and R. O. Bahado-Singh (2009). "Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth." Am J Obstet Gynecol **201**(1): 43.e41-47.
- Baschat, A. A. and U. Gembruch (2003). "The cerebroplacental Doppler ratio revisited." Ultrasound Obstet Gynecol **21**(2): 124-127.
- Berg, C., O. Gembruch, U. Gembruch and A. Geipel (2009). "Doppler indices of the middle cerebral artery in fetuses with cardiac defects theoretically associated with impaired cerebral oxygen delivery in utero: is there a brain-sparing effect?" Ultrasound Obstet Gynecol **34**(6): 666-672.
- Binder, J., S. Carta, J. S. Carvalho, E. Kalafat, A. Khalil and B. Thilaganathan (2020). "Evidence for uteroplacental malperfusion in fetuses with major congenital heart defects." PLoS One **15**(2): e0226741.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Nr. 60a. G. Bundesausschuss, Bundesanzeiger.
- Cao, J. Y., S. Y. Lee, K. Phan, J. Ayer, D. S. Celermajer and D. S. Winlaw (2018). "Early Outcomes of Hypoplastic Left Heart Syndrome Infants: Meta-Analysis of Studies Comparing the Hybrid and Norwood Procedures." World J Pediatr Congenit Heart Surg **9**(2): 224-233.
- Carvalho, J. S., L. D. Allan, R. Chaoui, J.A. Copel, G. R. DeVore, K. Hecher, W. Lee, H. Munoz, D. Paladini, B. Tutschek and S. Yagel (2013). "ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart." Ultrasound Obstet Gynecol **41**(3): 348–359.

Chaoui, R., K. Heling, G. Mielke, M. Hofbeck and U. Gembruch (2008). "[Quality standards of the DEGUM for performance of fetal echocardiography]." Ultraschall Med **29**(2): 197-200.

Chiossi, G., C. Pedroza, M. M. Costantine, V. T. T. Truong, G. Gargano and G. R. Saade (2017). "Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies." Ultrasound Obstet Gynecol **50**(2): 156-166.

Cnota, J. F., P. T. Hangge, Y. Wang, J. G. Woo, A. C. Hinton, A. A. Divanovic, E. C. Michelfelder and R. B. Hinton (2013). "Somatic growth trajectory in the fetus with hypoplastic left heart syndrome." Pediatr Res **74**(3): 284-289.

The International Fetal and Newborn Growth Consortium (2009). INTERGROWTH-21st Ultrasound Operations Manual. Retrieved from <https://intergrowth21.tghn.org/fetal-growth/#tr2> on 16.06.2018.

Curzon, C. L., S. Milford-Beland, J. S. Li, S. M. O'Brien, J. P. Jacobs, M. L. Jacobs, K. F. Welke, A. J. Lodge, E. D. Peterson and J. Jagers (2008). "Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database." J Thorac Cardiovasc Surg **135**(3): 546-551.

D'Ambrosio, V., F. Vena, C. Marchetti, D. Di Mascio, S. Perrone, C. Boccherini, A. Pizzuti, P. Benedetti Panici and A. Giancotti (2019). "Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis." Acta Obstet Gynecol Scand **98**(1): 11-17.

Edwards, L. A., D. A. Lara, M. Sanz Cortes, J. V. Hunter, S. Andreas, M. J. Nguyen, L. J. Schoppe, J. Zhang, E. M. Smith, S. A. Maskatia, S. K. Sexson-Tejtel, K. N. Lopez, E. J. Lawrence, Y. Wang, M. Challman, N. A. Ayres, C. A. Altman, K. Aagaard, J. A. Becker and S. A. Morris (2019). "Chronic Maternal Hyperoxygenation and Effect on Cerebral and Placental Vasoregulation and Neurodevelopment in Fetuses with Left Heart Hypoplasia." Fetal Diagn Ther **46**(1): 45-57.

Faber, R., K. S. Heling, H. Steiner and U. Gembruch (2019). "[Doppler Sonography during Pregnancy - DEGUM Quality Standards and Clinical Applications]." Ultraschall Med **40**(3): 319-325.

Feinstein, J. A., D. W. Benson, A. M. Dubin, M. S. Cohen, D. M. Maxey, W. T. Mahle, E. Pahl, J. Villafane, A. B. Bhatt, L. F. Peng, B. A. Johnson, A. L. Marsden, C. J. Daniels, N. A. Rudd, C. A. Caldarone, K. A. Mussatto, D. L. Morales, D. D. Ivy, J. W. Gaynor, J. S. Tweddell, B. J. Deal, A. K. Furck, G. L. Rosenthal, R. G. Ohye, N. S. Ghanayem, J. P. Cheatham, W. Tworetzky and G. R. Martin (2012). "Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations." J Am Coll Cardiol **59**(1 Suppl): S1-42.

Figueras, F., R. Cruz-Martinez, M. Sanz-Cortes, A. Arranz, M. Illa, F. Botet, C. Costas-Moragas and E. Gratacos (2011). "Neurobehavioral outcomes in preterm, growth-restricted infants with and without prenatal advanced signs of brain-sparing." Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology **38**(3): 288-294.

Furck, A. K., A. Uebing, J. H. Hansen, J. Scheewe, O. Jung, G. Fischer, C. Rickers, T. Holland-Letz and H. H. Kramer (2010). "Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey." J Thorac Cardiovasc Surg **139**(2): 359-365.

Gardosi, J. and A. Francis (2009). "A customized standard to assess fetal growth in a US population." Am J Obstet Gynecol **201**(1): 25.e21-27.

Gardosi, J., A. Francis, S. Turner and M. Williams (2018). "Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits." Am J Obstet Gynecol **218**(2s): S609-s618.

Goetzinger, K. R., A. G. Cahill, G. A. Macones and A. O. Odibo (2012). "Isolated short femur length on second-trimester sonography: a marker for fetal growth restriction and other adverse perinatal outcomes." J Ultrasound Med **31**(12): 1935-1941.

Goldberg, C. S., E. M. Schwartz, J. A. Brunberg, R. S. Mosca, E. L. Bove, M. A. Schork, S. P. Stetz, J. P. Cheatham and T. J. Kulik (2000). "Neurodevelopmental outcome of patients after the fontan operation: A comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions." J Pediatr **137**(5): 646-652.

Graupner, O., J. Koch, C. Enzensberger, M. Gotte, A. Wolter, V. Muller, A. Kaweck, J. Herrmann and R. Axt-Fliedner (2019). "Cerebroplacental and Uterine Doppler Indices in Pregnancies Complicated by Congenital Heart Disease of the Fetus." Ultraschall Med. Epub ahead of print. doi: 10.1055/a-0900-4021. PMID: 31200391.

Graupner, O., J. Koch, C. Enzensberger, M. Gotte, A. Wolter, V. Muller, A. Kaweck, J. Herrmann and R. Axt-Fliedner (2020). "Head Biometry in Fetuses with Isolated Congenital Heart Disease." Ultraschall Med **41**(1): 69-76.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2013). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. Retrieved from <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/>.

Haas, N. A., C. Jux, J. Photiadis and H.-H. Kramer (2013). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. Retrieved from <http://www.kinderkardiologie.org/leitlinien/>.

Haas, N. A., C. Rickers, R. Kozlik-Feldmann and R. Cesnjevar (2018). Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose, AWMF-Register Nr. 023/010, Klasse: S2k. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, AWMF. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/023-010.html>.

Hadlock, F. P., R. L. Deter, R. B. Harrist and S. K. Park (1984). "Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters." Radiology **152**(2): 497-501.

- Hadlock, F. P., R. B. Harrist and J. Martinez-Poyer (1992). "Fetal body ratios in second trimester: a useful tool for identifying chromosomal abnormalities?" J Ultrasound Med **11**(2): 81-85.
- Hadlock, F. P., R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter and S. K. Park (1985). "Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study." Am J Obstet Gynecol **151**(3): 333-337.
- Hager, A. (2009). "Hypertension in aortic coarctation." Minerva Cardioangiol **57**(6): 733-742.
- Hahn, E., A. Szwasz, J. Cnota, 2nd, J. C. Levine, C. G. Fifer, E. Jaeggi, H. Andrews and I. A. Williams (2016). "Association between fetal growth, cerebral blood flow and neurodevelopmental outcome in univentricular fetuses." Ultrasound Obstet Gynecol **47**(4): 460-465.
- Hangge, P. T., J. F. Cnota, J. G. Woo, A. C. Hinton, A. A. Divanovic, P. B. Manning, R. F. Ittenbach and R. B. Hinton (2013). "Microcephaly is associated with early adverse neurologic outcomes in hypoplastic left heart syndrome." Pediatric Research **74**(1): 61-7.
- Haveman, I., J. H. Fleurke-Rozema, E. J. H. Mulder, M. Benders, G. du Marchie Sarvaas, H. Ter Heide, R. H. de Heus and C. M. Bilardo (2018). "Growth patterns in fetuses with isolated cardiac defects." Prenat Diagn **38**(5): 328-336.
- Hinton, R. B., G. Andelfinger, P. Sekar, A. C. Hinton, R. L. Gendron, E. C. Michelfelder, Y. Robitaille and D. W. Benson (2008). "Prenatal head growth and white matter injury in hypoplastic left heart syndrome." Pediatr Res **64**(4): 364-369.
- Hirsch, J. C., G. Copeland, J. E. Donohue, R. S. Kirby, V. Grigorescu and J. G. Gurney (2011). "Population-based analysis of survival for hypoplastic left heart syndrome." J Pediatr **159**(1): 57-63.
- Hughes, M. M., R. E. Black and J. Katz (2017). "2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy." Matern Child Health J **21**(2): 283-289.
- International Standards for Fetal Growth (Version 1.6.4) [Computer software]. (2017). Retrieved from <https://intergrowth21.tghn.org/fetal-growth/#c2>.
- International Standards for Size at Birth (Version 1.3.5) [Computer software]. (2017). Retrieved from <https://intergrowth21.tghn.org/newborn-size-birth/#c4>.
- Ioannou, C., K. Talbot, E. Ohuma, I. Sarris, J. Villar, A. Conde-Agudelo and A. T. Papageorgiou (2012). "Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size." Bjog **119**(12): 1425-1439.
- Jacobs, J. P., J. E. Mayer, Jr., S. K. Pasquali, K. D. Hill, D. M. Overman, J. D. St Louis, S. R. Kumar, C. L. Backer, J. S. Tweddell, J. A. Dearani and M. L. Jacobs (2019). "The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2019 Update on Outcomes and Quality." Ann Thorac Surg **107**(3): 691-704.

Jansen, F. A., E. W. van Zwet, M. E. Rijlaarsdam, E. Pajkrt, C. L. van Velzen, H. R. Zuurveen, A. Kragt, C. L. Bax, S. A. Clur, J. M. van Lith, N. A. Blom and M. C. Haak (2016). "Head growth in fetuses with isolated congenital heart defects: lack of influence of aortic arch flow and ascending aorta oxygen saturation." Ultrasound Obstet Gynecol **48**(3): 357-364.

Leibovitz, Z., E. Daniel-Spiegel, G. Malinger, K. Haratz, M. Tamarkin, L. Gindes, L. Schreiber, L. Ben-Sira, D. Lev, I. Shapiro, H. Bakry, B. Weizman, A. Zreik, S. Egenburg, A. Arad, R. Tepper, D. Kidron and T. Lerman-Sagie (2016). "Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis?" Ultrasound Obstet Gynecol **47**(5): 586-592.

Limperopoulos, C., A. Majnemer, M. I. Shevell, C. Rohlicek, B. Rosenblatt, C. Tchervenkov and H. Z. Darwish (2002). "Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects." The Journal of Pediatrics **141**(1): 51-58.

Limperopoulos, C., A. Majnemer, M. I. Shevell, B. Rosenblatt, C. Rohlicek and C. Tchervenkov (2000). "Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery." J Pediatr **137**(5): 638-645.

Lindinger, A., G. Schwedler and H. W. Hense (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**(5): 321-326.

Lindsay, J., Jr. (1988). "Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall." Am J Cardiol **61**(1): 182-184.

Lipper, E., K. Lee, L. M. Gartner and B. Grellong (1981). "Determinants of neurobehavioral outcome in low-birth-weights infants." Pediatrics **67**(4): 502-505.

Mahle, W. T., T. L. Spray, G. Wernovsky, J. W. Gaynor and B. J. Clark, 3rd (2000). "Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: A 15-year experience from a single institution." Circulation **102** (19 Suppl 3): III136-141.

Mailath-Pokorny, M., S. Polterauer, K. Worda, S. Springer and D. Bettelheim (2015). "Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center." PLoS One **10**(6): e0128820.

Majnemer, A., C. Limperopoulos, M. Shevell, B. Rosenblatt, C. Rohlicek and C. Tchervenkov (2006). "Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery." J Pediatr **148**(1): 72-77.

Manzar, S., A. K. Nair, M. G. Pai and S. M. Al-Khusaiby (2005). "Head size at birth in neonates with transposition of great arteries and hypoplastic left heart syndrome." Saudi Med J **26**(3): 453-456.

Marino, B. S., P. H. Lipkin, J. W. Newburger, G. Peacock, M. Gerdes, J. W. Gaynor, K. A. Mussatto, K. Uzark, C. S. Goldberg, W. H. Johnson, Jr., J. Li, S. E. Smith, D. C. Bellinger and W. T. Mahle (2012). "Neurodevelopmental outcomes in children with

congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation **126**(9): 1143-1172.

Marsal, K., P. H. Persson, T. Larsen, H. Lilja, A. Selbing and B. Sultan (1996). "Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights." Acta Paediatr **85**(7): 843-848.

Masoller, N., J. M. Martinez, O. Gomez, M. Bennasar, F. Crispi, M. Sanz-Cortes, G. Egana-Ugrinovic, J. Bartrons, B. Puerto and E. Gratacos (2014). "Evidence of second-trimester changes in head biometry and brain perfusion in fetuses with congenital heart disease." Ultrasound Obstet Gynecol **44**(2): 182-187.

Masoller, N., M. Sanz-Cortes, F. Crispi, O. Gomez, M. Bennasar, G. Egana-Ugrinovic, N. Bargallo, J. M. Martinez and E. Gratacos (2016). "Severity of Fetal Brain Abnormalities in Congenital Heart Disease in Relation to the Main Expected Pattern of in utero Brain Blood Supply." Fetal Diagn Ther **39**(4): 269-278.

Matthiesen, N. B., T. B. Henriksen, P. Agergaard, J. W. Gaynor, C. C. Bach, V. E. Hjortdal and J. R. Ostergaard (2016). "Congenital Heart Defects and Indices of Placental and Fetal Growth in a Nationwide Study of 924 422 Liveborn Infants." Circulation **134**(20): 1546-1556.

Mazzanti, L. and E. Cacciari (1998). "Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS)." J Pediatr **133**(5): 688-692.

McCormick, M. C. (1985). "The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity." N Engl J Med **312**(2): 82-90.

Mebius, M. J., S. A. B. Clur, A. S. Vink, E. Pajkrt, W. S. Kalteren, E. M. W. Kooi, A. F. Bos, G. J. du Marchie Sarvaas and C. M. Bilardo (2019). "Growth patterns and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease." Ultrasound Obstet Gynecol **53**(6): 769-778.

Mebius, M. J., E. M. W. Kooi, C. M. Bilardo and A. F. Bos (2017). "Brain Injury and Neurodevelopmental Outcome in Congenital Heart Disease: A Systematic Review." Pediatrics **140**(1): e20164055.

Miller, T. A., N. S. Ghanayem, J. W. Newburger, B. W. McCrindle, C. Hu, A. G. DeWitt, J. F. Cnota, F. L. Tractenberg, V. L. Pemberton, M. J. Wolf, J. K. Votava-Smith, C. G. Fifer, L. M. Lambert, A. Shah, E. M. Graham, C. Pizarro, J. P. Jacobs, S. G. Miller and L. L. Minich (2019). "Gestational Age, Birth Weight, and Outcomes Six Years After the Norwood Procedure." Pediatrics **143**(5): e20182577.

Monteith, C., K. Flood, R. Pinnamaneni, T. A. Levine, F. A. Alderdice, J. Unterscheider, F. M. McAuliffe, P. Dicker, E. C. Tully, F. D. Malone and A. Foran (2019). "An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction." Am J Obstet Gynecol **221**(3): 273.e271-273.e279.

Nardoza, L. M., A. C. Caetano, A. C. Zamarian, J. B. Mazzola, C. P. Silva, V. M. Marçal, T. F. Lobo, A. B. Peixoto and E. Araujo Júnior (2017). "Fetal growth restriction: current knowledge." Arch Gynecol Obstet **295**(5): 1061-1077.

Nicolaides, K. H., D. Wright, A. Syngelaki, A. Wright and R. Akolekar (2018). "Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts." Ultrasound Obstet Gynecol **52**(1): 44-51.

Ozlu, T. and T. Ozcan (2013). "Fetal isolated short femur in the second trimester and adverse pregnancy outcomes." Prenat Diagn **33**(11): 1063-1069.

Paladini, D., Z. Alfirevic, J. S. Carvalho, A. Khalil, G. Malinge, J. M. Martinez, J. Rychik and H. Gardiner (2016). "Prenatal counseling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease: results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution." Ultrasound Obstet Gynecol **47**(6): 667-671.

Papageorgiou, A. T., E. O. Ohuma, D. G. Altman, T. Todros, L. Cheikh Ismail, A. Lambert, Y. A. Jaffer, E. Bertino, M. G. Gravett, M. Purwar, J. A. Noble, R. Pang, C. G. Victora, F. C. Barros, M. Carvalho, L. J. Salomon, Z. A. Bhutta, S. H. Kennedy and J. Villar (2014). "International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project." Lancet **384**(9946): 869-879.

Petrossian, R. A., K. S. Kuehl and C. A. Loffredo (2015). "Relationship of birth weight with congenital cardiovascular malformations in a population-based study." Cardiol Young **25**(6): 1086-1092.

Poljak, B., U. Agarwal, R. Jackson, Z. Alfirevic and A. Sharp (2017). "Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth." Ultrasound Obstet Gynecol **49**(4): 493-499.

Porayette, P., S. Madathil, L. Sun, E. Jaeggi, L. Grosse-Wortmann, S. J. Yoo, E. Hickey, S. P. Miller, C. K. Macgowan and M. Seed (2016). "MRI reveals hemodynamic changes with acute maternal hyperoxygenation in human fetuses with and without congenital heart disease." Prenat Diagn **36**(3): 274-281.

Rasanen, J., D. C. Wood, R. H. Debbs, J. Cohen, S. Weiner and J. C. Huhta (1998). "Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study." Circulation **97**(3): 257-262.

Ruiz, A., M. Cruz-Lemini, N. Masoller, M. Sanz-Cortes, Q. Ferrer, I. Ribera, J. M. Martinez, F. Crispi, S. Arevalo, O. Gomez, S. Perez-Hoyos, E. Carreras, E. Gratacos and E. Llurba (2017). "Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease." Ultrasound Obstet Gynecol **49**(3): 379-386.

Rychik, J. (2005). "Hypoplastic left heart syndrome: from in-utero diagnosis to school age." Semin Fetal Neonatal Med **10**(6): 553-566.

Rychik, J., J. J. Rome, M. H. Collins, W. M. DeCampi and T. L. Spray (1999). "The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome." J Am Coll Cardiol **34**(2): 554-560.

Rychik, J. T., Z. (2012). Fetal cardiovascular imaging: a disease based approach. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Salomon, L. J., Z. Alfirovic, F. Da Silva Costa, R. L. Deter, F. Figueras, T. Ghi, P. Glanc, A. Khalil, W. Lee, R. Napolitano, A. Papageorghiou, A. Sotiriadis, J. Stirnemann, A. Toi and G. Yeo (2019). "ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth." Ultrasound Obstet Gynecol **53**(6): 715-723.

Salve, G. G., G. M. Datar, G. Perumal, A. A. V. Singh, J. G. Ayer, P. Roberts, G. F. Sholler, A. D. Cole, N. Pigott, A. Loughran-Fowlds, A. Weatherall, T. I. Alahakoon, Y. Orr, I. A. Nicholson and D. S. Winlaw (2019). "Impact of High-Risk Characteristics in Hypoplastic Left Heart Syndrome." World journal for pediatric & congenital heart surgery **10**(4): 475-484.

Schultz, A. H. and G. Wernovsky (2005). "Late outcomes in patients with surgically treated congenital heart disease." Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu: 145-156.

Sipek, A., V. Gregor, A. Sipek, Jr., J. Hudakova, J. Horacek, J. Klaschka, J. Skibova, P. Langhammer, L. Petrzilkova, B. Klimova, B. Perinova and J. Wiesnerova (2010). "[Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic--current data]." Ceska Gynekol **75**(3): 221-242.

Snijders, R. J. and K. H. Nicolaides (1994). "Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation." Ultrasound Obstet Gynecol **4**(1): 34-48.

Stirnemann, J., J. Villar, L. J. Salomon, E. Ohuma, P. Ruyan, D. G. Altman, F. Nosten, R. Craik, S. Munim, L. Cheikh Ismail, F. C. Barros, A. Lambert, S. Norris, M. Carvalho, Y. A. Jaffer, J. A. Noble, E. Bertino, M. G. Gravett, M. Purwar, C. G. Victora, R. Uauy, Z. Bhutta, S. Kennedy and A. T. Papageorghiou (2017). "International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21(st) Project." Ultrasound Obstet Gynecol **49**(4): 478-486.

Szwast, A., M. Putt, J. W. Gaynor, D. J. Licht and J. Rychik (2018). "Cerebrovascular response to maternal hyperoxygenation in fetuses with hypoplastic left heart syndrome depends on gestational age and baseline cerebrovascular resistance." Ultrasound Obstet Gynecol **52**(4): 473-478.

Tabbutt, S., N. Ghanayem, C. Ravishankar, L. A. Sleeper, D. S. Cooper, D. U. Frank, M. Lu, C. Pizarro, P. Frommelt, C. S. Goldberg, E. M. Graham, C. D. Krawczeski, W. W. Lai, A. Lewis, J. A. Kirsh, L. Mahony, R. G. Ohye, J. Simsic, A. J. Lodge, E. Spurrier, M. Stylianou and P. Laussen (2012). "Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial." J Thorac Cardiovasc Surg **144**(4): 882-895.

Tanem, J., N. Rudd, J. Rauscher, A. Scott, M. A. Frommelt and G. D. Hill (2020). "Survival After Norwood Procedure in High Risk Patients." The Annals of thoracic surgery **109**(3): 828-833.

Turan, S., J. I. Rosenbloom, M. Hussein, C. Berg, U. Gembruch, A. A. Baschat and O. M. Turan (2017). "Longitudinal analysis of head and somatic growth in fetuses with congenital heart defects." J Clin Ultrasound **45**(2): 96-104.

Uhl, B. (2017). Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag.

van der Linde, D., E. E. Konings, M. A. Slager, M. Witsenburg, W. A. Helbing, J. J. Takkenberg and J. W. Roos-Hesselink (2011). "Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis." J Am Coll Cardiol **58**(21): 2241-2247.

van Nisselrooij, A. E. L., F. A. R. Jansen, N. van Geloven, I. H. Linskens, E. Pajkrt, S. A. Clur, L. A. Rammeloo, L. Rozendaal, J. M. M. van Lith, N. A. Blom and M. C. Haak (2020). "Impact of extracardiac pathology on head growth in fetuses with congenital heart defect." Ultrasound Obstet Gynecol **55**(2): 217-225.

van Velzen, C. L., S. A. Clur, M. E. Rijlaarsdam, E. Pajkrt, C. J. Bax, J. Hruda, C. J. de Groot, N. A. Blom and M. C. Haak (2016). "Prenatal diagnosis of congenital heart defects: accuracy and discrepancies in a multicenter cohort." Ultrasound Obstet Gynecol **47**(5): 616-622.

Villar, J., L. Cheikh Ismail, E. Staines Urias, F. Giuliani, E. O. Ohuma, C. G. Victora, A. T. Papageorgiou, D. G. Altman, C. Garza, F. C. Barros, F. Puglia, R. Ochieng, Y. A. Jaffer, J. A. Noble, E. Bertino, M. Purwar, R. Pang, A. Lambert, C. Chumlea, A. Stein, M. Fernandes, Z. A. Bhutta and S. H. Kennedy (2018). "The satisfactory growth and development at 2 years of age of the INTERGROWTH-21(st) Fetal Growth Standards cohort support its appropriateness for constructing international standards." Am J Obstet Gynecol **218**(2s): S841-S854.e842.

Villar, J., L. Cheikh Ismail, C. G. Victora, E. O. Ohuma, E. Bertino, D. G. Altman, A. Lambert, A. T. Papageorgiou, M. Carvalho, Y. A. Jaffer, M. G. Gravett, M. Purwar, I. O. Frederick, A. J. Noble, R. Pang, F. C. Barros, C. Chumlea, Z. A. Bhutta and S. H. Kennedy (2014). "International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project." Lancet **384**(9946): 857-868.

Vlahos, A. P., J. E. Lock, D. B. McElhinney and M. E. van der Velde (2004). "Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy." Circulation **109**(19): 2326-2330.

Voigt, M., N. Rochow, K. T. Schneider, H. P. Hagenah, R. Scholz, V. Hesse, U. Wittwer-Backofen, S. Straube and D. Olbertz (2014). "[New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany]." Z Geburtshilfe Neonatol **218**(5): 210-217.

Vriend, J. W., A. H. Zwinderman, E. de Groot, J. J. Kastelein, B. J. Bouma and B. J. Mulder (2005). "Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after repair of aortic coarctation." Eur Heart J **26**(1): 84-90.

Williams, R. V., C. Ravishankar, V. Zak, F. Evans, A. M. Atz, W. L. Border, J. Levine, J. S. Li, L. Mahony, S. Mital, G. D. Pearson, A. Prakash and D. T. Hsu (2010). "Birth weight and prematurity in infants with single ventricle physiology: pediatric heart network infant single ventricle trial screened population." Congenit Heart Dis **5**(2): 96-103.

Yamamoto, Y., N. S. Khoo, P. A. Brooks, W. Savard, A. Hirose and L. K. Hornberger (2013). "Severe left heart obstruction with retrograde arch flow influences fetal cerebral and placental blood flow." Ultrasound in Obstetrics & Gynecology **42**(3): 294-299.