

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kinder- und Poliklinik

Diagnostik, Therapie, Outcome und pädiatrisches Follow-up fetaler
Arrhythmien

Julia Vanessa Ruckhäberle

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. R. M. Oberhoffer
2. apl. Prof. Dr. J. Mehilli

Die Dissertation wurde am 29.04.2010 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2011
angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung	3
2. Problemstellung	6
3. Material und Methodik	7
4. Ergebnisse	12
4.1. Extrasystolen	12
4.2. Tachykarde Rhythmusstörungen	17
4.3. Bradykarde Rhythmusstörungen	26
5. Diskussion	32
5.1. Allgemeine Betrachtungen	32
5.2. Extrasystolen	34
5.3. Tachykarde Herzrhythmusstörungen	36
5.4. Bradykarde Herzrhythmusstörungen	44
6. Zusammenfassung	48
7. Abkürzungsverzeichnis	50
8. Literaturverzeichnis	51
9. Danksagung	57
10. Lebenslauf	58

1. Einleitung

Fetale Arrhythmien sind Rhythmusstörungen, welche in der Fetalperiode entstehen oder in dieser diagnostiziert werden. Meist wird eine solche Diagnose während einer sonographischen Routineuntersuchung, in seltenen Fällen auch bei CTG-Kontrollen gestellt. Die Schwangeren zeigen in den häufigsten Fällen keine klinischen Auffälligkeiten. Etwa 1% der Feten haben solche Dysrhythmien, die in den meisten Fällen auf Grund von isolierten Extrasystolen entstehen und von geringer klinischer Bedeutung sind [4, 82]. In seltenen Fällen besteht allerdings bei bestimmten Formen der fetalen Arrhythmien die Möglichkeit der Entstehung einer fetalen Herzinsuffizienz und eines Hydrops fetalis sowie eines intrauterinen Fruchttodes.

Arrhythmien werden unterteilt in Extrasystolen, tachykarde und bradykarde Rhythmusstörungen [75]. Extrasystolen sind die häufigste Form einer fetalen Arrhythmie und entstehen entweder durch vorzeitige Vorhof- in seltenen Fällen durch abnorme Kammerkontraktionen oder durch Blockierung im Reizleitungssystem [82, 53, 78]. Wenn vorzeitige Vorhofkontraktionen auftreten, können diese entweder an den Ventrikel weitergeleitet werden oder - bei spätem Einfall und refraktärem Myokard - ohne Kammerantwort bleiben. Die Differentialdiagnose solcher Extrasystolen kann am besten mittels M-Mode Echokardiographie gestellt werden.

In den meisten Fällen verschwinden diese Dysrhythmien spontan noch intrauterin oder kurz nach der Geburt. Ein Wiederauftreten nach der Geburt ist möglich. In jedem Falle ist der Ausschluss struktureller Herzanomalien/-fehler oder der seltene Übergang in eine tachykarde Rhythmusstörung auszuschließen.

Bradykarde Rhythmusstörungen, also fetale Herzfrequenzen unter 100/min, können unterteilt werden in kurzdauernde, sich selbst limitierende Sinusbradykardien und langandauernde Bradykardien. Während kurzdauernde Sinusbradykardien normal und ohne Konsequenz für den Feten sind, müssen längerdauernde Bradykardien hinsichtlich ihrer Ursache und Auswirkung auf den fetalen Kreislauf weiter untersucht werden. Bei den fetalen Bradykardien ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen einer Bradykardie mit 1:1-Überleitung und dem AV-Block II. und III. Grades. Bradykardien mit 1:1-AV-Überleitung können verursacht werden durch Blockierung einer SVES mit der Folge einer Bradyarrhythmie oder dauerhafte Sinusbradykardie (z.B. bei long-QT-Syndrom) [59]. Über die Entität von bradykarden Dysrhythmien existieren insgesamt wenig Berichte (siehe [59]). Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen zur Epidemiologie, Diagnostik, dem therapeutischen Management und der Prognose des angeborenen AV-Blocks [10, 49]. Während ein AV-Block 1. und 2. Grades eher selten und – wie die neuere Literatur belegt [35, 87] – zumeist nur als Zwischenstufe in der Weiterentwicklung zum AV-Block 3. Grades auftritt, ist dieser der häufigste Grund für eine dauerhafte fetale Bradykardie [2].

Fetale Tachykardien mit Schlägen über 200/min können intermittierend oder dauerhaft bestehend sein. Sie werden eingeteilt in Sinustachykardien, supraventrikuläre Tachykardien,

Vorhofflattern und die am seltensten auftretende ventrikuläre Tachykardie [44]. Sinustachykardien haben typischerweise eine Frequenz von bis zu 180 Schlägen pro Minute mit einer 1:1-Überleitung von Vorhof zu Ventrikel [4]. Supraventrikuläre Tachykardien entstehen zu 90% durch einen Reentry-Mechanismus. Eine Extrasystole wird in diesem Fall aus dem Vorhof über den AV-Knoten auf den Ventrikel übergeleitet und tritt über eine akzessorische Bahn erneut in den Vorhof ein. Diese retrograde Bahn hat eine andere Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärperiode als der AV-Knoten und erlaubt die Entstehung einer kreisförmigen Bewegung der elektrischen Aktivität zwischen Ventrikel und Vorhof. In seltenen Fällen treten ektope supraventrikuläre Tachykardien auf, deren elektrischer Impuls nicht vom Sinusknoten, sondern von einem anderen Fokus im Vorhof ausgeht. Diese Impulse werden mit höheren Frequenzen als die im Sinusknoten entstehenden über den AV-Knoten zu den Ventrikeln weitergeleitet [84]. Die Unterscheidung der beiden Formen gestaltet sich sehr schwierig und ist meist erst nach Geburt möglich. Mittels M-Mode-Echokardiographie und Dopplerechokardiographie sowie der fetalen Magnetocardiographie (fMCG) ist aufgrund der Bestimmung des Verhältnisses von ventrikulo-atrialen zu atrio-ventrikularem Intervall (VA/AV-Ratio) die Unterscheidung zwischen einer short RP-SVT und einer long RP-SVT möglich. Daraus ergeben sich Konsequenzen für die spätere medikamentöse Therapie mit z.B. Digoxin oder Sotalol [1, 88].

Vorhofflattern gehört zu den seltenen Formen der fetalen Tachykardien und entsteht durch eine kreisförmige Bewegung der elektrischen Aktivität im Bereich des Vorhofs. Diese sehr hohe Vorhoffrequenz liegt typischerweise zwischen 400 und 500 Schlägen pro Minute mit fixiertem oder variablen Ansprechen des Ventrikels abhängig vom Grad des AV-Blocks. Die Ventrikelfrequenz ist oft unregelmäßig, was eine Abgrenzung zur supraventrikulären Tachykardie möglich macht [84]. Ventrikuläre Tachykardien stellen die seltenste Form der fetalen Tachykardie dar. Die Möglichkeit der Erkennung besteht, wenn die Ventrikelfrequenz die des Vorhofs überschreitet und eine atrioventrikuläre Frequenzdissoziation zu erkennen ist. Über eine retrograde Weiterleitung in den Vorhof kann es zu einer Tachykardie mit 1:1-Überleitung kommen, die eine Unterscheidung zwischen ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardie schwierig oder sogar unmöglich macht [4].

Der Goldstandard in der pränatalen Diagnostik dieser Herzrhythmusstörungen sind echokardiographische Verfahren. Dazu zählen die fetale M-Mode Echokardiographie, der gepulste Doppler oder die Farbdopplersonographie. Die einzelne oder kombinierte Anwendung dieser Verfahren erlaubt neben der Diagnose eines irregulären Herzrhythmus auch eine Evaluierung der Schlagkraft des fetalen Herzens sowie das Erkennen von Zeichen einer bestehenden Herzinsuffizienz in Form von Kammerdilatation, Kardiomegalie und Hydrops. Desweiteren sollte eine genaue Kontrolle des fetalen Wachstums und des biophysikalischen Profils mittels Ultraschall erfolgen. An Laboruntersuchungen müssen neben dem üblichen Blutbild, einer Gerinnungs- und Elektrolytkontrolle in der Gruppe der bradykarden Rhythmusstörungen zusätzlich die anti-SSA/Ro-, die anti-SSB/La-, die rheumatischen Antikörper sowie die ANA-Titer bestimmt werden. In der Gruppe der Tachykardien sollte eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone TSH, T3 und T4 stattfinden. In

beiden Gruppen sollte eine routinemäßige TORCHL-Serologie vorgenommen werden. Die Bestimmung dieser Laborparameter dient dem Ausschluß von Systemerkrankungen, die direkt oder indirekt ursächlich mit der Entstehung einer solchen Rhythmusstörung verbunden sind.

In der neueren Literatur diskutieren einige Autoren über den verstärkten Einsatz der Magnetcardiographie [1, 88] in der Diagnostik sowohl der bradykarden als auch tachykarden Rhythmusstörungen. Hierbei werden schwache magnetische Signale, die vom fetalen Herz generiert werden, gemessen. Dieses Verfahren ist sicher und nicht invasiv und erlaubt die Differenzierung selbst recht diffizil zu diagnostizierender Rhythmusstörungen wie das long-QT-Syndrom.

Die Therapie von fetalen Arrhythmien erfolgt in Abhängigkeit von Gestationsalter und Reifegrad des Feten und beinhaltet die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung, des abwartenden Verhaltens oder der sofortigen Entbindung.

Insgesamt ist die Prognose bei den verschiedenen Formen der fetalen Arrhythmien gut. Dies gilt besonders für die Extrasystolen und die Sinusbradykardie. Deutlich schlechter ist die Prognose der supraventrikulären Tachykardie und des kompletten AV-Blocks vor allem in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern. Ein frühzeitig auftretender fetaler Hydrops, sowie angeborene fetale Herzfehlbildungen verschlechtern die Prognose deutlich.

Ein Wiederauftreten der Rhythmusstörung nach Entbindung ist bei tachykarden supraventrikulären Rhythmusstörungen möglich. Über 70% bilden sich innerhalb des 1. Lebensjahres zurück. In diesen Fällen wird zu einer antiarrhythmischen Therapie während der ersten sechs bis zwölf Monate geraten [84]. Bei den bradykarden Herzrhythmusstörungen ist bei den Bradykardien mit 1:1 AV-Überleitung ebenfalls über die Normalisierung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu berichten. Hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es beim Vorhandensein eines long QT-Syndroms zu einem gehäuften Auftreten von plötzlichen Kindstod-Fällen kommt, weshalb man die Kinder in den ersten Jahren engmaschig nachkontrollieren sollte. Im Bereich des kompletten AV-Blocks erhält die überwiegende Mehrzahl der Neugeborenen nach Ausschluss eines gleichzeitig bestehenden Herzfehlers einen Schrittmacher und hat dann insgesamt eine gute Prognose.

Im Rahmen der hier vorgelegten Doktorarbeit soll anhand der Patienten, die im Mutter-Kind Zentrum des Klinikums Rechts der Isar mit fetalen bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen vorgestellt wurden, untersucht werden, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Diagnostik, vor allem aber in der Therapie zu finden sind. Möglicherweise lässt sich daraus ein Algorithmus für die zukünftigen Fälle mit Dysrhythmien bei Feten ableiten.

2. Problemstellung

Im Rahmen der hier vorgelegten Doktorarbeit soll am Patientengut der Jahrgänge 1997 bis 2001 der Abteilung für perinatale Medizin sowie der Abteilung für Kinderkardiologie der Technischen Universität München eine retrospektive Analyse mit deskriptiv statistischer Auswertung zur Häufigkeit und Verteilung von Arrhythmien bei Feten erstellt werden.

Hierbei interessiert uns zunächst die Häufigkeitsverteilung auf die drei übergeordneten Gruppen Extrasystolen – Bradykardie - Tachykardie und dann folgend auf die einzelnen Subgruppen, wie z.B. Sinusbradykardie, AV Block usw.

Dabei wird stratifiziert nach Patientencharakteristika (z.B. Gestationsalter bei Diagnose und Entbindung), Ultraschallauffälligkeiten und entsprechendem Behandlungsregime.

Nach den Patientencharakteristika wenden wir uns der Auswertung der verwendeten Therapiemöglichkeiten zu und unterteilen in

- a) Abwartendes Verhalten
- b) Medikamentöse Therapie
- c) Sofortige Entbindung.

Im medikamentösen Therapiearm bei den tachykarden Dysrhythmien wird gesondert auf die Therapieerfolge und die Therapiedauer zunächst der einzelnen Medikamente eingegangen und dann der mögliche Einfluss der Kombination verschiedener Substanzen überprüft werden.

Im dritten Teil der Auswertung interessiert uns die Prognose der einzelnen Dysrhythmiegruppen zunächst im Verlauf der Schwangerschaft, nachfolgend aber auch im mittelfristigen pädiatrischen Follow up (1 Jahr). Wir untersuchen ferner mögliche Zusammenhänge zwischen den Herzrhythmusstörungen und geburtshilflichen Qualitätsparametern wie Entbindungsmodus, Nabelschnur pH Werten und APGAR Werten sowie die Notwendigkeit einer Intensivbetreuung des Neugeborenen.

Wir kombinieren mit der Erhebung der oben genannten Items sowohl pränatalmedizinische wie auch pädiatrische und kinderardiologische Fragestellungen, was den interdisziplinären Ansatz dieser Doktorarbeit unterstreicht. Schließlich sollen die Ergebnisse noch im Spiegel der Literatur hinsichtlich der oben genannten Aspekte diskutiert und eingeordnet werden.

3. Material und Methode

Im Rahmen der hier vorgelegten Doktorarbeit werden die Daten von Schwangeren ausgewertet, bei deren Feten eine Herzrhythmusstörung diagnostiziert und in der Mehrzahl der Fälle behandelt wurde. Die Daten stammen aus der Patientenklientel des Mutter-Kind Zentrums des Klinikum Rechts der Isar.

Indikationen für eine fetale Echokardiographie sind:

1. Auffälligkeiten der fetalen Anatomie beim Routinescreening
2. Familiäres Risiko für angeborenen Herzfehler
3. Herzfehler bei der Mutter oder einem nahen Verwandten
4. Erbliche Syndrome mit kardialen Begleitvitien (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom)
5. Mütterlicher Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes oder andere Kollagenosen, Phenylketonurie
6. Mütterliche Infektion oder Exposition zu Teratogenen inklusive mütterlicher Alkoholabusus
7. Fetale Arrhythmie
8. Fetale Wachstumsretardierung
9. Nichtimmunologischer Hydrops fetalis
10. Vergrößerte Nackentransluzenz
11. Chromosomenaberrationen
12. Mehrlingsgravidität

Die Diagnose einer Arrhythmie wurde zunächst in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch niedergelassene Gynäkologen gestellt, die die Schwangeren zur weiteren Abklärung in unsere Klinik überwiesen haben. In anderen Fällen wurde die Arrhythmie als Zufallsbefund bei einer Routinekontrolle im Ultraschall oder bei der Vorstellung zur Entbindung in unserer Klinik gestellt.

Die Daten von 17 Feten, die im Zeitraum von September 1997 bis November 2001, wegen einer Arrhythmie untersucht wurden, konnten in die retrospektive Studie eingeschlossen werden. Es liegen sowohl nahezu komplette Unterlagen vom Zeitpunkt der Diagnose über die intrauterine Therapiedauer, den Geburtsverlauf bis hin zum pädiatrischen Follow-up bis in Alter von 1 Jahr vor. Von September 1997 bis November 2001 wurde bei insgesamt 17 Feten zwischen der 21. und 41. SSW eine intrauterine Herzrhythmusstörung diagnostiziert. Davon wiesen 4 Feten Extrasystolen und 8 Feten eine Tachykardie auf, 5 boten eine bradykarde Rhythmusstörung. Als Extrasystolen klassifizierten wir irreguläre Herzschläge, die entweder als atriale vorzeitige Herzschläge oder in deutlich geringerer Inzidenz auch als ventrikuläre Extrasystolen auftreten können. Die Herzfrequenz kann normal sein oder im Falle eines „missing beat“ (Ausfallen der ventrikulären Kontraktion nach Eintreffen der atrialen Erregung in der Refraktärperiode des Ventrikels) 70-110/ min betragen.

Tachykarde Rhythmusstörungen sind längerdauernde Herzfrequenzerhöhungen über 180 Schläge / min. Dabei unterschieden wir in unserem Kollektiv zwischen supraventrikulären (240-260/ min; 1:1 A:V Ratio), ventrikulären Tachykardien (240-260 ventrikuläre Schläge / min); Sinustachykardien (> 180 -220 Schläge / min; 1:1 A:V Ratio) und Vorhofflattern (300-500 atriale Schläge / min; ventrikuläre Frequenz häufig irregulär und in Abhängigkeit vom AV-Block >300/ min).

Als Bradykardien wurden längerdauernde Phasen von Herzfrequenzen unter 100 Schlägen/ min bezeichnet. Dabei unterschieden wir Sinusbradykardien (<100 Schläge/ min 1:1 A:V Überleitung) und AV-Block III Grades (Herzfrequenz <80 Schlägen/ min; entkoppelte AV-Überleitung).

Bei den für die Ultraschalldiagnostik in der Universitätsfrauenklinik verwendeten Ultraschallgeräten handelte es sich um ein Acuson Sequoia, einen Kranzbühler Logiq 500, sowie ein Siemens Sonoline Elegra. In allen Fällen wurden Ultraschallsonden mit Frequenzen von 3,5 und 5 MHz verwendet. Nach einer Biometrie und Organfeindiagnostik folgte die fetale Echokardiographie bestehend aus 3 Untersuchungsgängen. Im ersten Schritt wird mittels B-Mode die Lage (abdominale cross-sectionale Einstellung), und Größe des Herzens kontrolliert, die Herz-Thorax-Ratio bestimmt und nach Insuffizienzzeichen gefahndet (transthorakaler Vierkammerblick). Dann erfolgte zuerst nur im B-Mode und dann unter Zuhilfenahme des Farbdopplers die Überprüfung der Herzhöhlen, Ein- und Ausflußbahnen, der Septen und Herzklappen des Aortenbogens und des Ductus Botalli. Hieran schlossen sich die Herzrhythmusuntersuchungen im M-Mode und gepulsten Doppler. Mittels M-Mode lassen sich die kardialen Strukturen (inklusive Klappen- und Gefäßweiten) ausmessen, linksventrikuläre Funktion bestimmen und die Dicke und Funktion der Vorhof- und Ventrikelwände bzw. -durchmesser bestimmen. Im M-Mode wird der Cursor möglichst so platziert, dass eine simultane Aufzeichnung der Vorhof- und Kammerwände möglich wird. Dann wird die Herzfrequenz in den einzelnen Herzhöhlen und schließlich das fractional shortening (Diastole-Systole/ Diastole) bestimmt. Durch die simultane Ableitung der Kontraktion beider Herzstrukturen (Vorhof und Kammer) lassen sich die Sequenz der Aktivierung und eventuelle Abweichungen aufzeigen. Drei Aspekte der Herzfunktion können mit dem Doppler überprüft werden: 1. Die Richtung des Blutflusses 2. das Flussbild und Flussmuster und 3. die Blutflussgeschwindigkeit und eventuelle Verwirbelungen i.S. einer Stenose. Während die Richtung des Blutflusses und Verwirbelungen besser mit dem Farbdoppler kontrolliert werden, erlaubt der gepulste Doppler Aussagen zur Geschwindigkeit, dem Flussbild- und Muster. Mit Hilfe des gepulsten Dopplers gelingt die Überprüfung der Klappenfunktion und Detektion von Stenosen oder Insuffizienzen. Entscheidend ist das korrekte Platzieren des Cursors parallel zu den zu messenden Blutstromrichtungen. Den kardialen Doppleruntersuchungen schließen sich Messungen in den peripheren Gefäßen (A. umbilicalis; A. cerebri media, Ductus arteriosus Botalli) unter Verwendung des Dopplers an. Nach Diagnosestellung erfolgten in regelmäßigen Abständen von ein bis zwei Wochen transabdominale Ultraschalluntersuchungen, bei denen Herzrhythmus, -frequenz und Insuffizienzzeichen, sowie Zustand und Wachstum des Feten

kontrolliert wurden. Per B-Mode Biometrie wurden Herz- und Thoraxfläche, mittels M-Mode die fractional shortening bestimmt. Mindestens einmal fand ein Fehlbildungsfeinultraschall aller sonstigen Organe (Schädel, Thorax, Abdomen inkl. Bauchwand, Wirbelsäule, Gliedmaßen) sowie die regelmäßige Dopplerkontrolle der Aa. uterinae, umbilicalis und cerebri media statt (im Falle von Feten mit IUGR (intrauterine growth retardation) oder SGA (small for gestational age) erfolgte die wöchentliche Biometrie und Dopplerkontrolle, bei pathologischem Doppler oder auffälligem CTG sogar die tägliche Dopplerkontrolle).

An weiterer Diagnostik wurden in allen Fällen ein Routinelabor inklusive Elektrolyten und CRP, die TORCHL-Serologie und die Schilddrüsenhormone TSH, T3 und T4 bestimmt. Bei bradykarden Rhythmusstörungen wurden die anti-SSA- und anti-SSB-Antikörper, Rheumafaktor und antinukleäre Antikörper (ANA) bestimmt. Außerdem wurden bei allen Patienten zum Ausschluss einer vorzeitigen Wehentätigkeit und Zervixinsuffizienz sonographische Zervixlängenbestimmungen, Zervixabstriche und CTG-Kontrollen durchgeführt.

Eine Therapie erfolgte je nach Gestationsalter, Art der Rhythmusstörung und Ausprägung von Insuffizienzzeichen in Form eines expektativen Vorgehens, einer medikamentösen Therapie oder einer sofortigen Entbindung. Ein fester Algorithmus der medikamentösen Verabreichung, der Reihenfolge der Medikamente und Dosierung existiert bis zum heutigen Zeitpunkt (auch an anderen Zentren) nicht. Entsprechend der haemodynamischen Beeinflussung und dem Gestationsalter wurde in der frühen Schwangerschaft und bei Insuffizienzzeichen eher eine medikamentöse Therapie begonnen, während in höheren Gestationsalter expektativ vorgegangen oder eine Entbindung angestrebt wurde.

Bei leichteren Fällen von Rhythmusstörungen, die keinerlei haemodynamische Beeinflussung des Feten erkennen ließen (z.B. irreguläre Herzschläge oder Extrasystolen) und vor allem bei jenen, die nach der 37. Schwangerschaftswoche auftraten oder diagnostiziert wurden – wurde keine medikamentöse Therapie begonnen oder die Entbindung indiziert. Vielmehr wurde in diesen Fällen engmaschig und in kurzen Zeitintervallen kontrolliert. Bei Progredienz in eine Supraventrikuläre Tachykardie mit einer Dauer von über 50% des Tages oder Zunahme der Rhythmusstörungen oder Insuffizienzzeichen wurde eine medikamentöse Therapie oder die Entbindung eingeleitet.

Im Falle einer medikamentösen Therapie ist zunächst zwischen der indirekten transplazentaren Therapie und der direkten Therapie zu unterscheiden. Bei der deutlich häufiger angewandten indirekten Therapie erhielt die Mutter das Antiarrhythmikum auf oralem oder intravenösem Wege. Es gelangte dann transplazentar zum Feten und konnte dort seine Wirkung entfalten. Die in unserem Kollektiv verwendeten Medikamente waren Digoxin (Herzglykosid), Verapamil (Calciumantagonist, Klasse IV Antiarrhythmikum), Sotalol (Betarezeptorenblocker, Klasse III Antiarrhythmikum), Fleccainid (Klasse Ic Antiarrhythmikum), Metoprolol (Betarezeptorenblocker, Klasse II Antiarrhythmikum) und Adenosin (sonstiges Antiarrhythmikum). Für die direkte Therapie wurden nur Sotalol und Adenosin eingesetzt, während alle oben genannten Substanzen in die indirekte, transplazentare Therapie Eingang fanden.

Vor Therapiebeginn sowie unter Therapie erfolgten tägliche EKG-, Elektrolyt- und Spiegelkontrollen der Mutter mit Befundinterpretation durch einen erfahrenen kardiologischen Facharzt. Hierbei wurden neben der Herzfrequenz QT-Zeit, QRS-Komplex, P-Welle, ST-Veränderungen, Blockbilder und sonstige Auffälligkeiten kontrolliert und beobachtet. Parallel zur medikamentösen Behandlung wurden die Schwangeren täglich zu Nebenwirkungen der Medikamente wie Gelbsehen, Herzstolpern, Übelkeit und Erbrechen befragt.

Die je nach Schwangerschaftswoche, Ansprechen der Therapie sowie Zustand des Kindes ausgewählten Geburtsmodi bestanden aus spontaner Entbindung, vaginal operativer Entbindung, primärer Sectio und sekundärer Sectio. Unter der Geburt fanden kontinuierliche CTG-Kontrollen statt. Direkt postpartal wurden neben den üblichen Untersuchungen wie APGAR-Wertbestimmung und Nabelschnur-pH ein kindliches EKG sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Nach Abschluss dieser Untersuchungen wurden die Neugeborenen je nach Gesundheitszustand und Anpassung auf die Neugeborenenintensivstation oder auf die normale Kinderstation verlegt. In Abhängigkeit vom Befund der Echokardiographie und des kindlichen EKGs wurde eine medikamentöse Therapie des Kindes begonnen oder sogar in einem Fall ein Schrittmacher implantiert. Bei Entlassung bestand die Möglichkeit die Kinder für die Zeit von etwa einem Jahr mit einem Heimmonitor zu versorgen.

Wiedervorstellungen der Kinder in der kinder-kardiologischen Abteilung des Schwabinger Kinderkrankenhauses fanden anfangs in vierwöchigen Intervallen statt und wurden bei guter Entwicklung des Kindes bis auf halb jährliche Kontrollen ausgeweitet.

Datensammlung:

Im ersten Schritt wurden die von der Frauenklinik der Technischen Universität München dokumentierten Fälle von Fehlbildungen zwischen 1997 und 2001 herausgesucht, die fetale Rhythmusstörungen aufwiesen. Nach dieser ersten Auswahl wurde anhand der Akten, vor allem aber der Ultraschallbefunde das wirkliche Vorhandensein einer fetalen Herzrhythmusstörung verifiziert. Nach Entwurf eines Patientenprotokolls (siehe Anhang), welches allgemeine biographische, anamnestische, schwangerschaftsrelevante, aber auch Labor-, Ultraschall- und EKG-Befunde der Mutter enthalten sollte, wurden diese Daten aus der Patientenakte und dem Geburtenbuch sowie der elektronischen Datenbank (PIA fetal Database) im Klinikum rechts der Isar, zum Teil aber auch der Frauen- und Kinderklinik Schwabing, herausgesucht und nach kritischer Sichtung und Befundinterpretation (z.B. intrapartales CTG) in eine Excel-Datenbank (Microsoft MS Excel) eingetragen. Diese Datenbank ermöglichte die selektive Abfrage mittels Auto- und Spezialfilter und außerdem die direkte Einspielung der Primärdaten in das Statistikprogramm SPSS zur weiteren Bearbeitung.

Statistische Analyse:

Da es sich bei den drei Hauptrhythmusstörungen um völlig getrennt voneinander vorkommende Entitäten handelt, war ein direkter Vergleich nicht möglich. Wir haben deshalb versucht, in der Gruppe der Extrasystolen, der tachykarden Rhythmusstörungen und soweit möglich auch bei bradykarden Rhythmusstörungen eine Gruppen- und Subgruppenbildung vorzunehmen, und diese mit Mitteln der deskriptiven Statistik auszuwerten. Zusätzlich wurden bestimmte Merkmale mit Formen der analytischen Statistik unter Einsatz des Fisher Exact-Tests und des Student-t Tests ausgewertet.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum von 1997 bis 2001 wurden insgesamt 340 Schwangere zur Pränataldiagnostik wegen Verdacht auf fetale Arrhythmie überwiesen. Wir berichten über insgesamt 17 Fälle, bei denen sich der Verdacht durch eine Pränataldiagnostik inklusive fetaler Echokardiographie bestätigen ließ. Bei den anderen Fällen war die Rhythmusstörung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht mehr nachzuvollziehen. Vier dieser 17 Feten wiesen Extrasystolen auf, 5 zeigten bradykarde und 8 tachykarde fetale Herzrhythmusstörungen. Aufgrund von starken Diskrepanzen im Diagnosezeitpunkt, vor allem aber in der Therapie dieser Rhythmusauffälligkeiten, schildern wir zunächst unsere Ergebnisse bei Extrasystolen, sowie bei Tachykardien und im weiteren Verlauf dann jene bei bradykarden Herzrhythmusstörungen.

4.1 Extrasystolen

Im Zeitraum von 1997 bis 2001 wurden im Mutter-Kind Zentrum des Klinikum Rechts der Isar 4 Feten mit Extrasystolen diagnostiziert. Dabei fanden sich ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen (n=4; Abb.1.1). Die mittlere fetale Frequenz lag hier für die VES bei 180 Schlägen pro Minute.

Charakteristika (Extrasystolen)	Gesamt (n=4)	VES (n=2)	SVES (n=2)
Mittleres GA bei Diagnosestellung (SSW)	33,7	39	29,5
Mittleres GA bei Entbindung (SSW)	40,5	39,5	41,5
mütterl. Alter bei Diagnose (MW) (J)	27,8	26	29,5
Primiparität (%)	1 (25)	0 (0)	1 (50)
Feten männl. Geschlechts (%)	2 (50)	2 (100)	0 (0)

Tabelle 1: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen bei Extrasystolen

Bei der Betrachtung der Patientencharakteristika lassen sich hinsichtlich des mittleren Gestationsalters bei Diagnosestellung zwischen den einzelnen Formen der Dysrhythmien Unterschiede feststellen. Für die restlichen Parameter wie Schwangerschaftsalter bei Entbindung, mütterliches Alter bei Diagnose und Geschlechterverhältnis finden sich nur sehr geringe Abweichungen. Auch hier lassen sich bei geringen Fallzahlen allenfalls Tendenzen erkennen.

Ultraschallauffälligkeiten	Gesamt (n=4)		VES (n=2)		SVES (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
Strukturelle Herzfehler	1	25	0	0	1*	50
Hydrops	1	25	0	0	1	50
Pericarderguß	0	0	0	0	0	0
Cardiale Dekompensation	0	0	0	0	0	0
Trikuspidalinsuffizienz	0	0	0	0	0	0

Tabelle 2: Ultraschallauffälligkeiten bei Extrasystolen (Mehrfachnennungen möglich) (*es handelt sich hierbei um ein Kind mit einem Rubinstein-Taybi-Syndrom, bei dem ein struktureller Herzfehler mit einem ausgeprägten Hydrops vergesellschaftet war)

Bei Betrachtung der Ultraschallbefunde zeigen sich für die ventrikulären Extrasystolen keine Auffälligkeiten. In der Gruppe der supraventrikulären Extrasystolen zeigte sich in einem Fall eine strukturelle Herzauffälligkeit in Form eines Septumdefekts bei Rubinstein-Taybi-Syndrom, die mit Hydrops assoziiert war.

Behandlung (n)	Gesamt (n=4)		VES (n=2)		SVES (n=2)		P
	n	%	n	%	n	%	
Expekt. Vorgehen	3	75	1	50	2	100	0,5
Med. Therapie	0	0	0	0	0	0	
Entbindung	1	25	1	50	0	0	

Tabelle 3: Behandlung der Extrasystolen im Gesamtkollektiv und den Untergruppen

Im Weiteren haben wir die Art der gewählten Therapie und schließlich den Erfolg des eingeschlagenen Behandlungsweges untersucht.

In der Gruppe der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen wurde ein abwartendes Verhalten angestrebt. Der singuläre Fall der sofortigen Entbindung in der Gruppe der ventrikulären Extrasystolen lässt sich entscheidend mit dem späten Gestationsalter bei Diagnosestellung (37.SSW) in Kombination mit einem vorhandenen Hydrops in Verbindung bringen. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft

vorhandenen Reife des Neugeborenen und der besseren Überwachungsmöglichkeiten des Neugeborenen ex utero entschieden sich die Geburtshelfer für die Beendigung der Schwangerschaft (siehe Tab. 3).

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung einer Rhythmusstörung und der geburtshilflich-pädiokardiologisch therapeutischen Bemühungen ist das geburtshilfliche und neonatale Outcome. Hierzu zählen neben der Frage nach Lebend- oder Totgeburt und dem Geburtsmodus vor allem der APGAR-Score und der arterielle Nabelschnur-pH-Wert, sowie der eventuelle Aufenthalt auf einer neonatologischen Normal- oder Intensivstation. Diese Qualitätsparameter werden im Folgenden beurteilt (siehe Tab.4-6).

Geburtsmodus (n)	Gesamt (n=4)		VES (n=2)		SVES (n=2)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
spontan	3	75	1	50	2	100
vag. operativ	0	0	0	0	0	0
Prim. Sectio	1	25	1	50	0	0
Sec. Sectio	0	0	0	0	0	0

Tabelle 4: Geburtsmodus bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Formen von Extrasystolen

Extrasystolen (n=4)	Gesamt (n=4)	VES (n=2)	SVES (n=2)
Lebendgeburt (n)	4	2	2
Totgeburt (n)	0	0	0

Tabelle 5: geburtshilfliches Outcome bei Extrasystolen

Alle Kinder in der Gruppe der Extrasystolen konnten lebend geboren werden. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Dysrhythmiegruppen war die vaginale Spontangeburt der häufigste Entbindungsmodus, gefolgt von primärer (geplanter) Sectio.

APGAR-Werte	Gesamt (n=4)		VES (n=2)		SVES (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
1 Minute						
<5	1	33	1	50	0	0
5 – 7	0	0	0	0	0	0
8 - 10	3	75	1	50	2	100
5 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	1	33	1	50	0	0
8 - 10	3	75	1	50	2	100
10 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	0	0	0	0	0	0
8 - 10	4	100	2	100	2	100

Tabelle 6: gruppierte APGAR-Werte der Neugeborenen mit Extrasystolen nach 1, 5 und 10 Minuten

Alle Kinder wiesen einen arteriellen Nabelschnur-pH-Wert von über 7,20 auf. Im APGAR-Score bestätigt sich dieser Trend mit fehlenden 5- und 10-Minuten-APGAR-Werten unter 5 Punkten.

Von den insgesamt 4 lebend geborenen Kindern wurde ein Kind auf eine neonatologische Intensivstation verlegt, da ein Monitoring des Neugeborenen dort besser durchzuführen war. Zwei weitere Kinder waren klinisch vollkommen unauffällig, das vierte zeigte die bereits oben erwähnte schwere Fehlbildungen (Rubinstein-Taybi-Syndrom). Trotzdem konnten diese drei Neugeborenen auf einer normalen Kinderstation betreut werden.

In der postpartalen Kontrolle (EKG und Herzecho) konnte bei dem einem Kind mit ventrikulären Extrasystolen die Diagnose elektrokardiographisch verifiziert werden. Bei dem Kind mit supraventrikulären Extrasystolen wurde zusätzlich der klinische Verdacht auf ein Rubinstein-Taybi-Syndrom gestellt.

Da zum Zeitpunkt der Entlassung keine auffälligen Befunde in den durch die Neonatologen und Kinderkardiologen durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen erhoben werden konnten, war bei keinem der Kinder eine medikamentöse Therapie oder eine Herzfrequenzkontrolle mittels Heimmonitor notwendig. Neben dem kurzfristigen Follow-up unmittelbar nach Geburt erhoben wir auch längerfristige Kontrollergebnisse. Bei zwei von vier Kindern wurden die in dreimonatigen Abständen durchgeführten Kontrolluntersuchungen mit EKG-Befunden dokumentiert.

Es wurden in einem Zeitraum von einem Jahr keine wiederkehrenden cardialen Auffälligkeiten beobachtet.

4.2 Tachykarde Rhythmusstörungen

Im Zeitraum von 1997 bis 2001 wurden 8 Feten mit tachykarden Dysrhythmien diagnostiziert und behandelt. Supraventrikuläre Tachykardien (SVT; n=6; Abb.1.2) fanden sich dabei mit deutlichem zahlenmäßigem Überwiegen. Bei den Fällen mit Vorhofflattern zeigten sich hier im Mittel Vorhoffrequenzen von 410 Schlägen pro Minute sowie Ventrikelfrequenzen von 125 Schlägen pro Minute. Für die SVT lag die Kammerfrequenz im Mittel bei 230 Schlägen pro Minute.

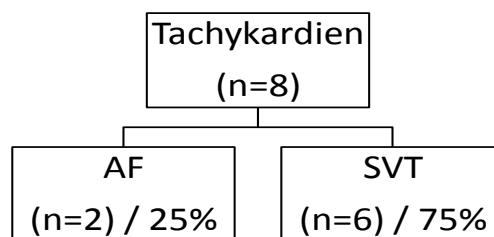


Abb.1: zahlenmäßige Verteilung der Tachykardien

Charakteristika (Tachykardien)	Gesamt (n=8)	SVT (n=6)	AF (n=2)
Mittleres GA bei Diagnosestellung (SSW)	32,9	30,5 ± 5,5	34,7 ± 4,7
Mittleres GA bei Entbindung (SSW)	39,4	38,3 ± 3,7	39,9 ± 2,3
mütterl. Alter bei Diagnose (MW) (J)	30,8	30,3 ± 4,8	32 ± 1,4
Primiparität (%)	3 (37,5)	2 (33)	1 (50)
Feten männl. Geschlechts (%)	n=4 (50)	n=2 (33)	n=2 (100)

Tabelle 7: Patientencharakteristika bei tachykarden Herzrhythmusstörungen

Bei der Betrachtung der Patientencharakteristika zeigt sich bei den Fällen mit SVT im Vergleich zu den Fällen mit AF ein im Durchschnitt höheres Gestationsalter bei Diagnosestellung. Bezüglich des Schwangerschaftsalters bei Entbindung finden sich allenfalls geringe Abweichungen (Tab.7).

Das mütterliche Alter weist für die Gruppen der supraventrikulären Tachykardien sowie des Vorhofflatterns nur geringe Unterschiede auf. Obwohl im Gesamtkollektiv bei der Geschlechterverteilung nahezu Gleichgewicht herrscht, sind männliche Feten in der Gruppe der supraventrikulären Tachykardien anteilmäßig selten.

Ultraschallauffälligkeiten	Gesamt (n=8)		SVT (n=6)		AF (n=2)		P
	n	%	n	%	n	%	
Strukturelle Herzfehler	1	12,5	1	17	0	0	
Hydrops	3	37,5	3	50	0	0	0,35
Pericarderguß	4	50	4	67	0	0	0,21
Cardiale Dekompensation	3	37,5	3	50	0	0	
Trikuspidalinsuffizienz	4	50	4	67	0	0	

Tabelle 8: Ultraschallauffälligkeiten bei Tachykardien (Mehrfachnennungen möglich)

Bei Betrachtung der Ultraschallbefunde zeigen sich Auffälligkeiten in Form von fetalen Herzinsuffizienzzeichen ausschließlich in der Gruppe der supraventrikulären Tachykardien. Bei dem in Tab.8 aufgeführten Herzfehler handelt es sich um eine komplette Lungenvenenfehleitmündung. In der Gruppe des Vorhofflatterns waren keine sonographischen Auffälligkeiten vorhanden.

Behandlung (n)	Gesamt (n=8)		SVT (n=6)		AF (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
Expekt. Vorgehen	0	0	0	0	0	0
Med. Therapie	8	100	6	100	2	100
Entbindung	0	0	0	0	0	0

Tabelle 9: Behandlung der tachykarden Herzrhythmusstörungen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Untergruppen

Nach diagnostizierter supraventrikulärer Tachykardie und Vorhofflattern, welche während der Echokardiographie und der CTG-Aufzeichnungen in über 50% des Untersuchungszeitraumes nachzuweisen waren, wählten wir stets die medikamentöse Therapie. Im Folgenden sollen die eingesetzten Medikamente, ihre Nebenwirkungen und die erreichten Behandlungserfolge ausgewertet werden.

Insgesamt wurden in der Behandlung der tachykarden Herzrhythmusstörungen 7 unterschiedliche Medikamente in wechselnder Reihenfolge, Kombination und Darreichungsform verabreicht. Dazu zählen Betaacetyldigoxin und Methyldigoxin, Sotalol, Verapamil, Metoprolol, Fleccainid und Adenosin.

Der Einsatz der oben genannten Substanzen erfolgte meist im Sinne eines Stufenschemas. Die zuerst eingesetzte Substanz war Digoxin. Hierunter kam es in beiden Fällen mit Vorhofflattern und einem der 6 Fälle von supraventrikulärer Tachykardie zur Rhythmusnormalisierung im Zeitraum von 7 Tagen (37,5%). Zwei weitere Frauen wurden nach 14 Tagen Therapiedauer um den errechneten Geburtstermin entbunden, bevor eine Normalisierung des fetalen Rhythmus medikamentös erreicht werden konnte. In den übrigen drei Fällen waren neben Digoxin trotz schnellem Erreichen der therapeutischen Digoxinspiegel Mehrfachmedikationen in verschiedenen Darreichungsformen erforderlich, bis es zur Normalisierung bzw. in einem Fall zum intrauterinen Versterben des Feten kam. Grund für den Wechsel der Therapie war hierbei teilweise das Auftreten von Nebenwirkungen, größtenteils erfolgte die Umstellung der medikamentösen Therapie jedoch aufgrund eines Nichtansprechens auf das verabreichte Medikament.

Von den drei Fällen, in denen unter Digoxingabe keine Konversion erzielt werden konnte, erhielten 2 Patientinnen Sotalol und eine Schwangere Verapamil, jeweils ohne Therapieerfolge. Es erfolgte daraufhin die Umstellung der Schwangeren ohne Rhythmuskonversion unter Verapamil auf Sotalol und der einen Patientin, die unter Sotalotherapie nicht in den Sinusrhythmus umgesprungen war auf Fleccainid. Die dritte Patientin wurde entbunden. Da es unter Sotalol bzw. Fleccainid nicht zur Rhythmisierung kam, erhielten beide Schwangere erneut Digoxin. Bei fehlender Konversion wurde auf Metoprolol umgestellt, und bei erneutem Ausbleiben des Therapieerfolgs erhielt eine Patientin Fleccainid, worunter es zur Rhythmisierung kam und die andere Patientin erhielt Adenosin intraumbilikal. Nachdem es hierunter wiederum nicht zur Konversion kam, therapierten wir intraumbilikal mit Sotalol, worunter es zur Rhythmusnormalisierung kam. Den zuletzt genannten komplexen Fall haben wir im Folgenden im Sinne einer Kasuistik ausführlich beschrieben.

Im Fall einer 27 jährigen Erstgebärenden, die uns in der 22+0 SSW zur intravenösen Digitalisierung überwiesen wurde, konnten in der fetalen Echokardiographie bei supraventrikulärer Tachykardie Frequenzen von 250 Schlägen pro Minute gesehen werden. Die Patientin erhielt nach Aufnahme bei unauffälligem mütterlichen EKG, Herzecho und K+-Spiegel-Bestimmung im Rahmen einer Schnelldigitalisierung vorerst 0,5 mg Digoxin i.v. und

dann zweimalig im Abstand von 8 Stunden 0,25 mg Digoxin i.v.. In den Folgetagen wurde nach täglicher EKG- und Spiegelkontrolle (Richtwert 1,0-2 ng/ml) zweimal täglich 0,2mg Digoxin oral verabreicht. Der mittlere Digoxinspiegel lag hier bei 1,1ng/ml. Nach einer Woche konnten beim Feten keine Veränderungen der Insuffizienzzeichen sowie der Herzfrequenz erkannt werden. Daraufhin entschieden wir uns für die zusätzliche Gabe von 100mg Fleccainid oral drei Mal täglich. Auch darunter kam es nach einer weiteren Woche zu keiner Besserung, sodass wir Fleccainid wieder absetzten und die Digoxindosis entsprechend anpaßten (2x 0,5mg Digoxin i.v.).

Bei gleichbleibend hoher Frequenz und Zunahme der Hydropszeichen führten wir am 23. Tag eine Cordozentese mit fünfmaliger Gabe von 0,25 mg/kg Adenosin durch. Auch mit Adenosin konnte keine Besserung erzeugt werden, sodass wir uns zur intraumbilikalischen Sotalolinjektion entschieden. Unmittelbar nach dieser Gabe kam es zur Konversion des Rhythmus mit Herzfrequenzverlangsamung. Um eine Konsolidierung zu erreichen, therapierten wir anschließend drei Tage mit 40-80-40 mg und danach mit 60-80-60 mg Sotalol oral weiter. Hierunter stellte sich die Herzfrequenz bei 140 Schlägen pro Minute ein und es kam zur Rückbildung der Hydropszeichen, sodass wir die Patientin 4 Wochen nach Aufnahme entlassen konnten. Es wurden weiterhin wöchentliche Kontrollen durchgeführt, nach drei Wochen konnten keine Hydropszeichen mehr nachgewiesen werden, die Herzfrequenz war im Normbereich. In der 41+1 SSW wurde ein Neugeborenes in gutem Allgemeinzustand geboren.

Das Herzecho bestätigte die normale kardiologische Morphologie und Funktion, das EKG zeigte Sinusrhythmus mit Frequenzen zwischen 70 und 120 Schlägen pro Minute. Das Kind konnte nach einer Woche mit Heimmonitor und weiterer prophylaktischer Sotalolmedikation entlassen werden und zeigte bei weiteren Kontrolluntersuchungen keine kardiologischen Auffälligkeiten mehr. So lässt sich festhalten, dass es in 5 von 8 Fällen insgesamt zu einer Rhythmuskonversion kam.

Die Therapiedauer der gesamten Gruppe von Patienten mit fetalen Tachykardien mit Digoxin betrug im Mittel 24,3 Tage (mit einer Standardabweichung von 13,27) und lag in einem Bereich von 3 bis 43 Tagen. Die mittlere Therapiedauer mit Digoxin war in der Untergruppe der Feten mit supraventrikulären Tachykardien mit einem Mittelwert von 25,5 Tagen um 5 Tage höher als in der Untergruppe der Feten mit Vorhofflattern. Bei den in verschiedenen Kombinationen verwendeten Medikamenten zeigte sich die längste medikamentöse Therapie bei Sotalol mit einem Mittelwert von 48,7 Tagen Dauer (n=3; Range 7 bis 131), gefolgt von einer mittleren Therapiedauer bei Fleccainid (n=2; Range 7 bis 49) von 28 Tagen.

Mit Fleccainid sowie mit Sotalol wurden nur Feten mit supraventrikulären Tachykardien behandelt.

Folgerichtig war aufgrund der deutlich geringeren Erfolgsaussicht in der Gruppe der Feten mit Hydrops die Therapiedauer stets länger.

Therapiedauer in d	Digoxin (n=8) MW ± SD (Range)	Flecainid (n=2) MW ± SD (Range)	Sotalol (n=3) MW ± SD (Range)
Gesamt	24,3 ± 13,3 (3-43)	28±29,7 (7-49)	48,7± 71,0 (7-131)
SVT (n=6)	25,5 ± 10,8 (3-43)	28± 29,7 (7-49)	48,7± 71,0 (7-131)
AF (n=2)	20,5 ± 24,8 (8-33)	0	0

Tabelle 11: Mittlere Therapiedauer der drei am häufigsten verwendeten Medikamente während der Kombinationstherapie im Gesamtkollektiv und unterteilt in die einzelnen Arrhythmieformen

Ansprechen auf medikamentöse Therapie	Therapie 1 mit Digoxin i.v.	Therapie 1 mit Digoxin p.o.	angesprochen
Feten mit Hydrops (n=3)	n=2	n=1	n=0
SVT (n=3)	n=2	n=1	n=0
AF (n=0)	n=0	n=0	n=0
Feten ohne Hydrops (n=5)	n=3	n=2	n=3
SVT (n=3)	n=2	n=1	n=1
AF (n=2)	n=1	n=1	n=2

Tabelle 12: Ansprechen der medikamentösen Therapie bei Feten mit und ohne Hydrops

Neben dem Ansprechen des Medikaments beim Kind interessierte uns im Weiteren auch das Nebenwirkungsspektrum bei der Mutter. Hierbei trat nur bei einer Schwangeren das Vollbild einer Digitalisintoxikation mit EKG-Auffälligkeiten, Gelbsehen und Hypotonie auf. EKG-Veränderungen (ST-Senkungen) traten unter Digoxin in 3 weiteren Fällen und unter Sotalol und Verapamil in Einzelfällen auf.

Mütterl. NW unter Therapie	n	%
Digoxin (n=8)		
EKG-Auffälligkeiten	4	50
Gelbsehen	1	12,5
Blutdruckabfälle	1	12,5
Verapamil (n=1)		
EKG-Auffälligkeiten	1	100
Herzrhythmusstörungen	0	0
Blutdruckabfälle	0	0
Sotalol (n=3)		
EKG-Auffälligkeiten	2	66,7
Herzrhythmusstörungen	0	0
Blutdruckabfälle	0	0
Flecainid (n=1)		
EKG-Auffälligkeiten	0	0
Herzrhythmusstörungen	0	0
Blutdruckabfälle	0	0

Tabelle 13: Mütterliche Nebenwirkungen bei tachykarden Rhythmusstörungen nach medikamentöser Therapie

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Rhythmusstörungen und der geburtshilflich-pädiokardiologischen therapeutischen Bemühungen ist das geburtshilfliche und neonatale Outcome. Hierzu zählen neben der Frage nach Lebend- und Totgeburt und dem Geburtsmodus vor allem der APGAR-Score und der arterielle Nabelschnur-pH-Wert, sowie der eventuelle Aufenthalt auf einer neonatologischen Normal- oder Intensivstation. Diese Qualitätsparameter werden im Folgenden beurteilt.

Geburtsmodus	Gesamt (n=8)	SVT (n=6)	AF (n=2)	P
spontan	4	3	1	0,79
vag. operativ	1	1	0	
Prim. Sectio	2	2	0	
Sec. Sectio	1	0	1	

Tabelle 14: Geburtsmodus bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Formen von tachykarden Herzrhythmusstörungen

Tachykardien (n=8)	Gesamt (n=8)	SVT (n=6)	AF (n=2)
Lebendgeburt (n)	7	5	2
Totgeburt (n)	1	1	0

Tabelle 15: geburtshilfliches Outcome bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Untergruppen der tachykarden Rhythmusstörungen

7 von 8 Kinder aus der Gruppe der Tachykardien und somit der weitaus größte Teil der Kinder konnte lebend geboren werden. Das eine Kind, welches tot zur Welt kam, wies bereits beim Aufnahmeultraschall schwerwiegende Herzinsuffizienzzeichen sowie einen massiven Hydrops auf. Es wurde sofort mit einer medikamentösen Therapie begonnen, die 7 Tage lang bis zur Totgeburt fortgeführt wurde.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Dysrhythmiegruppen war die vaginale Spontangeburt der häufigste Entbindungsmodus, gefolgt von primärer (geplanter) Sectio.

Alle lebend geborenen Kinder wiesen einen arteriellen Nabelschnur-pH-Wert von über 7,20 auf, womit sich der Verdacht auf eine mögliche intrapartale Hypoxie weitestgehend ausräumen läßt. Im APGAR-Score bestätigt sich dieser Trend mit fehlenden 5 und 10 Minuten-APGAR-Werten von unter 5 Punkten (siehe auch Tab. 16).

APGAR-Werte	Gesamt (n=7)		SVT (n=5)		AF (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
1 Minute						
<5	0	0	0	0	0	0
5 – 7	0	0	0	0	0	0
8 - 10	7	100	5	100	2	100
5 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	0	0	0	0	0	0
8 - 10	7	100	5	100	0	100
10 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	0	0	0	0	0	0
8 - 10	7	100	5	100	2	100

Tabelle 16: APGAR-Werte nach 1, 5 und 10 Minuten bei tachykarden Herzrhythmusstörungen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Arrhythmieformen

Von den insgesamt 7 lebend geborenen Kindern wurden 6 auf eine neonatologische Intensivstation verlegt, das 7. Kind war klinisch vollkommen unauffällig und konnte auf der normalen Kinderstation betreut werden.

In der postpartalen Kontrolle (EKG und Herzecho) bestand die intrauterin aufgefallene Rhythmusstörung bei zwei Kindern weiterhin. Im ersten Fall handelte es sich direkt postpartal um eine SVT mit 210 Schlägen pro Minute, im zweiten Fall konnte ein Vorhofflattern mit Frequenzen von bis zu 400 pro Minute beobachtet werden. Beide Rhythmusstörungen konvertierten im weiteren Verlauf unter postpartaler medikamentöser Therapie in Sinusrhythmus.

Neben dem kurzfristigen Follow-up unmittelbar nach Geburt erhoben wir auch längerfristige Kontrollergebnisse. Bei der Entlassung aus der Klinik erhielten sechs Kinder einen

Heimmonitor für 1 Jahr in Kombination mit einer medikamentösen Therapie. Vier Kinder erhielten Digoxin als orale Therapie und zwei Kinder erhielten Sotalol für die Dauer von 6 Monaten bis zu einem Jahr.

Nur in der Hälfte der Fälle konnten wir Informationen über die weiteren Follow-up Untersuchungen gewinnen. In der Mehrzahl der Fälle (60%) wurden hier in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren keine neuen Auffälligkeiten gesehen, die Kinder blieben normofrequent und gediehen gut.

Kardiologisches Follow-up	Gesamt (n=7)		SVT (n=5)		AF (n=2)	
	n	%	n	%	n	%
Direkt postpartale Kontrolle						
EKG-Auffälligkeiten	3	43	2	40	1	50
UKG-Auffälligkeiten	1	14	1	20	0	0
Entlassung mit Heimmonitor	6	86	4	80	2	100
Medikamentöse Therapie						
Lenoxin liq.	4	57	2	40	2	100
Sotalex	2	29	2	40	0	0
Kontrollvorstellung						
Daten vorhanden	5	71	3	60	1	50
Untersuchung unauffällig	3	43	2	66	1	100

Tabelle 17: Kinderkardiologisches Follow-up mit Angaben über EKG- und UKG-Auffälligkeiten und die weitere medikamentöse Therapie

4.3 Bradykarde Rhythmusstörungen

Im Zeitraum von 1997 bis 2001 wurden insgesamt 5 Feten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen als behandlungsbedürftig diagnostiziert und behandelt. Es fanden sich 2 Formen von Bradykardien mit deutlichem zahlenmäßigem Überwiegen vom AV-Block 3.Grades (n=4). In dieser Gruppe zeigten sich für die Feten mit AV-Block Grad 3 mittlere Frequenzen von 132 Schlägen pro Minute im Vorhof und 60 Schlägen pro Minute im Ventrikel.

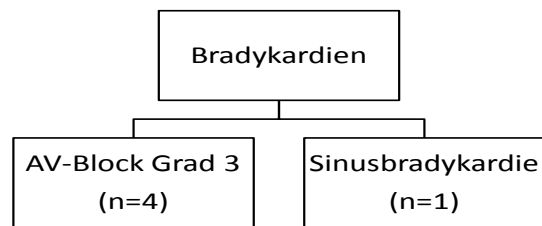


Abb.2: zahlenmäßige Verteilung der Bradykardien

Charakteristika (Bradykardien)	Gesamt (n=5)	AV-Block III° (n=4)	SBr (n=1)
Mittleres GA bei Diagnosestellung (SSW)	33	26,9 ± 5,0	36
Mittleres GA bei Entbindung (SSW)	38	36,2 ± 4,9	39
Mittleres mütterl. Alter bei Diagnose (J)	28,5	29,5 ± 1,9	20
Primiparität (%)	3 (60)	2 (50)	1 (100)
Feten männl. Geschlechts (%)	4 (80)	3 (75)	1 (100)

Tabelle 18: Patientencharakteristika bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Bradykardieformen

Bei Betrachtung der Patientencharakteristika fällt ein niedrigeres Gestationsalter bei Diagnosestellung in der Gruppe der Feten mit AV-Block 3.Grades auf.

Bezüglich des Schwangerschaftsalters bei Entbindung finden sich klinisch kaum relevante Unterschiede.

Die Geschlechterverteilung zeigt für die Gruppe der Bradykardien ein deutliches Überwiegen an männlichen Feten mit 4 von 5 Feten in der gesamten Gruppe, sowie mit 3 von 4 Feten in der Untergruppe des AV-Block III°. Das niedrige mütterliche Alter in der Gruppe der Sinusbradykardie ist auf Grund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig.

Ultraschallauffälligkeiten (%)	Gesamt (n=5)		AV-Block III° (n=4)		SBr (n=1)	
	n	%	n	%	n	%
Strukturelle Herzfehler	3	60	2	50	1	100
Hydrops	0	0	0	0	0	0
Pericarderguß	3	60	3	75	0	0
Kardiale Dekompensation	2	40	2	50	0	0
Trikuspidalinsuffizienz	2	40	2	50	0	0

Tabelle 19: Ultraschallauffälligkeiten bei Bradykardien bezogen auf das Gesamtkollektiv und die einzelnen Bradykardieformen (Mehrfachnennungen möglich)

Bei Betrachtung der Ultraschallbefunde zeigen sich Auffälligkeiten mit deutlichem Überwiegen in der Gruppe der Feten mit AV-Block 3.Grades. Bei den beschriebenen Auffälligkeiten handelt es sich vorwiegend um strukturelle Herzfehler (TGA, Fallot-Tetralogie und Septumdefekt jeweils ein Fall) sowie Perikardergüsse. Ein Hydrops konnte in keinem der Fälle diagnostiziert werden.

Behandlung (n)	Gesamt (n=5)		AV-Block III° (n=4)		SBr (n=1)	
	n	%	n	%	n	%
Expekt. Vorgehen	1	20	1	25	0	0
Med. Therapie	2	40	2	50	0	0
Entbindung	2	40	1	25	1	100

Tabelle 20: verschiedene Behandlungsoptionen bei bradykarden Herzrhythmusstörungen

Eine der Hauptfragestellungen betrifft die Art der gewählten Therapie und im weiteren Verlauf den Erfolg des eingeschlagenen Behandlungsweges. Hierbei wählten wir bezogen auf die gesamte Gruppe die drei Therapieoptionen zu nahezu gleichen Teilen. Der Fall der sofortigen Entbindung in der Gruppe der Sinusbradykardien lässt sich hierbei entscheidend mit dem späten Gestationsalter bei Diagnosestellung (37.SSW), der damit verbundenen fortgeschrittenen Reife des Feten und den besseren postpartalen Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten erklären.

Im Folgenden sollen das eingesetzte Medikament, seine Nebenwirkungen und die erreichten Therapieerfolge unter Medikamentengabe ausgewertet werden.

Die Behandlung der Bradykardien erfolgte nach Diagnosestellung bis zur Entbindung ausschließlich mit Dexamethason. Hierunter kam es in beiden Fällen mit AV-Block 3.Grades, welche medikamentös versorgt wurden, nicht zu einer Rhythmusnormalisierung, in einem der Fälle kam es trotz medikamentöser Therapie zu einem intrauterinen Fruchttod. In allen hier aufgeführten Fällen konnten bei den Müttern keine anti SS-A- Antikörper etc. nachgewiesen werden.

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung einer Rhythmusstörung und der gynäkologisch-pädiokardiologischen therapeutischen Bemühungen ist das geburtshilfliche und neonatale Outcome. Hierbei zählen neben der Frage nach Lebend- oder Totgeburt und dem Geburtsmodus vor allem der APGAR und der arterielle Nabel-pH-Wert, sowie der eventuelle Aufenthalt auf einer neonatologischen Normal- oder Intensivstation. Diese Qualitätsparameter werden im Folgenden beurteilt.

Bradykardien	Gesamt (n=5)		AV-Block III° (n=4)		SBr (n=1)	
	n	%	n	%	n	%
Lebendgeburt (n)	4	80	3	75	1	100
Totgeburt (n)	1	20	1	25	0	0

Tabelle 21: Rate an Tot- oder Lebendgeburten in den einzelnen Gruppen von bradykarden Rhythmusstörungen

Der weitaus größte Teil der Kinder konnte lebend geboren werden. Das eine Kind, welches tot auf die Welt kam, wies bereits im Aufnahmeultraschall pränatal schwerwiegende Herzinsuffizienzzeichen auf.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Dysrhythmiegruppen war die vaginale Spontangeburt der häufigste Entbindungsmodus, gefolgt von der primären (geplanten) Sectio.

Geburtsmodus (n)	Gesamt (n=5)		AV-Block III° (n=4)		SBr (n=1)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
spontan	2	40	2	50	0	0
vag. operativ	0	0	0	0	0	0
Prim. Sectio	2	40	1	25	1	100
Sec. Sectio	1	20	1	25	0	0

Tabelle 22: Geburtsmodus in den einzelnen Gruppen von bradykarden Dysrhythmien sowie im Gesamtkollektiv

Auch in der Gruppe der bradykarden Rhythmusstörungen wiesen alle Kinder einen arteriellen Nabelschnur-pH-Wert von über 7,20 auf. Bezogen auf den APGAR-Score bestätigt sich dieser Trend mit fehlenden APGAR-Werten von unter 5 Punkten (siehe Tab.23).

APGAR-Werte	Gesamt (n=4)		AV-Block III° (n=3)		SBr (n=1)	
	n	%	n	%	n	%
1 Minute						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	2	50	2	67	0	0
8 - 10	2	50	1	33	1	100
5 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	2	50	2	67	0	0
8 - 10	2	50	1	33	1	100
10 Minuten						
<5	0	0	0	0	0	0
5 - 7	1	25	1	33	0	0
8 - 10	3	75	2	67	1	100

Tabelle 23: APGAR-Werte bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie die einzelnen Bradykardieformen nach 1, 5 und 10 Minuten

Von den insgesamt vier lebend geborenen Kindern wurden drei auf eine neonatologische Intensivstation verlegt. Das vierte Kind wurde auf eine Normalstation verlegt.

In der postpartalen Kontrolle (EKG und Herzecho) konnte bei drei Kindern die Diagnose elektrokardiographisch verifiziert werden. Bei einem Neugeborenen, bei dem in der Pränataldiagnostik der Verdacht auf eine Fallot-Tetralogie bestand, zeigte sich im Kontrollecho ein mittelgroßer VSD, eine im pränatalen Ultraschall vermutete Transposition der großen Gefäße (TGA) konnte jetzt ausgeschlossen werden. Ein zweiter Fall zeigte ein common atrium mit AVSD und gemeinsamer AV-Klappe, im dritten Fall zeigte sich eine Spiegelbilddextrocardie mit rechtem Aortenbogen und rechts paravertebral liegender Aorta und großem AVSD.

Neben dem kurzfristigen Follow-up unmittelbar nach Entbindung erhoben wir auch längerfristige Kontrollergebnisse. Bei der Entlassung aus der Klinik musste keines der Kinder mit einem Heimmonitor versorgt werden. Eines der Kinder wurde während des postpartalen Klinikaufenthaltes aufgrund eines bestehenden Perikardergusses für sechs Tage mit Hydrokortison behandelt, nach Entlassung war keine weitere medikamentöse Therapie notwendig. Bei etwa 75% der Fälle konnten wir Informationen über die weiteren Follow-up Untersuchungen gewinnen. Bei einem Kind wurde bei den Kontrollen innerhalb der nächsten zwei Jahre regelmäßig ein AV-Block 1. bis 2. Grades gesehen. Einem Kind wurde vier Monate nach Entbindung ein Herzschrittmacher implantiert. Das Kind mit dem common atrium und dem AVSD verstarb 10 Tage nach Entbindung, ein weiteres 5 Monate nach Geburt aufgrund eines Herzvitiums mit Aortenektasie.

Kardiologisches Follow-up	Gesamt (n=4)		AV-Block III° (n=3)		SBr (n=1)		P
	n	%	n	%	n	%	
Direkt postpartale Kontrolle							
EKG-Auffälligkeiten	3	80	2	33	1	100	0,75
UKG-Auffälligkeiten	4	100	3	100	1	100	
Entlassung mit Heimmonitor	0	0	0	0	0	0	
Medikamentöse Therapie (pp)							
Hydrokortison	1	20	1	33	0	0	
Kontrollvorstellung Schwabing							
Daten vorhanden	2	60	1	33	1	100	
Untersuchung unauffällig	0	0	0	0	0	0	

Tabelle 24: Kardiologische Follow-up Untersuchungen der Kinder mit bradykarden Rhythmusstörungen

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Betrachtungen

Fetale Herzrhythmusstörungen stellen innerhalb eines pränatalmedizinischen Zentrums mit kinder-kardiologischem Schwerpunkt einen nicht seltenen Überweisungs- bzw. Einweisungsgrund zur fetalen Echokardiographie dar. Jedoch zeigt nur ein geringer Anteil dieser überwiesenen Feten eine dauerhafte Arrhythmie, bei dem Hauptanteil der überwiesenen Schwangeren zeigt der Fet nur eine einmalig bzw. kurzfristig auftretende Arrhythmie. Diese kurzzeitig auftretenden Formen sind nicht behandlungs-, allenfalls kontrollbedürftig. In unserem Kollektiv handelt es sich bei den behandlungsbedürftigen Arrhythmieformen um einen Anteil von etwa 5% der insgesamt aufgefallenen. Hierin stimmen wir mit anderen Arbeitsgruppen [53, 62] überein, die angeben, dass der Anteil an dauerhaften Arrhythmien bei unter 10% der überwiesenen Patienten liegt. Andere Arbeitsgruppen geben an [84], dass Herzrhythmusstörungen in einem Prozent aller Feten diagnostiziert werden. Kleinman und Nehgme [53] sowie Eronen et al 1997 [31] geben an, dass in der Hälfte der Fälle mit extern diagnostizierter Rhythmusstörungen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in einem kinder-kardiologischen Schwerpunktzentrum ein Sinusrhythmus beim Feten bestand.

Obwohl der Anteil der dauerhaft bestehenden Rhythmusirregularitäten also relativ gering ist, können diese zum einen von klinischer Bedeutung für die Prognose des Feten werden, weil sie mit schweren Beeinträchtigungen der Entwicklung, Wachstumsretardierung und sogar dem intrauterinen Fruchttod verbunden sein können [4]. Zum anderen ist die erste klinische Diagnose einer solchen Auffälligkeit häufig mit sehr großer Sorge für die werdenden Eltern verbunden und führt oft zu einer überproportionalen weiteren Diagnostik und psychologischen Betreuung von Mutter und Kind [53]. Daraus ergibt sich ein dritter Aspekt, der in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnt, dass nämlich durch die Betreuung solcher Risikoschwangerschaften und bei postpartalem Fortbestehen der Rhythmusstörungen durch eine notwendige postpartal weiterzuführende Betreuung der erkrankten Kinder enorme Kosten entstehen können [4].

Grundsätzlich werden fetale Dysrhythmien unterteilt in Extrasystolen, bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen [4, 75, 53, 44, 84]. Wenngleich die Rate an isolierten Extrasystolen mit 88% von erstmalig diagnostizierten Rhythmusstörungen angegeben wird [75, 53] lassen sich Inzidenzen für die anderen Herzrhythmusstörungen kaum oder nur sehr spärlich in der Literatur finden. Dies mag möglicherweise mit dem insgesamt seltenen Auftreten von fetalen Rhythmusstörungen und der fehlenden zentralen Dokumentation in einem einheitlichen Register für Europa (oder die ganze Welt) zusammenhängen. Es lässt sich jedoch feststellen, dass die Gruppe der Extrasystolen die häufigste und zugleich meist auch von geringster klinischer Bedeutung ist. Extrasystolen lassen sich meistens auf abnorm einfallende Vorhofkontraktionen, in sehr seltenen Fällen auch ventrikuläre Extrasystolen zurückführen. Im Falle der Vorhofextrasystole kann es bei schneller Überleitung zum

Ventrikel zu Tachykardien kommen oder bei geblockter Überleitung während der Refraktärphase des Ventrikels zum „missing-beat“ mit dem klinischen Eindruck der Bradyarrhythmie kommen [4, 53, 11]. Obwohl die Extrasystolen die zahlenmäßig häufigste fetale Dysrhythmie darstellen, erscheinen sie im Patientengut einer pränatal-diagnostischen und fetokardiologischen Spezialeinrichtung insgesamt selten (in unserem Kollektiv nur in vier Fällen). Das liegt nicht zuletzt daran, dass sich diese Auffälligkeit meistens spontan auflöst und ohne Konsequenz für den Feten bleibt. Aufgrund der Unterschiede in der Diagnostik, Therapie und Prognose von tachykarden und bradykarden Rhythmusstörungen, sollen diese beiden Gruppen im Folgenden getrennt voneinander diskutiert werden. Dabei beginnen wir zunächst mit der Diskussion unserer Ergebnisse bei tachykarden Herzrhythmusstörungen und fahren dann mit den Bradykardien fort.

Die von uns untersuchten Fälle wurden in der fetalen Echokardiographie diagnostiziert und überwacht. Der bei Erstkontakt verwendete Algorithmus entspricht den allgemeinen internationalen Standards [98]. Dabei verwendeten wir zu diesem Zeitpunkt diagnostisch B-Mode, M-Mode und Doppler-Ultrasound. Inzwischen sind neue Diagnostikmittel hinzugekommen, wie die Magnetocardiographie [1] und die fetale Herzdarstellung mittels Magnetresonanztomographie [70]. Diese können aber nur als Ergänzung verstanden werden, da die seit Jahren bekannten Vorteile der Sonographie, wie fehlenden Strahlenbelastung, ubiquitäre Verfügbarkeit, gute Reproduzierbarkeit, hohe Sensitivität bei relativ guter Spezifität und niedrigere Kosten von den anderen Verfahren nicht erreicht werden können.

5.2. Extrasystolen

Als Arrhythmien werden Rhythmusstörungen bezeichnet, die sich in Unregelmäßigkeiten des fetalen Herzschlags äußern. Im Gegensatz zu anderen Herzrhythmusstörungen ist jedoch die mittlere Herzfrequenz meist normal oder nahezu normal. Solche Herzschläge können sich als supraventrikuläre bzw. ventrikuläre Extrasystolen, missed beats oder Bradykardien mit einer Frequenz von 70 – 100 Schlägen pro Minute äußern [4]. Pathophysiologischer Hintergrund ist zumeist eine vorzeitige Vorhofkontraktion, die zwar an den Ventrikel weitergeleitet wird, dort aber beim Eintreffen in der frühen Diastole zur Entstehung eines „missing beats“ führt. Wenn nun mehrere solcher ausbleibenden Schläge hintereinander auftreten, dann kommt es zur deutlichen Verlangsamung der Ventrikelkontraktionsrate. Extrasystolen treten nach Southall et al [86] bei 1,7% aller Feten zwischen der 36. und 41.SSW in unausgewählten Kollektiven auf.

In unserem retrospektiven Fallkollektiv erhoben wir vier Fälle, die im Rahmen einer Routine-CTG-Kontrolle am Ende der Schwangerschaft beim niedergelassenen Frauenarzt aufgefallen und zur weiteren Diagnostik zu uns überwiesen worden waren. Das deckt sich mit den Angaben anderer Autoren, die solche Auffälligkeiten in den allermeisten Fällen im dritten Trimester diagnostizierten [75].

Weder vorzeitige Vorhof- noch Ventrikelkontraktionen sind Zeichen von fetalem Distress und zwingen den Geburtshelfer deshalb praktisch nie zur sofortigen Entbindung, da die Prognose der Extrasystolen zumeist gut ist [4, 11, 76]. Einige Feten weisen bei Erstdiagnose ektope Vorhofkontraktionen auf und entwickeln im weiteren Verlauf eine dauerhafte Tachykardie. Die Inzidenz solcher Fälle liegt bei 2% [4, 78] bei Feten mit normaler Ventrikelfrequenz und höher bei Feten mit geblockten ektope Vorhofkontraktionen und nachfolgender Bradykardie. Bei unseren Patienten waren die kinder-kardiologischen pränatal-diagnostischen und postpartalen Kontrollen unauffällig und ließen in keinem Fall eine Tachykardie erkennen.

Die Detektion und weitere Abklärung der Extrasystolen, vor allem aber die Unterscheidung vom AV-Block 3.Grades sollte mittels M-Mode und Doppler erfolgen [75, 52]. Zusätzlich müssen bei allen betroffenen Feten strukturelle Herzfehler oder –defekte mittels fetaler Echokardiographie ausgeschlossen werden, da vorzeitige Vorhofkontraktionen z.B. im Falle von myokardialen Erkrankungen oder angeborenen Herzfehlern nicht oder nur schlecht toleriert werden [4]. Bei Simpson et al [78] fanden sich bei 2 von 194 Feten und bei Boldt et al 2003 in 17 von 200 Fällen mit Extrasystolen strukturelle Auffälligkeiten am Herzen. In unserem Kollektiv fand sich bei niedrigerer Fallzahl kein Herzfehler.

Bezüglich des Managements solcher Rhythmusstörungen existieren unterschiedliche Regime [4, 52, 77], die entweder eine regelmäßige Follow-up-Kontrolle empfehlen oder nicht. Wie auch die Kollegen des Guy's Hospital in London [52], empfehlen wir Kontrollen der Herzfrequenz innerhalb von zweiwöchigen Intervallen, um eine Tachykardie auszuschließen. Dabei kommt neben dem CTG auch immer der Doppler zu Einsatz. Natürlich muss bei Erstvorstellung aber auch im Falle einer neu auftretenden fetalen Tachykardie eine fetale

Echokardiographie erfolgen und man sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung ziehen. Im Falle eines Feten mit ventrikulären Extrasystolen und Hydrops fetalis entschieden wir uns aufgrund der Gefahr für den Feten durch den bestehenden Hydrops und bei fortgeschrittenem Gestationsalters (> 37+0 SSW) zur sofortigen Entbindung, um das Kind, bei dem auch postpartal die pränatal gestellte Diagnose bestätigt wurde, eine bessere Überwachung zu ermöglichen.

Bezüglich der Prognose solcher Extrasystolen lässt sich konstatieren, dass diese in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gut ist. Alle Kinder in unserem Kollektiv konnten lebend geboren werden mit guten APGAR- und pH-Werten, zeigten keine größeren Auffälligkeiten und wurden in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Dies deckt sich mit den Angaben der anderen Autoren [78, 79].

Im Gegensatz zu der Arbeitsgruppe um Simpson [82], die nur in Fällen von bis zur Geburt bestehenden Extrasystolen eine kardiologische Kontrolle nach Geburt anschließt, wird diese in unserer Einrichtung grundsätzlich angeboten. Natürlich entstehen durch diese regelhaft angebotene Kontrolle höhere Kosten, aus forensischer und psychologischer Sicht (Beruhigung der Eltern) erscheint uns dieses Vorgehen sinnvoll und angemessen.

5.3. Tachykarde Rhythmusstörungen

Supraventrikuläre Tachykardien sind beim Feten auftretende Herzrhythmusstörungen, die von großer klinischer Bedeutung sind. Es gibt eine Vielfalt von zugrunde liegenden elektrophysiologischen Mechanismen, die zu supraventrikulären Tachykardien führen können. In den meisten Fällen entstehen sie jedoch aufgrund eines Reentry-Mechanismus, bei dem es zu einer kreisförmigen Bewegung der Erregung zwischen Vorhof und Ventrikel kommt. Zur Reizweiterleitung dient hier in einer Richtung der AV-Knoten, in der anderen Richtung eine akzessorische Bahn. Aufgrund dieser kreisförmigen Reizleitung werden abwechselnd Vorhof und Ventrikel mit einer höheren Frequenz als der des Sinusknotens stimuliert. Somit folgt nach jeder Vorhofkontraktion eine Kammerkontraktion. Die charakteristische Herzfrequenz bei einem Feten mit supraventrikulären Tachykardien liegt in der Regel zwischen 240 und 260 Schlägen pro Minute. Eine andere Möglichkeit für die Entstehung einer supraventrikulären Tachykardie ist z.B. ein ektopter Fokus im Vorhof. Er kommt allerdings sehr selten vor und ist schwierig zu kontrollieren [4].

Das typische Vorhofflattern entsteht aufgrund eines Reentrymechanismus mit anatomisch klar definiertem Makroreentrykreis im rechten Vorhof. Der AV-Knoten ist typischerweise nicht Teil dieses Reizleitungskreises. Er ist lediglich in der Lage, den elektrischen Reiz aus dem Vorhof mit Verlangsamung oder einem variablen AV-Block auf den Ventrikel weiter zu leiten. Die Vorhoffrequenz bei fetalem Vorhofflattern liegt typischerweise bei bis zu 500 Schlägen pro Minute, bei Neugeborenen sinkt sie auf 300-400 Schläge pro Minute.

Vorhofflattern ist eine Herzrhythmusstörung, die vorwiegend bei älteren Patienten mit einer progressiven Herzmuskeldilatation einhergeht. Der Grund für das Auftreten von Vorhofflattern bei Feten könnte möglicherweise auch eine Vorhofdilatation sein, wie sie z.B. nach Auftreten einer Mitralinsuffizienz und begleitender Regurgitation auftritt. Daneben gibt es die Assoziation zu mütterlichen Gestosen, wie Gestationsdiabetes oder Schwangerschaftscholestase [3].

Beim Feten tritt Vorhofflimmern noch seltener auf als Vorhofflattern. Diese Arrhythmie resultiert aus einer sehr schnellen und unkontrollierten elektrischen Stimulation des Vorhofmuskels, die zu einer unkoordinierten schnellen Bewegung führt. Diese atrioventrikuläre Weiterleitung wird jedoch am AV-Knoten blockiert. Aufgrund dessen kommt es zu variablen Ventrikelfrequenzen mit irregulärem Rhythmus [53].

Unser Kollektiv umfasst 17 Fälle, von denen 8 Feten eine tachykarde Rhythmusstörung aufwiesen. Wenngleich von der Gesamtzahl deutlich niedriger, so lässt sich die Häufigkeit von supraventrikulären Tachykardien und Vorhofflattern mit den Angaben anderer Autoren vergleichen [37, 92, 39, 41, 80, 56]. Die von anderen Arbeitsgruppen angegebenen Inzidenzen von ventrikulärer Tachykardie von bis zu 4% ihrer ausgewerteten tachykarden Rhythmusstörungen (51 Fälle gesamt) [92] lassen sich in unserem Kollektiv nicht darstellen. Der Grund für das Fehlen von ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern in unserem Kollektiv liegt nicht zuletzt an der relativen Rarität dieser Rhythmusstörungen [4, 99].

In Analogie zu zahlreichen anderen Autoren, die sich mit tachykarden Rhythmusstörungen befasst haben, wurde in unserem Patientengut ein Vorhofflattern zu einem deutlich späteren Zeitpunkt der bestehenden Schwangerschaft diagnostiziert [92, 80, 56, 54]. Das mediane Gestationsalter (31,7 SSW) bei Diagnosestellung in unserem Kollektiv deckt sich dabei mit den Angaben anderer Veröffentlichungen [66, 100, 7]. Das niedrigere Gestationsalter bei Diagnose, wie von den Arbeitsgruppen um Jaeggi 1998 [48] und Krapp 2002 [56] angegeben, lässt sich möglicherweise aus Unterschieden in der Struktur der Schwangerenbetreuung in Kanada und Deutschland bzw. aus einer früheren Zentrumsanbindung in Norddeutschland als im süddeutschen Raum erklären.

Bezüglich des mittleren Gestationsalters zur Entbindung lassen sich nur spärlich Angaben in der Literatur finden, soweit vorhanden lässt sich jedoch auch bei anderen Arbeitsgruppen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle eine Entbindung jenseits der Frühgeburtlichkeit beobachten [79, 54, 21].

Ein Vergleich des mittleren mütterlichen Alters und der Parität bei unseren Schwangeren lässt sich nur mit der Arbeitsgruppe um Cuneo und Strasburger [21] stellen. Hierbei fällt auf, dass sowohl das mittlere mütterliche Alter als auch die Parität in den beiden Gruppen deutlich über dem der amerikanischen Arbeitsgruppen liegt. Das lässt sich aus unseren Sicht am ehesten mit der Sozialstruktur und Familienpolitik der beiden Länder erklären. Demgegenüber ist die Rate an Nulliparae mit im Mittel 38% deutlich niedriger als bei Cuneo und Strasburger [21] (50-78%). Ob sich dieser Trend einer Verschlechterung der Prognose bei Abnahme des mütterlichen Alters und hoher Rate an Nulliparität bestätigen lässt, kann von uns auf Grund der niedrigen Fallzahlen nicht eindeutig beantwortet werden.

Bei der Betrachtung von sonographischen Auffälligkeiten beim Feten handelt es sich bei dem Einzelfall einer Lungenvenenfehleitmündung eher um einen Zufallsbefund, der aber keine Auswirkungen auf Herzrhythmus oder Haemodynamik im Sinne einer Herzinsuffizienz haben dürfte. Trotzdem sei an dieser Stelle erneut darauf verwiesen, dass von anderen Autoren in größeren Kollektiven eine Inzidenz an Strukturellen Herzmalformationen von 1-5% angegeben wird [37, 92, 81, 42].

Die in unserem Patientengut auftretende Rate an Feten mit dem Vollbild eines Hydrops fetalis entspricht mit 37,5% den Angaben anderer Autoren [92, 40, 55]. Die in der Metaanalyse von Krapp et al 2003 angegebene Rate von 38,6% von Hydrops fetalis bei Vorhofflattern kann von uns nicht bestätigt werden, es muss an dieser Stelle auf die niedrige Fallzahl von n=2 hingewiesen werden, die möglicherweise einen Erklärungsansatz liefert.

Bei den Betrachtungen zur Therapie der tachykarden Dysrhythmien ist grundsätzlich zwischen drei Therapieoptionen zu unterscheiden [4, 82, 75]:

1. abwartendes Vorgehen
2. sofortige Entbindung
3. medikamentöse Therapie

Im Gegensatz zu anderen Autoren [84, 79, 50] können wir in unserem Kollektiv keine Fälle überblicken, bei denen ein expektatives Vorgehen möglich war. Dies liegt möglicherweise daran, dass wir in Übereinstimmung mit den Arbeitsgruppen um Boldt et al 2003 [11], Oudijk

et al 2000 [67] und Sonesson et al 1998 [85] in unsere Auswertung nur Fälle einbezogen haben, in denen eine manifeste Herzrhythmusstörung bereits diagnostiziert worden war, d.h. die Herzrhythmusstörung über einen längeren Zeitraum und mit über 200 Schlägen pro Minute beobachtet werden konnte, während bei den anderen Arbeitsgruppen Kollektive ausgewertet wurden, in den einmalig aufgetretene Rhythmusstörungen einbezogen wurden. Andere Autoren empfehlen das expektative Vorgehen nur in Terminnähe [4]. Die Rate an Spontankonversionen, die in der Literatur angegeben wird, reicht von 3,9% bis 89% [84, 79, 42, 83]. Die den jeweiligen Inzidenzen zugrunde liegenden Kollektive unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich und machen einen Vergleich sehr schwer. So untersuchten Simpson und Kollegen nicht kardial kompromittierte Feten mit nicht dauerhaft bestehender Tachykardie und konnten mit regelmäßiger Ultraschallkontrolle eine spontane Rhythmuskonversion in 8 von 9 Fällen beobachten. Im Vergleich dazu fanden sich in unserem Kollektiv dauerhaft bestehende Tachykardien mit nachfolgenden Insuffizienzzeichen der Feten. In solchen Fällen ist eine expektative Therapie nicht vertretbar.

In der Gruppe der medikamentösen Therapie ist grundsätzlich zwischen der indirekten transplazentaren Therapie und der direkten Therapie zu unterscheiden. Bei der deutlich häufiger angewandten indirekten Therapie erhält die Mutter das Antiarrhythmikum auf oralem oder intravenösem Wege, während bei der direkten Therapie die Verabreichung in die Umbilikalvene oder intraperitoneal erfolgt. Im Falle einer Injektion in die Umbilikalvene gelangt es dann transplazentar zum Feten und kann dort seine Wirkung entfalten [4]. Die in unserem Kollektiv für die indirekte Therapie verwendeten Medikamente waren Digoxin (Herzglykosid), Verapamil (Calciumantagonist, Klasse IV Antiarrhythmikum), Sotalol (Betarezeptorenblocker, Klasse III Antiarrhythmikum), Fleccainid (Klasse Ic Antiarrhythmikum) und Adenosin (sonstiges Antiarrhythmikum). In der direkten Therapie wurden bei uns nur Sotalol und Adenosin eingesetzt, während von anderen Arbeitsgruppen hier zusätzlich Amiodarone [81, 42, 32, 69], Digoxin [42], oder Propafenon [42] eingesetzt wurden. In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Arbeitsgruppen [siehe 56] wurde Digoxin in den Gruppen der Transplazentaren Therapie immer als first-line Medikament eingesetzt. Mit einer Rate an Konversionen in den Sinusrhythmus von 37,5% in unserem Kollektiv nach Erstgabe von Digoxin allein erreichen wir bessere Ergebnisse als die Arbeitsgruppen um Krapp et al 2002 [54] und Jouannic 2003 [50] und ähnliche Ergebnisse wie Boldt et al 2003 [11], liegen jedoch deutlich unter den von Ebenroth et al 2001 [26], Krapp et al 2003 [56] und Lisowski et al 2000 [57] angegebenen Raten von 45,1% bzw. 52,4%. Bei Betrachtung des Ansprechens auf Digoxin in Abhängigkeit vom Vorkommen eines Hydrops fetalis können wir bei fehlendem Therapieansprechen in unserem Kollektiv die von anderen Autoren [56, 57] berichteten Konversionsraten von bis zu 80% nicht bestätigen. Als pathophysiologischer Hintergrund ist hier die schlechtere plazentare Perfusion im Falle einer kardialen Insuffizienz mit Hydrops anzuführen, die zu einer Abnahme der verfügbaren Digoxinspiegel beim Feten führt [72]. Weitere mögliche Erklärungsansätze sind eine niedrigere Einstiegsdosis zu Beginn der Digoxintherapie und frühzeitige Umstellung der

Therapie bei Nichtansprechen auf die erste Therapie in unserem Kollektiv. Als lokale Besonderheit unseres Zentrums sei an dieser Stelle kritisch angemerkt, dass die Betreuung und Anpassung der Digoxindosierung der Schwangeren durch die Erwachsenenkardiologen erfolgte. Die hochnormale (spiegelgeführte) Einstellung ist bei diesen Kollegen eher wenig bekannt und hat unter Umständen mit zu den niedrigen Erfolgsraten geführt.

Von anderen Autoren wird – vor allem im Falle eines bestehenden Hydrops fetalis – Fleccainid als Medikament der Wahl für die first-line Therapie und Angaben über Ansprechraten insgesamt von bis zu 95% angegeben [37, 92, 80, 50, 65]. Die von einigen Autoren angenommene bessere transplazentare Passage der antiarrhythmischen Medikamente konnte im Tierversuch jedoch von Schmolling und Mitarbeitern [73] nicht bestätigt werden. Vergleiche zu unserem Patientengut sind uns nicht möglich, da wir auf Grund zahlreicher Berichte anderer Autoren über proarrhythmogene Effekte und maligne Arrhythmien sowie plötzliche Herztode [26] bei den mittherapierten Müttern eher zurückhaltend in der Anwendung dieses Medikaments waren, und es grundsätzlich erst nach Versagen anderer Medikamente wie Digoxin und Sotalol anwendeten. Bei Therapie mit Fleccainid verwendeten wir die in der Literatur angegebenen Dosierungen von 100 bis 200 mg alle 12 Stunden bis zum Erreichen von mütterlichen Serumspiegeln von 300-800 µg/l [84].

In der neueren Literatur wird in Zusammenhang mit dem Ansprechen auf eine Digoxintherapie zwischen einer Short-VA-(ventriculoatrial) Tachykardie und einer Long-VA-Tachykardie unterscheiden. Die Unterscheidung wird möglich durch Dopplermessungen in der Vena Cava superior und der Aorta ascendens. Nach Unterscheidung der beiden Untergruppen empfehlen manche Autoren die Digoxintherapie für die Short-VA-Tachykardie und Sotalol für die Long-VA-Tachykardie [1, 48, 33]. Ein Vergleich mit diesen Arbeitsgruppen ist uns nicht möglich, da im Untersuchungszeitraum eine Bestimmung der VA/AV-Ratio noch nicht vorgenommen wurde.

Im Gegensatz dazu können wir aber über sehr gute Effekte des Sotalols sowohl in Kombination mit Digoxin als auch in der direkten Therapie berichten. Mit letztgenannter konnten wir eine therapierefraktäre supraventrikuläre Tachykardie bei einem Feten mit deutlichen Insuffizienzzeichen und Hydrops fetalis erfolgreich therapieren und nach Abschluss der konvertierenden intrauterinen fetalen Therapie ein gesundes Kind ohne weitere Auffälligkeiten zur Welt bringen. Erklärungen für das zunehmende pränatalmedizinische Interesse an dieser Substanz liegt an dem fehlenden First-Pass Effekt in der Leber und der daraus folgenden guten Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe, weiterhin an der nahezu freien transplazentaren Passage [18, 27] und einer gering ausgeprägten proarrhythmogenen Aktivität bei der Mutter [32, 71]. Dem stehen Angaben der anderen Autoren gegenüber, die über proarrhythmische Effekte bei pädiatrischen Patienten in bis zu 22% berichten [68, 89] und auch über gehäufte intrauterine Fruchttode nach Sotalolgabe berichten [37, 67]. In unserem Patientengut überblicken wir bei insgesamt 3 Patienten, die Sotalol erhielten, einen intrauterinen Fruchttod. Es handelte sich hier jedoch um einen Feten mit ausgeprägtem Hydrops fetalis und schweren Insuffizienzzeichen bei therapierefraktärer

supraventrikulärer Tachykardie. Die Entscheidung zur vorzeitigen Entbindung und somit der Möglichkeit einer direkten Therapie, konnte aufgrund des frühen Gestationsalter von 28. SSW nicht getroffen werden. Ein wirklicher Zusammenhang zwischen Sotalolgabe und IUFT ist in diesem Fall nur schwer zu sehen.

Ganz grundlegend zum Verständnis des Therapieversagens bestimmter Antiarrhythmika haben Berichte zur Pharmakodynamik und – kinetik verschiedener Gruppen beigetragen [73, 47]. Diese konnten zeigen, dass zum Beispiel bei Therapie mit Digoxin die Steady state Digoxin Konzentration in der Schwangerschaft niedrig ist, die Clearance erhöht und die Eliminationshalbwertszeit erniedrigt ist [47]. Zusätzlich kommt es im Falle eines Hydrops fetalis zu einer schlechten plazentaren Diffusion bzw. zum geringeren transplazentaren Transfer [73]. Daraus folgt im klinischen Einsatz, dass die mütterlichen Spiegel von Digoxin stets hochnormal gehalten werden müssen.

Zur medikamentösen Therapie der ventrikulären Tachykardie können wir keine eigenen Fälle beitragen, da es sich hierbei um äußerst seltene Einzelfälle und dementsprechend in der Literatur auch nur um Einzelfallschilderungen handelt [siehe 71]. In fast allen Arbeiten wurden neue therapeutische Ansätze diskutiert, die neben einem expektativen Vorgehen über medikamentöse Therapie mit Propanolol, Quinidin-, Digoxin und Sotalolgabe bis hin zur sofortigen Entbindung mittels Notsectio reichen. Neben der niedrigen Inzidenz dieser Rhythmusstörung sollte die ausgesprochen schlechte Prognose dieser Arrhythmieform nicht unerwähnt bleiben, so berichten Oudijk und Koautoren 1999 [67] über eine hohe Zahl von intrauterinen Fruchttoden im Patientengut der Yale University von 1994-1998. Hier waren alle 8 Feten, bei denen eine ventrikuläre Tachykardie diagnostiziert wurde, intrauterin verstorben. Ein weiterer Fall aus dem holländischen Kollektiv verstarb 2 Jahre nach Geburt. In diesem Fall konnte die intrauterin aufgetretene ventrikuläre Tachykardie auch postpartum nicht erfolgreich therapiert werden. Möglicherweise könnte in Einzelfällen ein solcher Ausgang durch die frühzeitige Therapie mit Amiodaron verhindert werden [71]. Die letztendliche Beantwortung dieser Frage bleibt wieder einem transkontinentalen oder europäischen Zentralregister vorbehalten, in dem alle Fälle (vor allem seltene Fälle wie die ventrikuläre Tachykardie) eingetragen und ausgewertet werden.

Neben dem Ansprechen der verschiedenen Therapeutika interessierte uns natürlich auch die Rate an mütterlichen Nebenwirkungen. Grundsätzlich sind diese laut Angabe der Roten Liste zahlreich, wie aus der Tabelle 25 [4] gut ersichtlich ist.

In Übereinstimmung zu den Autoren, die Angaben zu mütterlichen Nebenwirkungen gemacht haben [54, 50, 67, 69], konnten schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Beispiel zum Abbruch der Therapie gezwungen hätten, nur selten gesehen werden. In einem Fall kam es zur beginnenden Digitalisintoxikation, obwohl die mütterlichen Spiegel im unteren Bereich lagen. Hier wurde die Dosis reduziert, musste aber nicht abgebrochen werden und führte schließlich zur Rhythmuskonversion.

Nebenwirkungen von häufig verwendeten Antiarrhythmika
Digoxin
Mutter: Übelkeit, Erbrechen, Farbsehstörungen, Extrasystolen und AV-Block, v.a. bei Hypokaliämie
Flecainid
Mutter: Parästhesien, Sehstörungen, proarrhythmisch Kind: proarrhythmisch bei 7% der Kinder, Lebenseinschränkung bei unter 1%
Verapamil
Kind: negativ inotrop, Bradykardien, Asystolie besonders bei (IV use)
Sotalol
Mutter: Übelkeit, arrhythmogen Kind: arrhythmogen (Inzidenz unbekannt)
Quinidine
Mutter: Tinnitus, Übelkeit, torsade de pointes
Propafenon
Mutter: Hypotension, Schwindel, Sehstörungen, bei Neigung zu Asthma Verschlechterung
Procainid
Mutter: Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Agranulozytose (selten), Lupus, QRS- und QT-Verlängerung
Amiodarone
Kind: Hypothyroidismua, Entwicklungsverzögerung

Tabelle 25: mütterliche und kindliche Nebenwirkungen der in der medikamentösen Therapie der tachykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzten Medikamente [aus 51].

Der von einzelnen Autoren beschriebene [4, 69, 23] Hypothyreoidismus beim Feten unter Amiodarongabe konnte in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden, es muß allerdings relativierend hinzugefügt werden, dass wir Amiodaron nur in einem einzelnen Fall in der direkten Therapie einsetzten und hier das Risiko für eine solche Nebenwirkung als eher gering einzuschätzen ist. Erwähnenswert scheint uns, dass außer bei den mit Fleccainid behandelten Frauen in den meisten Medikamentengruppen in über der Hälfte der Fälle EKG-Veränderungen auftraten. In der Literatur finden sich hierzu nur äußerst selten prozentuale Angaben. Uns scheint diese Häufung einmal mehr Rechtfertigung für die tägliche engmaschige EKG-Kontrolle der Mütter bei der transplazentaren Therapie.

Der wichtigste Parameter bei der Evaluation einer Methode der Therapie einer Rhythmusstörung ist das geburtshilfliche Outcome, das nicht zuletzt auch für die zukünftige Aufklärung betroffener Elternpaare von Bedeutung ist. Im Vergleich mit anderen Autoren, die über größere Fallserien von tachykarden Rhythmusstörungen berichten [79, 56, 54, 100, 42, 67, 69] liegen wir mit einer fetalen Mortalität insgesamt von 12,5% im angegebenen Bereich von 0 -18%. Um diese Zahl jedoch eindeutig werten zu können, muss erwähnt werden, dass alle Feten mit Vorhofflattern überlebten und der eine Fall eines intrauterinen Fruchttodes bei einem schwer kompromittierten Feten mit ausgedehntem Hydrops fetalis stattfand. Damit könne wir den Trend anderer Arbeitsgruppen bestätigen [56, 42, 36], dass hydropische Feten eine deutlich schlechtere Prognose mit Mortalitätsraten in der Literatur von bis zu 26% aufweisen. Über die ebenfalls in der Literatur beschriebenen neonatalen Todesfälle, erneut vor allem bei hydropischen Feten, können wir in unserem Kollektiv nicht berichten [79, 56, 42].

Bezüglich Entbindungsmodus entsprechen unsere Raten an Sectio caesarea und vaginaler Spontangeburt denen von Krapp et al 2002 [54].

Unsere ausgesprochen guten APGAR-Score und Nabelarterien-pH-Werte lassen erkennen, dass subpartal keine Zeichen einer azidotischen Schädigung bei den Kindern zu finden sind, also auch vom perinatalmedizinischen Management keine Auffälligkeiten erkennbar werden. Die Tatsache der hohen Rate an Aufnahme auf die Kinderintensivstation in unserem Kollektiv von 86% lässt sich nicht durch die gestörte Adaptation oder den schlechten Allgemeinzustand der Neugeborenen, sondern vielmehr durch das gewissenhafte und verantwortungsvolle Bemühen der Kinderärzte erklären.

Verschiedene Autoren beschäftigen sich mit dem kardiologisch-pädiatrischen und außerdem neurologischen und psychomotorischen Langzeit-outcome [11, 61].

Hierbei wurde bei 11 Feten, die in utero mit Amiodaron behandelt worden waren, in einem Fall eine Hypothyreose diagnostiziert, die im 7-Monats-Follow-up keine neuropsychologischen Auffälligkeiten erkennen ließ [61]. Außerdem konnte in eben diesem Kollektiv gezeigt werden, dass bei normalem IQ von 10 Kindern bei diesen die Sprachentwicklung etwas verzögert war [61].

An dieser Stelle muss allerdings erneut darauf hingewiesen werden, dass bei hydropischen Feten eine Mortalität von bis zu 18% und bei Fortbestehen der Schwangerschaft bis zur Lebendgeburt hypoxische Läsionen mit nachfolgenden schweren neurologischen Defiziten

bei den Kindern auftreten können. In unserem Kollektiv traten bei Nachfolgeuntersuchungen in Zeiträumen von bis zu einem Jahr keine klinisch nachweisbaren neurologischen Spätfolgen auf. Im Kollektiv der Arbeitsgruppen um Boldt et al 2003 [11] wurde im Follow-up eine Rate an neurologischen Erkrankungen von 16% angegeben. Die von den Autoren angegebenen Fakten reichen jedoch für eine Einordnung dieser hohen Inzidenz nicht aus. Es scheint jedoch ein deutlich höherer Anteil an hydropischen Feten, die per se eine schlechtere Prognose besitzen, eingegangen zu sein.

Bezüglich kardiologischer Auffälligkeiten in der postpartalen Phase wird von mehreren Autoren ein Rezidiv der Tachykardien von bis zu 50% in der Neonatalperiode angegeben [92]. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass bei Kindern mit intrauterin diagnostizierter Tachykardie diese bis zum Alter von einem Jahr in 77% der Fälle spontan aufhört [64]. In unserem Kollektiv wurde bei 3 von 7 Kindern eine tachykarde Rhythmusstörung postpartal und in einem Fall auch bei der ersten Folgeuntersuchung weiter bestehend festgestellt. In Übereinstimmung mit anderen Autoren [4] erhielten alle Babies für 12 Monate eine orale medikamentöse Therapie. Im Follow-up bis zwei Jahre waren alle Kinder normofrequent. Wir können somit die oben angegebenen Rezidivraten [92] nicht bestätigen, sehen allerdings die von den meisten Autoren übereinstimmend geäußerte gute Prognose einer tachykarden Rhythmusstörung für den Feten und das Kind bestätigt.

Bezüglich der zukünftigen Betreuung von Feten mit diagnostizierter Tachykardie interessierten uns besonders die von anderen Autoren angegebenen Algorithmen, wie die von Kleinmann und Neghme [53]. Hier fließt nicht nur die langjährige Erfahrung dieser Autoren in der Behandlung von tachykarden Rhythmusstörungen mit ein, sondern es werden auch neueste Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen zur Bedeutung der Medikamentenwahl in Abhängigkeit von der AV-Ratio [88, 46, 93, 95] und anderer diagnostischer Verfahren wie der Magnetokardiographie mit herangezogen. Wir glauben, dass dieser Algorithmus den Grundstock für die Diagnose und Therapie tachykarder Rhythmusstörungen bilden kann, im Einzelfalle aber – vor allem bei therapierefraktären Rhythmusstörungen – jederzeit abgewandelt werden sollte.

5.4 Bradykarde Herzrhythmustörungen:

Als fetale Bradykardie wird eine dauerhaft bestehende fetale Herzfrequenz von weniger als 100 Schlägen pro Minute bezeichnet. Während die Variation der fetalen Herzfrequenz auch kurze Perioden von Sinusbradykardie mit einschließt und damit keine Konsequenz für den Feten hat, sollte eine länger dauernde Bradykardie immer weiter evaluiert und ggf. therapiert werden. Als möglicher Hintergrund einer verlängerten Sinusbradykardie kommen fetaler Distress, multiple geblockte Vorhofkontraktionen, Sinusknotendysfunktion und wandernde Schrittmacher im fetalen Herzen in Frage sowie in seltenen Fällen auch ein angeborenes long-QT-Syndrom [4, 60].

Zur Diagnose der verschiedenen Formen der fetalen Bradykardie ist die gezielte Sonographie und vor allem fetale Echokardiographie inklusive M-Mode und dopplersonographischer Messungen unerlässlich. Als neues diagnostisches Tool wird heute die Magnetocardiographie eingesetzt [45], die z.B. die Diagnose eines long-QT-Syndroms bereits pränatal erlaubt. Einige Autoren postulieren, dass über eine frühzeitige Detektion des long QT Syndroms mittels Magnetocardiographie die Rate an plötzlichen Kindstodesfällen gesenkt werden könnte [20].

Zur dauerhaften fetalen Bradykardie mit regelrecht ablaufender 1:1 AV-Überleitung und zur Bradykardie auf dem Boden einer Sinusknotendysfunktion [91, 24] gibt es nur wenige Berichte in der Weltliteratur [60, 19, 97, 90]. In diesen Arbeiten lagen die Inzidenzen zwischen 17% und 80%, während wir in einem von 5 Fällen eine Bradykardie finden konnten. Über eine Assoziation der Sinusbradykardie mit Herzfehlern existieren nur sporadische Berichte [60]. Maeno und Kollegen [60] legen den ersten Fall von Zwillingen mit fetaler Bradykardie und 1:1-Überleitung vor.

Das klinische Management bei Auftreten bzw. Diagnostizieren einer fetalen Bradykardie beinhaltet eine detaillierte Echokardiographie in regelmäßigen Abständen, sowie die Fehlbildungssonographie. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Eine vaginale Spontangeburt scheint bei hämodynamisch stabiler Situation durchaus vertretbar zu sein.

Die Prognose der Sinusbradykardie ist sowohl prä- wie auch postnatal gut [97, 24]. Das hängt nicht zuletzt mit der besseren hämodynamischen Situation der Feten mit Sinusbradykardie im Gegensatz zu Feten mit AV-Block zusammen. Nur bei Vorliegen von gleichzeitigen Herzfehlern steigt die Mortalität und Morbidität der Kinder deutlich an. Erwähnenswert sind an dieser Stelle die Ergebnisse von Beinder und Kollegen 2001 [9], die zeigen konnten, dass Sinusbradykardie im CTG unter der Geburt ein Indikator und Risikofaktor für ein kindliches long-QT-Syndrom darstellen kann. Dieser Zusammenhang ist in sofern wichtig für den klinisch tätigen Kollegen, weil Schwartz et al 1998 [74] zeigen konnte, dass eine strenge Assoziation zwischen long-QT-Syndrom und Plötzlichem Kindstod besteht. Deshalb sollte man alle Kinder mit Sinusbradykardie (< 100 Schläge/min) im CTG peripartal mittels EKG kontrollieren.

Von der Sinusbradykardie und dem vergesellschafteten long-QT-Syndrom sind die atrioventrikulären Blockbilder zu unterscheiden. Einer dauerhaften Bradykardie unter 80

Schlägen pro Minute liegt nach Ausschluss der oben genannten Gründe zumeist ein kompletter Schenkelblock zugrunde [75, 87]. Dabei kann der Block isoliert aber mit Nachweis von mütterlichen SS-A und SS-B-Antikörpern auftreten. Diese Antikörper führen zu einer Triggerung einer immunvermittelten Entzündung und der konsekutiven Zerstörung des fetalen AV-Knoten-Gewebes [49]. Diese immunvermittelten Fälle von AV-Block III Grades treten, wie auch in dem in unserem Kollektiv vorliegendem Fall, meist zwischen der 20. und 26. Schwangerschaftswoche auf [10, 49]. Demgegenüber ist festzuhalten, dass nur 1-5% aller Frauen mit positivem SS-A oder SS-B Nachweis Kinder mit einem AV-Block zur Welt bringen und dass das Rezidivrisiko bei 20% liegt [96, 17, 16]. In unserer Gruppe fand sich eine Mehrgebärende mit positiven Antikörpern, war klinisch jedoch beschwerdefrei. Die vorherigen Kinder waren alle gesund. Die Patientin mit positivem Antikörpernachweis war zum Zeitpunkt der Diagnose 28 Jahre alt und lässt sich damit gut mit den Angaben von Berg et al 2005 [10] mit einem mittleren Alter von 30,5 Jahren bei Diagnosestellung vergleichen. Desweiteren kann eine solche dauerhafte Bradykardie in Assoziation zu strukturellen Herzerkrankungen auftreten [75, 10]. Im Falle der Assoziation mit Herzfehlern liegt das mittlere Gestationsalter bei Diagnose früher als beim isolierten AV-Block (20.SSW) [49]. Die häufigsten Herzfehler sind der Linksherzisomerismus und die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (cc-TGA) [10, 49]. Die Raten an Linksherzisomerismus reichen bei verschiedenen Autoren bis zu 58% [58] und für die cc-TGA bis zu 24% [38]. In unserem Kollektiv konnten wir in der Gruppe des AV-Block III Grades 2 Feten mit strukturellen Herzfehlern beobachten. Dabei handelte es sich um eine Fallot-Tetralogie und um ein komplexes Vitium ohne weitere Klassifikation. Als pathogenetischer Hintergrund wird angenommen, dass der AV-Block aus einer Kontinuitätsunterbrechung des elektrischen Reizleitungssystems entsteht, entweder aufgrund einer fehlenden Fusion von AV-Knoten-Gewebe und HIS-Bündel oder einer sekundären Unterbrechung auf AV-Reizleitungsebene [49, 43, 6, 5].

In einer weiteren, sehr kleinen Gruppe sind Fälle eingeteilt, bei denen keine mütterlichen Antikörper nachweisbar sind [13]. Bezüglich der Häufigkeiten der beiden zuerst genannten Gruppen im pränatalen Kollektiv [58] findet sich eine ausgeglichene Verteilung [4]. Mit einer Inzidenz von 1:110000 bis 1:200000 Lebendgeburten ist der angeborene isolierte komplette AV-Block eher selten [63, 96], besitzt aber eine hohe Prävalenz von 1:50 Geburten bei Antikörper-positiven Frauen [35]. Einige Autoren gehen jedoch aufgrund der Tatsache, dass viele der Kinder mit diesen Rhythmusstörungen bereits intrauterin versterben, davon aus, dass die eigentliche Inzidenz dadurch noch deutlich höher liegt [58, 38].

Bezüglich des therapeutischen Managements lässt sich festhalten, dass wir im Falle eines isolierten AV-Blocks wie auch zahlreiche andere Autoren die mütterliche Dexamethasontherapie favorisieren [49], weil es sich um eine für Mutter und Kind weitestgehend ungefährliche Therapie handelt, die im Falle eines Therapieerfolgs zu einer deutlichen Prognoseverbesserung führt. In der PRIDE Studie [34] wurde die Wertigkeit bestimmter echokardiographischer Marker (z.B. Verlängerung des PR Intervalls oder Trikuspidalregurgitationen) hinsichtlich ihres prognostischen und prädiktiven Wertigkeit bei

Kindern mit Anti-RO Antikörpern sowie die Bedeutung einer frühen Dexamethasontherapie an 128 Feten untersucht. Es zeigte sich, dass Echodensitäten an den Klappen und Trikuspidalregurgitationen frühe Zeichen einer Schädigung sein können.

In der Literatur wird außerdem bei AV Blockbildern im Rahmen des Monitorings angegeben, dass bei einer Herzfrequenz von unter 55 Schlägen zusätzlich ein Sympathomimetikum verabreicht werden kann [10, 49]. Pathophysiologischer Hintergrund ist hierbei die bekannte Tachyphylaxie beim Einsatz von Sympathomimetika. Hierzu können von uns keine Angaben gemacht werden, da wir diese therapeutische Option zum Zeitpunkt der Auswertung nicht nutzten. Mit dem oben geschilderten Regime und einer elektiven Entbindung in der 35.-37. SSW erreicht die Arbeitsgruppe um Jaeggi et al 2005 [49] ein verbessertes Überleben von 95% bis zum 1. Lebensjahr. Andere Autoren berichten über die transplazentare Gabe von Digoxin, Salbutamol und anfänglich Orciprenalin mit wechselhaftem Erfolg, gemessen an der Erhöhung der Herzfrequenz [10]. Diese Therapien werden unter der pharmakophysiologischen Überlegung verabreicht, dass Betasympathomimetika zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und Glykoside zu einer erhöhten Pumpleistung des Herzens führen. Cuneo et al [22] berichten über nur geringe Erfolgsraten bei der transplazentaren Gabe von Terbutalin. Von anderen Arbeitsgruppen werden unterschiedliche Erfolgsraten bei Anwendung einer Plasmapherese angegeben [17, 8, 28]. In der postpartalen Betreuung der betroffenen Kinder ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Schrittmacherimplantation notwendig, so geben Buyon und Mitarbeiter [17] eine Rate von 65% an, während es bei Eronen et al 2001 [28] sogar in 100% zur Pacemaker-Implantation kommt. Breur und Kollegen [14] konnten zeigen, dass wir derzeit noch über keine prädiktiven Parameter verfügen, die uns Kinder anzeigen, die von einer frühzeitigen Schrittmacherimplantation profitieren.

In der Literatur gibt es relativ wenig Arbeiten [38, 8, 28, 25] zum antenatalen Management von AV-Block III Grades, der mit strukturellen Herzfehlern vergesellschaftet ist [2]. Das hängt nicht zuletzt mit der zunehmenden Bereitschaft der Eltern zusammen, im Falle von schwerwiegenden Herzfehlern in Kombination mit einem AV-Block sich für die Beendigung der Schwangerschaft zu entscheiden [49]. Dies rührt ganz wesentlich von der schlechten Langzeitprognose dieser Erkrankungen her. So berichten Jaeggi und Kollegen 2005 [49] über eine Rate an Schwangerschaftsabbrüchen von 42% bis zur 24. SSW bei AV-Block III Grades mit assoziierten Herzfehlern. Das pränatale Management war begrenzt und beschränkte sich auf 3 Fälle mit Linksherzisomerismus, in denen Sympathomimetika gegeben wurden. Demgegenüber wurden 13/16 Fälle nicht behandelt und nur regelmäßig kontrolliert. 7 von diesen 13 Feten starben in utero. Von den wiederum 6 restlichen Fällen überlebten nur 3 der Kinder das erste Lebensjahr. Die übrigen wurden operiert und erhielten Herzschrittmacher [49]. Grundsätzlich lässt sich zur Prognose des kompletten AV-Blocks folgendes festhalten: es ist zwischen der deutlich besseren Prognose beim isolierten seronegativen AV-Block und der schlechteren, ja sogar desolaten Prognose der Blockbilder in Assoziation zu einem Herzfehler zu unterscheiden.

Im Falle des isolierten AV-Block mit Nachweis mütterlicher Antikörper liegt in älteren Studien die Überlebensrate bis zum 28. Tag nach Geburt bei 73% [58, 38]. Neuere Zahlen geben Raten für das Überleben von bis zu 95% an [10, 49, 28]. In unserem singulären Fall war das Kind leider in der 30. SSW in utero verstorben. Prädiktive Faktoren für ein schlechtes Überleben in solchen Kollektiven sind laut Eronen und Koautoren [30] niedrige Herzfrequenz, fetaler Hydrops, niedriges Geburtsgewicht, Symptome eines neonatalen Lupus und männliches Geschlecht. Zusätzlich wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass die Kinder, die die ersten 4 Jahre überlebt haben, eine gute Prognose haben. Die Wahrscheinlichkeit des Erreichens des 10. Lebensjahres liegt bei 82% [29]. Bezüglich der neonatalen Morbidität geben die Autoren eine Rate von 58% an.

Für die seronegativen isolierten AV-Block-Fälle wird zum Teil eine noch bessere Prognose mit einem Überleben von bis zu 100% angegeben [15]. Im Kollektiv von Breur et al [15] überlebten alle 4 Kinder und waren in den Nachkontrollen zwischen dem 5. und 13. Lebensjahr kardiologisch und neurologisch vollkommen unauffällig. Eine neuere Übersicht aus dem Jahre 2007 [12] überblickt das Langzeit-Follow-up von 5 Kindern und bestätigt die gute Prognose der Kinder. Berg et al [10] wiederum überblickten 6 Fälle, von denen nur 3 Kinder überlebt haben, 2 Kinder erhielten einen Schrittmacher.

Ohne eigene Zahlen beitragen zu können, sei an dieser Stelle erwähnt, dass einige Hinweise vorliegen, dass eine Entwicklung bei AV-Block in den meisten Fällen vom niedrig- zum höhergradigen Block wahrscheinlich ist, aber auch Fälle beschrieben wurden, in denen sich unter Therapie oder spontan AV-Blockbilder II. oder III. Grades zum AV-Block I. Grades zurückgebildet haben [94].

Bei den Feten, bei denen eine Assoziation des Blocks zu strukturellen Herzfehlern, wie Linksisomerismus und cc-TGA vorliegt, liegt die Überlebensrate mit 15% deutlich niedriger. Von Berg et al [10] wird sogar berichtet, dass in der Gruppe mit komplexen Herzvitien von 32 Fällen nur 2 überlebt haben. In unserem Kollektiv liegt die Mortalität bei 0%, beide Kinder mit komplexem Vitium kamen lebend zur Welt.

Abschließend lässt sich bezüglich der Prognose des kompletten AV-Blocks konstatieren, dass isolierte Fälle eine bessere Prognose haben und die wichtigsten prädiktiven Faktoren das Fehlen eines Hydrops fetalis und das Fehlen von schwerwiegenden komplexen Herzfehlbildungen [10] sind.

6. Zusammenfassung:

Fetale Rhythmusstörungen können kurzzeitig oder langdauernd bestehen und werden unterteilt in Extrasystolen, Bradykardien und Tachykardien.

Unser untersuchtes Kollektiv umfasst im Zeitraum von 1998 bis 2001 insgesamt 17 Fälle, von denen 4 Feten irreguläre Herzschläge aufwiesen, während 8 langdauernde Tachykardien und 5 dauerhafte Bradykardien aufwiesen.

In der Gruppe der Extrasystolen fiel bei den supraventrikulären Extrasystolen ein früheres Gestationsalter bei Erstmanifestation auf. In Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen zeigten sich nur in Einzelfällen sonographische Auffälligkeiten wie Insuffizienzzeichen oder Herzfehler. Bezogen auf die Therapie wurde in $\frac{3}{4}$ der Fälle (n=3) ein expektatives Vorgehen gewählt. All diese Kinder kamen lebend zur Welt, zeigten eine unauffälliges Outcome und auch in den folgenden Nachuntersuchungen konnten unauffällige Befunde erhoben werden.

Das Kollektiv der tachykarden Dysrhythmien bestand aus 6 Fällen mit supraventrikulären Tachykardien und 2 mit Vorhofflattern. Andere tachykarde Rhythmusstörungen fanden sich in unserem Patientengut nicht. Bezüglich der Patientencharakteristika der beiden Gruppen fand sich lediglich ein früheres Gestationsalter bei Diagnose in der Gruppe der SVT. Bei der Untersuchung der Ultraschallauffälligkeiten fiel die Häufung von hydropischen Feten (50%) bei den Feten mit supraventrikulärer Tachykardie auf. Alle Feten wurden transplazentar oder direkt medikamentös therapiert. Hierbei hatten wir stets mit Digoxin begonnen und in Abhängigkeit vom Ansprechen und anderen sonographischen Kenngrößen wie Zunahme des Hydrops zusätzliche Therapien dazu kombiniert oder Digoxin durch andere Medikamente ersetzt. Darunter kam es in der Hälfte der Fälle zur Rhythmuskonversion. Gravierende mütterliche Nebenwirkungen im Sinne von Gelbsehen und EKG-Veränderungen wurden lediglich in einem Fall beobachtet. Bezüglich der Prognose lässt sich konstatieren, dass bis auf einen Feten mit IUFT bei ausgedehntem Hydrops zum Zeitpunkt der Erstvorstellung alle Kinder lebend zur Welt kamen. Im Rahmen der Nachkontrolle zeigte sich außerdem, dass sich unter weiterer medikamentöser Therapie bis zum Schwangerschaftsende in 60% der Fälle normale Herzrhythmen beobachten lassen. In der Gruppe der bradykarden Rhythmusstörungen zeigten sich in vier Fällen ein AV-Block III. Grades und in einem Fall eine Sinusbradykardie. Hinsichtlich der Patientencharakteristika lässt sich nur mit eingeschränkter Verwertbarkeit auf Grund der niedrigen Fallzahl ein niedrigeres Gestationsalter in der Gruppe der AV-Blockbilder beobachten. Bei der Evaluation der Ultraschallbefunde zeigt sich für die Feten mit AV-Block III. Grades in der Hälfte der Fälle ein schwerer Herzfehler oder Herzinsuffizienzzeichen, im Falle der Sinusbradykardie wurde eine solche Diagnose nicht gestellt. Positive anti-RO und anti-LA Antikörper als Ausdruck von rheumatischen Erkrankungen lassen sich wiederum nur in einem Fall nachweisen. Hinsichtlich der gewählten Therapieregime zeigte sich- immer unter dem Vorbehalt der niedrigen Fallzahl- ein diskretes Überwiegen der medikamentösen Therapie mit Dexamethason. Es muß jedoch angemerkt werden, dass Dexamethason erst nach Ausschluß eines Herzfehlers angewandt wurde. Die Fälle der sofortigen Entbindung oder des Abwartens erfolgten in Abhängigkeit

vom Gestationsalter und dem intrauterinen Zustand des Feten. In keinem der Fälle mit Dexamethasontherapie kam es zur Veränderung der Herzfrequenz.

Hinsichtlich der Prognose lässt sich festhalten, dass diese insgesamt als schlecht anzusehen ist. Von 4 Kindern mit AV-Block III. Grades verstarb eines intrauterin und zwei nach Entbindung innerhalb von 5 Monaten. Das Kind welches intrauterin verstarb, sowie eines der Kinder, welches innerhalb der ersten 5 Lebensmonate verstarb, wiesen einen strukturellen Herzfehler auf. Ein weiteres Kind erhielt einen Schrittmacher.

Insgesamt können wir für unser Kollektiv festhalten, dass fast alle Arten von Rhythmusstörungen mit Schwerpunkt auf Tachykardien zu finden sind. Somit lassen sich unsere Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens auf Therapie und spätere Prognose sehr wohl mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichen.

7. Abkürzungsverzeichnis:

AF – atrial flutter

ANA- antinukleäre Antikörper

Anti SSA- Anti-Single stranded A Antikörper

expekt. Vorgehen – expektatives Vorgehen

GA – Gestationsalter

i.v. - intravenös

J – Jahr

med. Therapie – medikamentöse Therapie

MW – Mittelwert

NW - Nebenwirkungen

p.o. – per os

pp - postpartal

prim. Sectio – primäre Sectio

SBr - Sinusbradykardie

sec. Sectio – sekundäre Sectio

SSW - Schwangerschaftswoche

SVES – supraventrikuläre Extrasystolen

SVT – supraventrikuläre Tachykardie

TORCH- Abkürzung für serologische Bestimmungen hinsichtlich einer akuten oder zurückliegenden Infektion mit Toxoplasmose, others (HIV,Hepatitis, Syphilis, LUES)Röteln, CMV,Herpes, Listeriose

vag. operativ – vaginal operativ

VES – ventrikuläre Extrasystolen

8. Literaturverzeichnis:

1. Abe K, Hamada H, Chen YJ, Abe A, Watanabe H, Fujiki Y, Yoshikawa H, Murakami T, Horigome H. Successful management of supraventricular tachycardia in a fetus using fetal magnetocardiography. *Fetal Diagn. Ther.* 2005;20:459-62.
2. Abinader EG. Treatment of fetal complete heart block. *Am.J. Cardiol.* 2008;101:1070-71.
3. Al IS, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int.J. Gynaecol. Obstet.* 2006;93:53-54.
4. Allan L, Hornberger L, Sharland G. *Textbook of Fetal Cardiology.* Greenwich Medical Media Limited, London, 2000.
5. Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJ, Billette J, Becker AE, Durrer D. A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. *Circ. Res.* 1974;35:909-22.
6. Anderson RH, Taylor IM. Development of atrioventricular specialized tissue in human heart. *Br. Heart J.* 1972;34:1205-14.
7. Azancot-Benisty A, Jacqz-Aigrain E, Guirgis NM, Decrepy A, Oury JF, Blot P. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J. Pediatr.* 1992 ;121(4):608-13.
8. Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 1987;94:369-71.
9. Beinder E, Grancay T, Menendez T, Singer H, Hofbeck M. Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 2001;185:743-47.
10. Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, Baschat AA, Hansmann M, Gembruch U. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;26:4-15.
11. Boldt T, Eronen M, Andersson S. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet. Gynecol.* 2003;102:1372-79.
12. Breur JM, Gooskens RH, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GH, van den Berg P, Meijboom EJ. Neurological outcome in isolated congenital heart block and hydrops fetalis. *Fetal Diagn. Ther.* 2007;22:457-61.
13. Breur JM, Oudijk MA, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ. Transient non-autoimmune fetal heart block. *Fetal Diagn. Ther.* 2005;20:81-85.
14. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L, Boramanand N, Cohen MI, Crosson JE, Lubbers LJ, Friedman AH, Brenner JI, Vetter VL, Meijboom EJ. Potential additional indicators for pacemaker requirement in isolated congenital atrioventricular block. *Pediatr. Cardiol.* 2006;27:564-68.
15. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, Cohen MI, Crosson JE, Boramanand N, Lubbers LJ, Friedman AH, Brenner JI, Vetter VL, Sreeram N, Meijboom EJ. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2002;25:1685-91.
16. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscarà M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojcono A, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A.

- Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1832-35.
17. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL, Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;31:1658-66
 18. Colin A, Chabaud JJ, Poinot J, Boog G, Chantepie A, Le Fevre M, Bouhour JB, Almange C, Pezard PH. Fetal supraventricular tachycardias and their treatment. Apropos of 23 cases. *Arch.Fr.Pediatr.* 1989;46:335-40.
 19. Crawford D, Chapman M, Allan L. The assessment of persistent bradycardia in prenatal life. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1985;92:941-44.
 20. Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT. Magnetocardiography in the evaluation of fetuses at risk for sudden cardiac death before birth. *J.Electrocardiol.* 2008;41:116.
 21. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet.Gynecol.* 2000;96:575-81.
 22. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 2007;100:661– 665.
 23. De CL, De WD, Smitz J, Bougatef A, De SJ, Foulon W. Fetal hypothyroidism as a complication of amiodarone treatment for persistent fetal supraventricular tachycardia. *Prenat.Diagn.* 1994;14:762-65.
 24. Degani S, Abinader EG, Shapiro I, Lewinsky R, Sharf M. Fetal arrhythmia associated with sinus node dysfunction--a case report. *J.Perinat.Med.* 1988;16:153-55.
 25. Donofrio MT, Gullquist SD, Mehta ID, Moskowitz WB. Congenital complete heart block: fetal management protocol, review of the literature, and report of the smallest successful pacemaker implantation. *J.Perinatol.* 2004;24:112-17.
 26. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr.Cardiol.* 2001;22:483-87.
 27. Erkkola R, Lammintausta R, Liukko P, Anttila M. Transfer of propranolol and sotalol across the human placenta. Their effect on maternal and fetal plasma renin activity. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1982;61:31-34.
 28. Eronen M, Heikkila P, Teramo K. Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. *Pediatr.Cardiol.* 2001;22:385-92.
 29. Eronen M, Miettinen A, Walle TK, Chan EK, Julkunen H. Relationship of maternal autoimmune response to clinical manifestations in children with congenital complete heart block. *Acta Paediatr.* 2004;93:803-09.
 30. Eronen M, Siren MK, Ekblad H, Tikanoja T, Julkunen H, Paavilainen T. Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000;106:86-91.
 31. Eronen M. Outcome of fetuses with heart disease diagnosed in utero. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 41-46

32. Flack NJ, Zosmer N, Bennett PR, Vaughan J, Fisk NM. Amiodarone given by three routes to terminate fetal atrial flutter associated with severe hydrops. *Obstet.Gynecol.* 1993;82:714-16.
33. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, Brassard M, Gamache S. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart* 2003;89:1211-16.
34. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, Buyon JP; PRIDE Investigators. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:485-93.
35. Friedmann DM, Byon Jp, Complete atrioventricular block diagnosed prenatally; anything new on the block? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 2-3
36. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak TJ, Hess J. Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994;23:1677-81.
37. Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Witsenburg M, Den Hollander NS, Wladimiroff JW, Hess J. The efficacy of flecainide versus digoxin in the management of fetal supraventricular tachycardia. *Prenat.Diagn.* 1995;15:1297-302.
38. Gembruch U, Hansmann M, Redel DA, Bald R, Knopfle G. Fetal complete heart block: antenatal diagnosis, significance and management. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1989;31:9-22.
39. Hajdu J, Szabo I, Nemet J. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with a combination of digoxin and amiodarone. *Orv.Hetil.* 1996;137:2209-11.
40. Hajdu J, Szabo I, Nemet J. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with a combination of digoxin and amiodarone. *Orv.Hetil.* 1996;137:2209-11.
41. Hajdu J, Szabo I, Papp C, Gorbe E, Cesko I, Papp Z. Management of hemodynamically significant fetal arrhythmias. *Orv.Hetil.* 1997;138:2335-38.
42. Hansmann M, Gembruch U, Bald R, Manz M, Redel DA. Fetal tachyarrhythmias: transplacental and direct treatment of the fetus-a report of 60 cases. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1991;1:162-68.
43. Ho SY, Fagg N, Anderson RH, Cook A, Allan L. Disposition of the atrioventricular conduction tissues in the heart with isomerism of the atrial appendages: its relation to congenital complete heart block. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;20:904-10.
44. Hornberger LK, Sahn DJ. Rhythm abnormalities of the fetus. *Heart.* 2007; (10) : 1294-1300
45. Hosono T, Kawamata K, Chiba Y, Kandori A, Tsukada K. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using magnetocardiography: a case report and review of the literature. *Prenat.Diagn.* 2002;22:198-200.
46. Ishii K, Chiba Y, Sasaki Y, Kawamata K, Miyashita S. Fetal atrial tachycardia diagnosed by magnetocardiography and direct fetal electrocardiography. A case report of treatment with propranolol hydrochloride. *Fetal Diagn.Ther.* 2003;18:463-66.
47. Ito S. Transplacental treatment of fetal tachycardia: implications of drug transporting proteins in placenta. *Semin.Perinatol.* 2001;25:196-201.

48. Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A, van DN, Drblik SP, Proulx F. Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: a determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 1998;79:582-87.
49. Jaeggi ET, Hornberger LK, Smallhorn JF, Fouron JC. Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease: combined experience of two tertiary care centers and review of the literature. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2005;26:16-21.
50. Jouannic JM, Delahaye S, Fermont L, Le Bidois J, Villain E, Dumez Y, Dommergues M. Fetal supraventricular tachycardia: a role for amiodarone as second-line therapy? *Prenat.Diagn.* 2003;23:152-56.
51. Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie.* Eigenverlag, 15. Auflage 2006
52. Kleinman CS, Donnerstein RL, Jaffe CC, DeVore GR, Weinstein EM, Lynch DC, Talner NS, Berkowitz RL, Hobbins JC. Fetal echocardiography. A tool for evaluation of in utero cardiac arrhythmias and monitoring of in utero therapy: analysis of 71 patients. *Am.J.Cardiol.* 1983;51:237-43.
53. Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr.Cardiol.* 2004;25:234-51.
54. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2002;19:158-64.
55. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, Geipel A, Germer U. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2002;19:158-64.
56. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003;89:913-17.
57. Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, Soyeur DJ, Stoutenbeek P, Brenner JJ, Kleinman CS, Meijboom EJ.. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000;35:771-77.
58. Machado MV, Tynan MJ, Curry PV, Allan LD. Fetal complete heart block. *Br.Heart J.* 1988;60:512-15.
59. Maeno Y, Rikitake N, Toyoda O, Kiyomatsu Y, Miyake T, Himeno W, Hirose A, Hori D, Kamura T, Kato H. Prenatal diagnosis of sustained bradycardia with 1 : 1 atrioventricular conduction. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2003;21:234-38.
60. Maeno Y, Rikitake N, Toyoda O, Kiyomatsu Y, Miyake T, Himeno W, Hirose A, Hori D, Kamura T, Kato H. Prenatal diagnosis of sustained bradycardia with 1 : 1 atrioventricular conduction. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2003;21:234-38.
61. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1995;172:1307-11.
62. Mahony L. Calcium homeostasis and control of contractility in the developing heart. *Semin.Perinatol.* 1996;20:510-19.
63. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc.Clin.* 1972;4:85-101.
64. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW, Jr., Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1996;27:1736-40.

65. Nakata M, Anno K, Matsumori LT, Fujiwara M, Sumie M, Sase M, Kato H. Successful treatment of supraventricular tachycardia exhibiting hydrops fetalis with flecainide acetate. A case report. *Fetal Diagn. Ther.* 2003;18:83-86.
66. Naumburg E, Riesenfeld T, Axelsson O. Fetal tachycardia: intrauterine and postnatal course. *Fetal Diagn. Ther.* 1997;12:205-09.
67. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ . Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000;101:2721-26.
68. Pfammatter JP, Paul T, Lehmann C, Kallfelz HC. Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;26:1002-07.
69. Pradhan M, Manisha M, Singh R, Kapoor A. Amiodarone in treatment of fetal supraventricular tachycardia. A case report and review of literature. *Fetal Diagn. Ther.* 2006;21:72-76.
70. Saleem SN. Feasibility of MRI of the fetal heart with balanced steady-state free precession sequence along fetal body and cardiac planes. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(4):1208-15.
71. Schleich JM, Bernard Du Haut CF, Laurent MC, Almange C. Early prenatal management of a fetal ventricular tachycardia treated in utero by amiodarone with long term follow-up. *Prenat. Diagn.* 2000;20:449-52.
72. Schmolling J, Jung S, Schlebusch H, Plath H, Richter O, Schmidt S. Modifikationen des plazentaren Digoxin Transfers am isolierten Plazentalobulus. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 1997;201 Suppl 1:9-12
73. Schmolling J, Renke K, Richter O, Pfeiffer K, Schlebusch H, Holler T. Digoxin, flecainide, and amiodarone transfer across the placenta and the effects of an elevated umbilical venous pressure on the transfer rate. *Ther. Drug Monit.* 2000;22:582-88.
74. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1709-14.
75. Sharland G. Fetal cardiology. *Semin. Neonatol.* 2001;6:3-15.
76. Shenker L. Fetal cardiac arrhythmias. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1979;34:561-72.
77. Silverman ED. Congenital heart block and neonatal lupus erythematosus: prevention is the goal. *J. Rheumatol.* 1993; 20:1101-04.
78. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996;8:225-28.
79. Simpson JM, Milburn A, Yates RW, Maxwell DJ, Sharland GK. Outcome of intermittent tachyarrhythmias in the fetus. *Pediatr. Cardiol.* 1997;18:78-82.
80. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576-81.
81. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998;79:576-81.
82. Simpson JM. Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27:599-606.

83. Simpson LL, Marx GR, D'Alton ME. Supraventricular tachycardia in the fetus: conservative management in the absence of hemodynamic compromise. *J.Ultrasound Med.* 1997;16:459-64.
84. Simpson LL. Fetal supraventricular tachycardias: diagnosis and management. *Semin.Perinatol.* 2000;24:360-72.
85. Sonesson SE, Fouron JC, Wesslen-Eriksson E, Jaeggi E, Winberg P. Foetal supraventricular tachycardia treated with sotalol. *Acta Paediatr.* 1998;87:584-87.
86. Southall DP, Richards J, Hardwick RA, Shinebourne EA, Gibbens GL, Thelwall-Jones H, de Swiet M, Johnston PG.. Prospective study of fetal heart rate and rhythm patterns. *Arch.Dis.Child* 1980;55:506-11.
87. Strasburger JF, Cheulkar B, Wichman HJ. Perinatal arrhythmias: diagnosis and management. *Clin Perinatol.* 2007;34(4):627-52
88. Sturm R, Müller HP, Pasquarelli A, Demelis M, Ern  SN, Terinde R, Lang D. Multi-channel magnetocardiography for detecting beat morphology variations in fetal arrhythmias. *Prenat.Diagn.* 2004;24:1-9.
89. Tipple M, Sandor G. Efficacy and safety of oral sotalol in early infancy. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1991;14:2062-65.
90. Tollens M, Schneider KT, Lang D, Oberhoffer R. [Prenatal diagnosis and outcome of fetal bradyarrhythmias]. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 2004;208:57-62.
91. Tyrrell S, Gibbs JL. Sinuatrial disease causing persistent fetal bradycardia: intrauterine detection and management. *Int.J.Cardiol.* 1988;19:382-84.
92. van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JI, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ.. Management, outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1994;24:1371-75.
93. van LP, Schussler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. [Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1995;55:642-46.
94. Vesel S, Mazic U, Blejec T, Podnar T. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2223-26.
95. Wakai RT, Wang M, Martin CB. Spatiotemporal properties of the fetal magnetocardiogram. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994;170:770-76.
96. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann.Intern.Med.* 1994;120:544-51.
97. Wladimiroff JW, Stewart PA, Tonge HM. Fetal bradyarrhythmia: diagnosis and outcome. *Prenat.Diagn.* 1988;8:53-57.
98. Wood D, Respondek-Liberska M, Puerto B, Weiner S; Perinatal echocardiography: protocols for evaluating the fetal and neonatal heart. *J Perinat Med.* 2009; 37(1):5-11.
99. Wren C. Cardiac arrhythmias in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 ; 11(3):182-90.
100. Zielinsky P, Dillenburg RF, de Lima GG, Zimmer LP. Fetal supraventricular tachyarrhythmias. Experience of a fetal cardiology referral center. *Arq Bras.Cardiol.* 1998;70:337-40.

9. Danksagung:

Hiermit möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Oberhoffer für die Überlassung des Themas meiner Arbeit sowie für die geduldige und stets freundliche Betreuung während der Entstehung meiner Dissertationsschrift bedanken. Das gilt in gleicher Weise für Herrn Prof. Dr. med. Schneider, der mir für Fragen zur Geburtshilfe und zu meiner Arbeit hilfreich zur Seite stand. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Ehemann sowie meinen Eltern und meinen lieben Töchtern Marlene und Pauline für die Unterstützung und Geduld bedanken.

10. Lebenslauf:

Name: Julia Vanessa Ruckhäberle, geb.Köpf

Geburtsdatum/-ort: 21.07.1977 / Frankfurt am Main

Familienstand: verheiratet

Kinder: Marlene Luise Ruckhäberle, 12.09.2005
Pauline Elsa Sophie Ruckhäberle, 20.01.2009

Eltern: Dr.med.Fritz Köpf, Frauenarzt
Gundi Köpf ,geb Siller, Lehrerin

Schulische Ausbildung: Grundschule Riedhofschule Frankfurt am Main
(1983 - 1987)
Schillergymnasium Frankfurt am Main
(1987 – 1996)
Abitur Juni 1996

Berufliche Ausbildung: Ausbildung zur Bauzeichnerin
(1996 – 1998)
Abschlußprüfung Juni 1998

Studium der Humanmedizin: Martin Luther Universität Halle/ Saale

(1998 – 2001)

Ärztliche Vorprüfung März 2001

Technische Universität München

(2001 – 2004)

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung August 2002

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung März 2004

Justus Liebig Universität Gießen

(2004 – 2005)

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung April 2005

Berufliche Tätigkeit:

Goethe Universität Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und

Schmerztherapie

(ab Juni 2006)