

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Kardiogener nicht immunologischer Hydrops fetalis (NIHF)**  
**Eine retrospektive Erfassung kardialer NIHF Patienten an der**  
**Universitätsmedizin Mainz mittels des Cardiovascular Profile Scores (CVPS)**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Etienne Maurice Pirih

aus Wiesbaden

Mainz, im Jahr 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

Tag der Promotion: 10.05.2024

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Fragestellung .....	3
1.3 Ziel der Dissertation .....	3
2 Literaturdiskussion .....	4
2.1 Hydrops fetalis .....	4
2.2 Nicht immunologischer Hydrops fetalis .....	4
2.3 Kardiogener nicht immunologischer Hydrops fetalis .....	7
2.4 Cardiovascular Profile Score (CVPS).....	9
2.4.1 Hydrops fetalis.....	10
2.4.2 Kardiomegalie.....	12
2.4.3 Herzfunktion.....	14
2.4.4 Doppler der A. umbilicalis .....	16
2.4.5 Venöser Doppler: in der V. umbilicalis und im Ductus venosus.....	18
2.5 CVPS als Monitoring für NIHF Patienten mit kardialer Ätiologie .....	19
3 Material und Methoden.....	22
3.1 Vorgeschichte und Outcome .....	22
3.2 Technische Hilfsmittel .....	22
3.2.1 Sonographie .....	22
3.2.1.1 Physikalische Grundlagen.....	23
3.2.1.2 Bildentstehung/-erzeugung .....	24
3.2.1.3 B-Mode-Verfahren.....	24
3.2.1.4 M-Mode-Verfahren .....	25
3.2.1.5 Doppler-Verfahren.....	25

3.2.1.6	Pulsatilitäts-Index .....	26
3.2.2	Anwendungsgebiete .....	26
4	Ergebnisse .....	27
4.1	Fallauswahl .....	27
4.1.1	Fallübersicht .....	27
4.2	CVPS Auswertung.....	30
5	Diskussion.....	33
5.1	Definition des Outcomes .....	33
5.2	Vergleich der Ergebnisse .....	35
5.3	Aussagekraft der einzelnen Scorebestandteile .....	36
5.4	CVPS als Hilfsmittel und Möglichkeit.....	39
6	Zusammenfassung.....	41
7	Literaturverzeichnis .....	42
8	Danksagung .....	45

## **Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
A.u.	Arteria umbilicalis
Apgar	Apgar-Score (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration)
CMV	Cytomegalievirus
CVPS	cardiovascular profile score
D.	Ductus
DORV	double outlet right ventricle
D.v.	Ductus venosus
LVNC	linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie
MHz	Megahertz
Mm	Millimeter
NIHF	Nicht immunologischer Hydrops fetalis
PK	Pulmonalklappe
PSVT	paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
Rh	Rhesusfaktor
SMFM	Society for Maternal-Fetal Medicine
SSW	Schwangerschaftswoche
TK	Trikuspidalklappe
V.	Vena
V.u.	Vena umbilicalis

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Ätiologie NIHF (SMFM. Nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 2015) .....	5
Tabelle 2 CVPS Tabelle .....	9
Tabelle 3 Fallübersicht .....	29
Tabelle 4 Sonographisch erhobene Untereinheiten des CVPS je Fall .....	32
Tabelle 5 Outcome im Vergleich mit Gesamt-CVPS .....	35

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Sonographisches Hautödem (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz).....	10
Abbildung 2 Sonographisches Hautödem 0,74cm (Dionysopoulou et al., 2023).....	11
Abbildung 3 Sonographisches Herz-/Thorax-Verhältnis circa 0,32 (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz).....	12
Abbildung 4 Sonographisches Herz-/Thorax-Verhältnis rund 0,59 (Dionysopoulou et al., 2023) .....	13
Abbildung 5 Sonographische Darstellung des Herzens ohne Fluss (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz).....	14
Abbildung 6 Farbcodierte Duplexsonographie einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz).....	15
Abbildung 7 positiver enddiastolischer Fluss A. umbilicalis (Dionysopoulou et al., 2023) .....	16
Abbildung 8 retrograder enddiastolischer Fluss A. umbilicalis (Dionysopoulou et al., 2023) .....	17
Abbildung 9 leichte triphasische Pulsation im Flussmuster des Ductus venosus (Dionysopoulou et al., 2023).....	18
Abbildung 10 retrograder Fluss (gelber Pfeil) im Ductus venosus während der Vorhofkontraktion (Dionysopoulou et al., 2023).....	19
Abbildung 11 Gesamt CVPS-Ergebnis nach Anzahl der Fälle mit diesem Score.....	31
Abbildung 12 Outcome der Patienten in der Arbeit von Hofstaetter et al. 2006 .....	34
Abbildung 13 Outcome der Patienten in dieser Arbeit.....	34
Abbildung 14 Outcome in Bezug zu den Einzelwerten des CVPS .....	36
Abbildung 15 Outcome in Bezug auf die venöse Doppleruntersuchung.....	37
Abbildung 16 Outcome in Bezug auf Kardiomegalie .....	38

# **1 Einleitung / Ziel der Dissertation**

## **1.1 Einleitung**

Unter einem Hydrops fetalis versteht man eine übermäßige Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei fetalen extravaskulären Kompartimenten und / oder Körperhöhlen wie zum Beispiel Pleura- oder Perikarderguss, Aszites, eine Plazentavergrößerung und ein generalisiertes Hautödem von >5mm Hautdicke (Bellini et al., 2009). Der Hydrops fetalis stellt in vielen Fällen die schwerste Manifestation einer Erkrankung dar und ist das unspezifische Symptom einer anderen ursächlichen Erkrankung.

Ursachen für einen immunologischen Hydrops fetalis waren früher hauptsächlich Rhesus-Inkompatibilitäten bei Rh-negativen Müttern. Seit der routinemäßigen Rhesus-Prophylaxe hat sich die Ursache in Richtung des nicht immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) gewandelt. Ca. 85-90% der Fälle sind nunmehr auf einen NIHF zurückzuführen (Bellini et al., 2009, Ismail et al., 2001, Huang et al., 2007). Dieser kann zum Beispiel kardiovaskuläre, hämatologische, chromosomal bedingte, lymphatische oder thorakale Ursachen haben. Auch können Infektionen ursächlich sein. In ca. 17,8% konnte in der Literatur keine Ursache für einen NIHF gefunden werden (Bellini et al., 2009). Unter Ausschluss von chromosomalen Aneuploidien beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem NIHF etwa 50% und nur etwa 25% überleben ohne größere Morbidität bei Erreichen der Schwangerschaftswoche 20 (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Selbst unter den Lebendgeborenen zeigt sich lediglich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50-60 % (Huang et al., 2007, Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Bei Diagnose eines NIHF vor der Schwangerschaftswoche 20 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich geringer; in dieser Gruppe befinden sich meist Fälle von chromosomalen Aneuploidien (Chainarong et al., 2021, Ota et al., 2016, Sileo et al., 2020, Society for Maternal-Fetal et al., 2015, Sturm et al., 2022).

Die größte Gruppe stellen die kardiovaskulären Erkrankungen mit 17-35 % dar (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). In die Gruppe der kardiovaskulären Ursachen werden strukturelle Fehlbildungen, Rhythmusstörungen und Kardiomyopathien sowie selten auch kardiale Tumore gezählt (Bellini et al., 2009). Pathophysiologisch hat man die Annahme, dass der kardiale NIHF und die mit ihm assoziierten generalisierten

Hautödeme durch einen erhöhten enddiastolischen rechts-atrialen Druck bzw. eine Volumenüberbelastung, die eine Rechtsherzüberbelastung / -insuffizienz zur Folge hat, entstehen. Daraus ergibt sich ein erhöhter zentralvenöser Druck, welcher sich auf die großen Kapillaren zurückwirkt. Dadurch wird die Permeabilität dieser Kapillaren erhöht. Es kommt auf Grund des hydrostatischen sowie onkotischen Drucks zu einer Filtration in das Interstitium, was eine Ödembildung zur Folge hat.

Das Outcome eines NIHF mit kardialer Genese ist auch heute eine Herausforderung und meist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Yuan, 2017). Intrauterine Interventionen, maternal transplazentare Medikamente oder fetale / postnatale Tumorsektionen sind wesentliche Therapieoptionen beim kardialen NIHF (Knilians, 1995, Lefizelier et al., 2021).

Der Cardiovascular profile score (CVPS) ist ein in der Literatur angegebenes mögliches Instrument zur sonographischen Beurteilung des Ausmaßes und der Schwere der kardiogenen Erkrankung des Feten mit NIHF. Der Score wird in fünf Kategorien (Ausmaß des Hydrops, Verhältnis Herzgröße zu Thoraxgröße, Herzfunktion, arterieller Doppler von Arteria umbilicalis und venöser Doppler von Ductus venosus / Vena umbilicalis) erhoben. Je nach Schweregrad der Erkrankung werden bis zu zwei Punkte abgezogen, sodass ein Wert zwischen Null und Zehn erreicht werden kann. Je kleiner der ermittelte Score ist, umso schwerer wird die kardiale Erkrankung angenommen und umso schlechter sei die Überlebenschance. In der Literatur wurde gezeigt, dass die venöse Dopplersonographie eine gute Vorhersage des Outcomes des Fetus mit NIHF liefert (Hofstaetter et al., 2006). Die Arbeiten von Hofstaetter (Hofstaetter et al., 2006) und Hutha (Huhta, 2015) zeigten, dass der Median des CVPS bei den Feten die peri- oder postnatal verstarben, kleiner war als bei den Kindern, welche überlebten. Die Genauigkeit der Vorhersage des Outcomes durch Anwendung des CVPS erhöhte sich bei späteren Schwangerschaftswochen.

In der Literatur wird die Möglichkeit beschrieben, den CVPS als Hilfsmittel zur Beurteilung der Morbidität eines kardialen NIHF einzusetzen und gegebenenfalls eine therapeutische Konsequenz daraus zu ziehen. Bei CVPS-Werten von höchstens sieben Punkten (ohne Hydrops) könne eine intrauterine Therapie diskutiert werden. Bei einem CVPS von höchstens fünf Punkten (mit Hydrops) könnten auch intrauterine Therapien gerechtfertigt sein, welche an sich ein Risiko für den Fetus bedeuten

könnten, da die perinatale Mortalität, die einem solchen Score-Wert assoziiert ist, an sich sehr hoch sei (Hofstaetter et al., 2006).

## **1.2 Fragestellung**

In dieser Dissertationsschrift wird der kardiogene NIHF an der Universitätsmedizin Mainz retrospektiv unter Verwendung des CVPS betrachtet. Es stellt sich die Frage, ob die Aussagekraft der einzelnen Punkte des CVPS unterschiedlich ist.

Des Weiteren wird beleuchtet, ob es möglich ist, auf Grund des erhobenen CVPS Informationen bezüglich der Schwere der Erkrankung des ungeborenen Kindes mit NIHF zu erlangen und ob der CVPS einen Hinweis darauf gibt, wie sich das Outcome bzw. das Überleben des Kindes mit NIHF darstellt.

## **1.3 Ziel der Dissertation**

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Verlässlichkeit des CVPS bei Patienten mit einem kardiogenen NIHF zu überprüfen. Des Weiteren sollen die hier erhobenen Ergebnisse, Patienten in vergleichbaren Publikationen gegenüber gestellt werden.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Hydrops fetalis**

Als Hydrops fetalis bezeichnet man pathologische / abnormale Wasseransammlungen in mindestens zwei Bereichen wie Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss, generalisiertes Hautödem (definiert als Hautdicke größer 5 Millimeter) und Plazentaödem (Plazentadicke mindestens 4 Zentimeter im zweiten Trimester oder mindestens 6 Zentimeter im dritten Trimester) bei einem Fetus (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Der Hydrops fetalis ist kein spezifisches Krankheitsbild, sondern das Endergebnis eines weiten Spektrums von unterschiedlichen Krankheiten oder Störungen (Bellini et al., 2009).

In der Vergangenheit, bevor die routinemäßige passive Immunisierung von Rhesus negativen Müttern Standard wurde, waren die meisten Fälle von Hydrops fetalis auf eine Rhesusinkompatibilität von Mutter und Kind zurückzuführen. Es bestand eine Erythroblastose im Rahmen eines Morbus haemolyticus neonatorum (Bellini et al., 2009). Mittlerweile geht man davon aus, dass 85-90% der Fälle von Hydrops fetalis nicht immunologisch bedingt sind (Bellini et al., 2009, Huang et al., 2007, Ismail et al., 2001).

### **2.2 Nicht immunologischer Hydrops fetalis**

Ein NIHF ist keine Krankheitsdiagnose sondern beschreibt einen Symptomkomplex in Folge einer oder mehrerer Erkrankungen oder Fehlbildungen. Diese können multifaktorielle Ursachen und unterschiedlichste Ätiologien haben und dabei fetaler, plazentärer oder maternaler Genese sein (Bellini et al., 2009, Chainarong et al., 2021). Ein NIHF ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (Bellini et al., 2009, Society for Maternal-Fetal et al., 2015). In den systematischen Übersichten der letzten Jahre (Bellini et al., 2009, Society for Maternal-Fetal et al., 2015) finden sich sehr ähnliche Verteilungsverhältnisse bzgl. der Unterteilung in die ursächlichen Erkrankungen, die in einem NIHF enden (siehe Tabelle 1). Es bleibt eine hohe Fallzahl idiopathischer Genese in denen die Ätiologie nicht geklärt werden kann.

Tabelle 1 Ätiologie NIHF (SMFM. Nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 2015)

Ätiologie des nicht immunologischen Hydrops fetalis		
Ursache	Prozentuale Fallzahlen	Häufigster (bzw. möglicher zugrunde liegender physiopathologischer Mechanismus)
Kardiovaskulär	17-35%	Erhöhung des zentral venösen Drucks
Chromosomal	7-16%	Kardiale Anomalien, Lymphdysplasie, Störung der Myelopoese
Hämatologisch	4-12%	Anämie, erhöhtes Herzzeitvolumen, Hypoxie (z.B. Alpha Thalassämie)
Infektionen	5-7%	Anämie, Anoxie, Endothelschäden, erhöhte kapilläre Permeabilität
Thorakal	6%	Obstruktion der Vena cava, Erhöhung des intrathorakalen Drucks mit Beeinträchtigung des venösen Rückflusses
Twin to Twin Transfusionssyndrom	3-10%	Hypervolämie und erhöhter zentralvenöser Druck
Veränderungen des Urogenitaltraktes	2-3%	Urinbedingter Aszites, Nephrotisches Syndrom mit einer Hypoproteinämie
Gastrointestinal	0,5-4%	Beeinträchtigung des venösen Rückstromes, gastrointestinale Beeinträchtigung und Infarkt mit Proteinverlust und verringertem kolloidosmotischem Druck
Lymphdysplasien	5-6%	Beeinträchtiger venöser Rückstrom
Tumoren, einschließlich Chorangiome	2-3%	Anämie, erhöhtes Herzzeitvolumen, Hypoproteinämie
Skelettale Dysplasien	3-4%	Hepatomegalie, Hypoproteinämie, beeinträchtiger venöser Rückstrom
Syndromal	3-4%	Je nach Syndrom verschieden
Angeborene metabolische Störungen	1-2%	Viszeromegalie und Beeinträchtigung des venösen Rückstromes, verringerte Erythropoese und Anämie, und/oder Hypoproteinämie
Sonstige	3-15%	
Idiopathisch	15-25%	

Es kann bei etwa 60-85% der Fälle prä- oder postnatal eine Ursache für den NIHF ausgemacht werden (Society for Maternal-Fetal et al., 2015).

Man kann sich die Genese eines NIHF in der Regel anhand von mindestens eines pathophysiologischen Vorgangs erklären. Ursächlich kann ein niedriger onkotischer Druck im Blutplasma (z.B. durch eine Dysfunktion der Leber), ein hoher zentralvenöser Druck (z.B. durch eine Dysfunktion im Herz-Kreislauf-System) oder ein reduzierter Lymphfluss (z.B. durch eine Lymphdysplasie) sein. Alle drei Ursachen ziehen eine erhöhte intestinale Flüssigkeitsansammlung nach sich, wodurch sich ein NIHF entwickelt (Bellini et al., 2009).

Wenn man sich die Prognose von Feten mit einem NIHF ansieht, zeigt die Literatur, dass die folgenden Faktoren einen Einfluss auf das Outcome haben (Society for Maternal-Fetal et al., 2015): Die Ätiologie, die Schwangerschaftswoche bei der ersten Auffälligkeit hinsichtlich eines Hydrops fetalis, die Schwangerschaftswoche bei Entbindung (je niedriger, desto schlechter), der 5-Minuten Apgar-Score (je niedriger, desto schlechter) und die Verfügbarkeit einer adäquaten Therapiemöglichkeit mit eventueller Notwendigkeit eines Transportes des Neugeborenen.

Wenn man die Mortalität von lebend geborenen Kindern mit einem NIHF betrachtet, kommt man auf eine Sterblichkeit von etwa 50-60% (Society for Maternal-Fetal et al., 2015, Huang et al., 2007), jedoch haben jene Kinder mit grundsätzlich behandelbaren Ursachen des NIHF eine deutlich bessere Überlebensprognose gegenüber solchen, bei denen keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Auch die Langzeitprognose für überlebende Kinder ist stark abhängig von der Ätiologie. Bei Infektionen mit dem Parvovirus B 19 kommt es gehäuft zu einer verlangsamten Entwicklung und unterschiedlichsten neurologischen Defiziten (Nagel et al., 2007). Fraglich ist jedoch, ob die Symptomatik des Hydrops fetalis selbst oder das Virus diese Entwicklung bedingen. Ebenso könnte die schwere Anämie oder die therapeutisch durchgeführten intrauterinen Transfusionen ausschlaggebend sein (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Bei Kindern mit supraventrikulären Tachykardien ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Demaskierung eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms im späteren Lebensverlauf beschrieben (Society for Maternal-Fetal et al., 2015, Hahurij et al., 2011). Diese zwei Beispiele zeigen, dass die Spätfolgen für Überlebende unterschiedlichster Art sein können, jedoch die kausalen Zusammenhänge aktuell nicht abschließend geklärt sind.

Bezüglich der Geburt bzw. Entbindung eines Neugeborenen mit NIHF können auch zum heutigen Zeitpunkt keine generellen Empfehlungen gegeben werden. Ein optimales Timing ist nach jetziger Datenlage nicht zu benennen. Die Society for Maternal-Fetal Medicine nennt eine Entbindung vor 34 Schwangerschaftswochen als schlechten prognostischen Faktor (Huang et al., 2007) und empfiehlt, dass bei Abwesenheit von klinischer Verschlechterung und anderer Indikationen eine Entbindung bei Schwangerschaftswoche 37 – 38 in Erwägung gezogen werden sollte (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht eindeutig. Ebenso verhält es sich mit der Entbindungsmethode. Lediglich bei stark ausgeprägten Ödemen wird auf Grund der erhöhten Gefahr von Geburtstraumata empfohlen, eine Sectio caesarea durchzuführen (Society for Maternal-Fetal et al., 2015). Da bei einem vorbekannten NIHF von einer benötigten intensivmedizinischen Behandlung des Neugeborenen ausgegangen werden kann, sollte die Entbindung in einem Krankenhaus mit Perinatalzentrum erfolgen (Society for Maternal-Fetal et al., 2015).

### **2.3 Kardiogener nicht immunologischer Hydrops fetalis**

Der kardiogene NIHF stellt mit vermutlich über 20% die größte Gruppe der NIHF Fälle dar (Society for Maternal-Fetal et al., 2015, Bellini et al., 2009). Kardiogene Ursachen können strukturelle Herzfehler, Arrhythmien, Kardiomyopathien, Myokarditis, kardiale Tumore oder vaskuläre Veränderungen sein (Yuan, 2017). Als pathophysiologische Grundlage geht man davon aus, dass es durch eine Druckerhöhung im rechten Atrium zu einer erhöhten Vorlast in den zentralen Venen kommt. Durch diesen Rückstau kommt es zur verstärkten Ödembildung (Swearingen et al., 2020). Das klinische Bild der Ödembildung kann zudem durch einen Rückstau in die Venae hepaticae verstärkt werden. Die daraus hervorgehende verminderte Leberfunktion resultiert in einer Hypoalbuminämie. Der verringerte Albuminspiegel im Serum fördert noch zusätzlich die Ödembildung und somit das Erscheinungsbild des Hydrops fetalis (Bellini et al., 2009). Zur Diagnostik eines kardiogenen NIHF hat sich die Echokardiographie als hoch effektive Methode etabliert (Yuan, 2017).

Für den NIHF bei strukturellen Herzfehlern wird eine Mortalität von bis zu 92% angegeben. Weitestgehend ist die Mortalität von der Schwere des intrauterinen Defekts abhängig (Randenberg, 2010).

Sowohl Tachyarrhythmien als auch Bradyarrhythmien können einen NIHF bewirken. Die häufigsten tachykarden Herzrhythmusstörungen, welche zu einem NIHF führen, sind supraventrikuläre Tachykardien und Vorhofflattern. In diesen Fällen kann eine transplazentare medikamentöse Therapie das Outcome verbessern (Abrams et al., 2007, Moodley et al., 2013, Randenberg, 2010). Genauere Angaben bezüglich der Verteilung kardialer Genesen für einen NIHF werden in der Literatur bisher nicht strukturiert erfasst. Bei fetalen Bradykardien ist die Ätiologie am Häufigsten bedingt durch atrioventrikuläre Blöcke, die sekundär durch eine immunogene Genese oder primär durch eine strukturelle Genese entstanden sind. Therapieversuche bei intrauterinen atrioventrikulären Blöcken vom Grad drei mit Kortikosteroiden haben sich nicht als hilfreich erwiesen. In diesem Kollektiv war die Prognose ungünstig (Friedman et al., 2009). Eine generelle intrauterine Therapie kann in Fällen mit atrioventrikulären Blöcken nicht empfohlen werden (Society for Maternal-Fetal et al., 2015).

Fetale kardiale Tumore zeigen oft eine komplette Remission noch während der Schwangerschaft oder kurz nach der Geburt. Die häufigsten fetalen kardialen Tumore sind Rhabdomyome (Holley et al., 1995). Die Prognose sowie Therapieoptionen sind abhängig von Ursprung, Lokalisation, Größe sowie Ausmaß der Komplikationen (Yuan, 2018).

Eine fetale oder perinatale Myokarditis kann ebenso zu einem NIHF führen. Die meisten beschriebenen Fälle sind auf eine maternale Infektion mit dem Parvovirus B 19 in Zusammenhang zu bringen (Ornoy and Ergaz, 2017, Yuan, 2017).

Auch Strukturelle Herzfehler können ein NIHF zur Folge haben (Yuan, 2017). Man kann diese Herzfehler in zyanotische und azyanotische Herzfehler unterteilen. In die Gruppe der zyanotischen Herzfehler gehören die Fallot-Tetralogie, die Transposition großer Gefäße, die Trikuspidalatresie, die Pulmonalatresie sowie vollständige Anomalien des Pulmonalvenenrückflusses (Lopez et al., 2018, Triposkiadis et al., 2022). Zu den azyanotischen Herzfehlern gehören zum einen Defekte die einen Links-Rechts-Shunt bedingen (Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, Atrioventrikulärer Kanal) und solche die eine Obstruktion erzeugen (Pulmonalklappenstenose, Aortenstenose, Aortenisthmusstenose) (Lopez et al., 2018, Triposkiadis et al., 2022). Die Therapieansätze hier sind je nach Ätiologie sehr individuell.

## 2.4 Cardiovascular Profile Score (CVPS)

Der CVPS setzt sich aus fünf Kategorien zusammen, die im Rahmen einer pränatalen Dopplersonographie und Echokardiographie erhoben werden können. Die Erhebung des CVPS erfolgt beim ersten Auftreten von Symptomen eines Hydrops fetalis und idealerweise auch in den Kontrolluntersuchungen (Hofstaetter et al., 2006). Diese fünf Kategorien wurden in der Vergangenheit, jede für sich, bereits mit der Prognose von Hydrops fetalis-Fällen untersucht und eine Korrelation in Bezug auf das Outcome beschrieben (Falkensammler et al., 2001). Beschrieben wird der Score in unterschiedlichen Arbeiten (Falkensammler et al., 2001, Hofstaetter et al., 2006, Huhta, 2015, Makikallio et al., 2008). Es werden in jeder der fünf Kategorien 0-2 Punkte vergeben, sodass ein Minimalwert von 0 Punkten erreicht werden kann und ein Maximalwert von 10 Punkten.

*Tabelle 2 CVPS Tabelle*

Kategorie/Punkte	2	1	0
Hydrops	Nein	Aszites / Pleuraerguss / Perikarderguss	Hautödem
Kardiomegalie (Herz/Thorax)	>0,20 und ≤0,35	0,35-0,50	>0,50 und <0,20
Herzfunktion	Normale Trikuspidal- und Mitralklappe, biphasische diastolische Füllung	Trikuspidalinsuffizienz	Mitralinsuffizienz, monophasische diastolische Füllung
A.umbilicalis Doppler	Enddiastolischer Fluss vorhanden	Enddiastolischer Fluss nicht vorhanden	Enddiastolischer Rückfluss
Venöser Doppler: V.umbilicalis (V.u.), Ductus venosus (D.v.)	V.u. nicht pulsatil, D.v. pulsatil	V.u. nicht pulsatil, D.v. pulsatil mit Rückfluss	V.u. pulsatil

### 2.4.1 Hydrops fetalis

Mittels Ultraschall wird nach einem Aszites, einem Pleura-/ Perikarderguss und nach Hautödemen gesucht. 2 Punkte werden vergeben, wenn keine der 4 Kategorien auffällig sind. 1 Punkt, wenn mindestens Aszites, Pleura- oder Perikarderguss gegeben ist und 0 Punkte werden vergeben wenn ein Hautödem vorliegt.

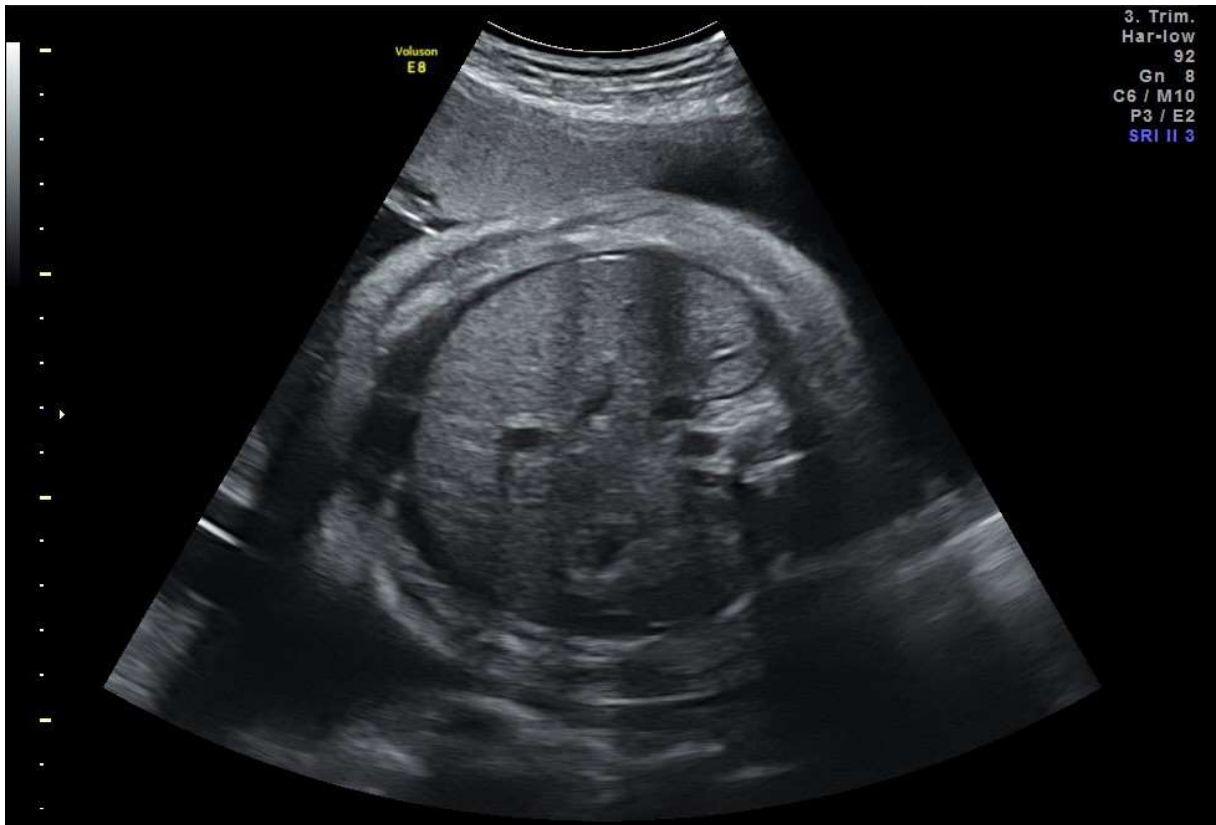


Abbildung 1 Sonographisches Hautödem (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz)



Abbildung 2 Sonographisches Hautödem 0,74cm (Dionysopoulou et al., 2023)

## 2.4.2 Kardiomegalie

Das Herz wird in der Sonographie in einem Transversalschnitt des Thorax im Vierkammerblick dargestellt. Das Verhältnis der Herzfläche zur Thoraxfläche wird gemessen. Das Herz-Thorax-Verhältnis entspricht hierbei der Herzfläche / Thoraxfläche. 2 Punkte werden für den Bereich  $>0,2$  bis  $\leq 0,35$  vergeben. 1 Punkt für den Bereich  $0,35$  bis  $0,50$  und 0 Punkte für den Bereich  $>0,50$  und  $<0,20$ .

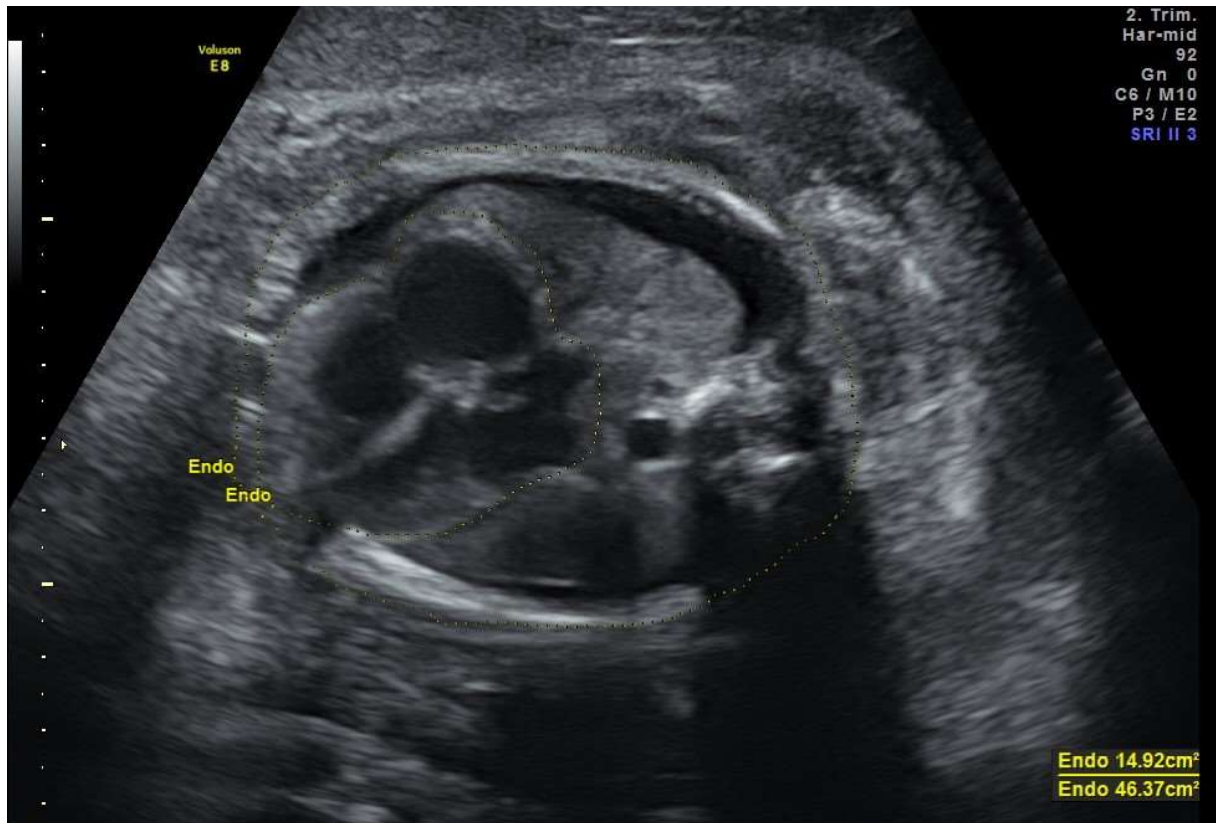


Abbildung 3 Sonographisches Herz-/Thorax-Verhältnis circa 0,32 (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz)

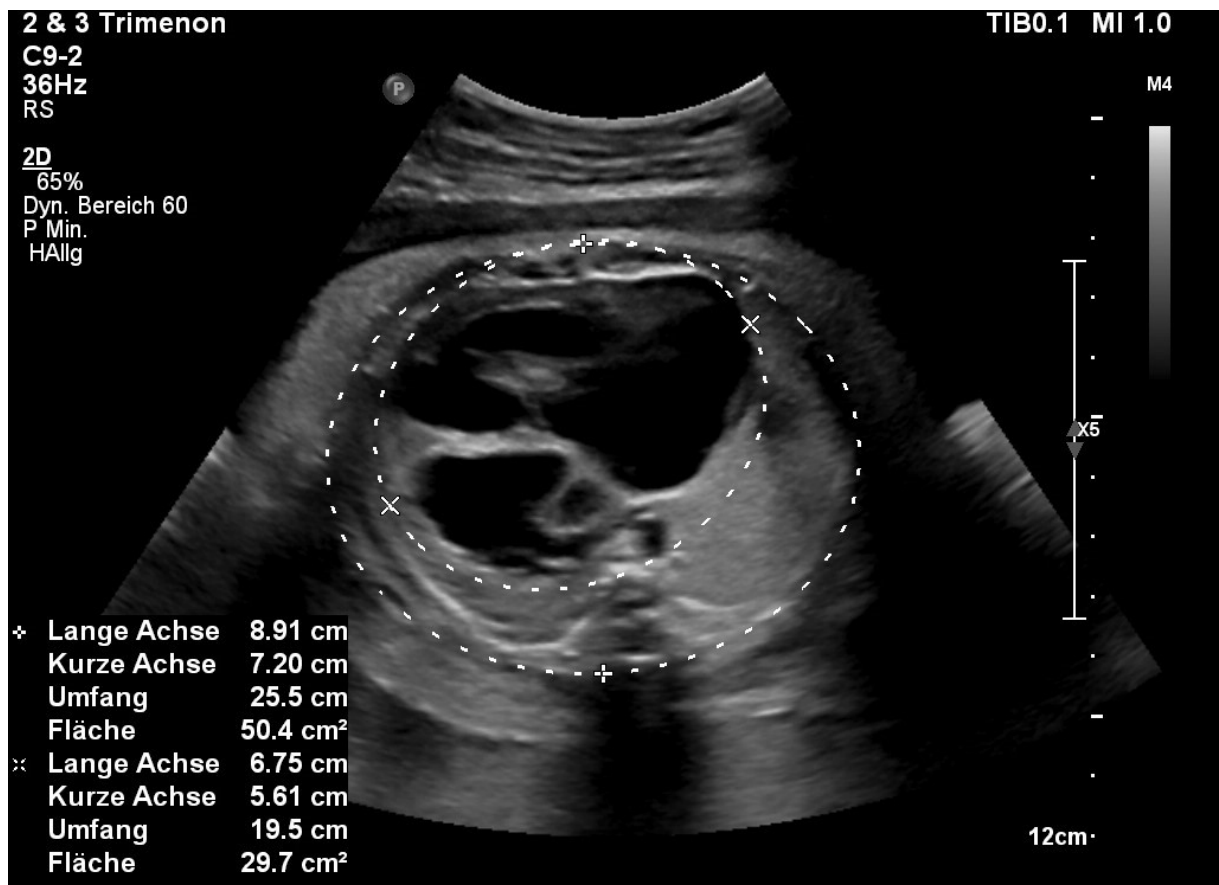


Abbildung 4 Sonographisches Herz-/Thorax-Verhältnis rund 0,59 (Dionysopoulou et al., 2023)

### 2.4.3 Herzfunktion

Die Herzfunktion wird anhand der atrio-ventrikulären Klappen beurteilt. 2 Punkte werden für eine normale Trikuspidal- und Mitralklappe mit einem biphasischen diastolischen Füllungsmuster vergeben. 1 Punkt wird bei einer Trikuspidalinsuffizienz vergeben und 0 Punkte bei einer Mitralinsuffizienz oder einem monophasischen diastolischen Füllungsmuster.



Abbildung 5 Sonographische Darstellung des Herzens ohne Fluss (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz)

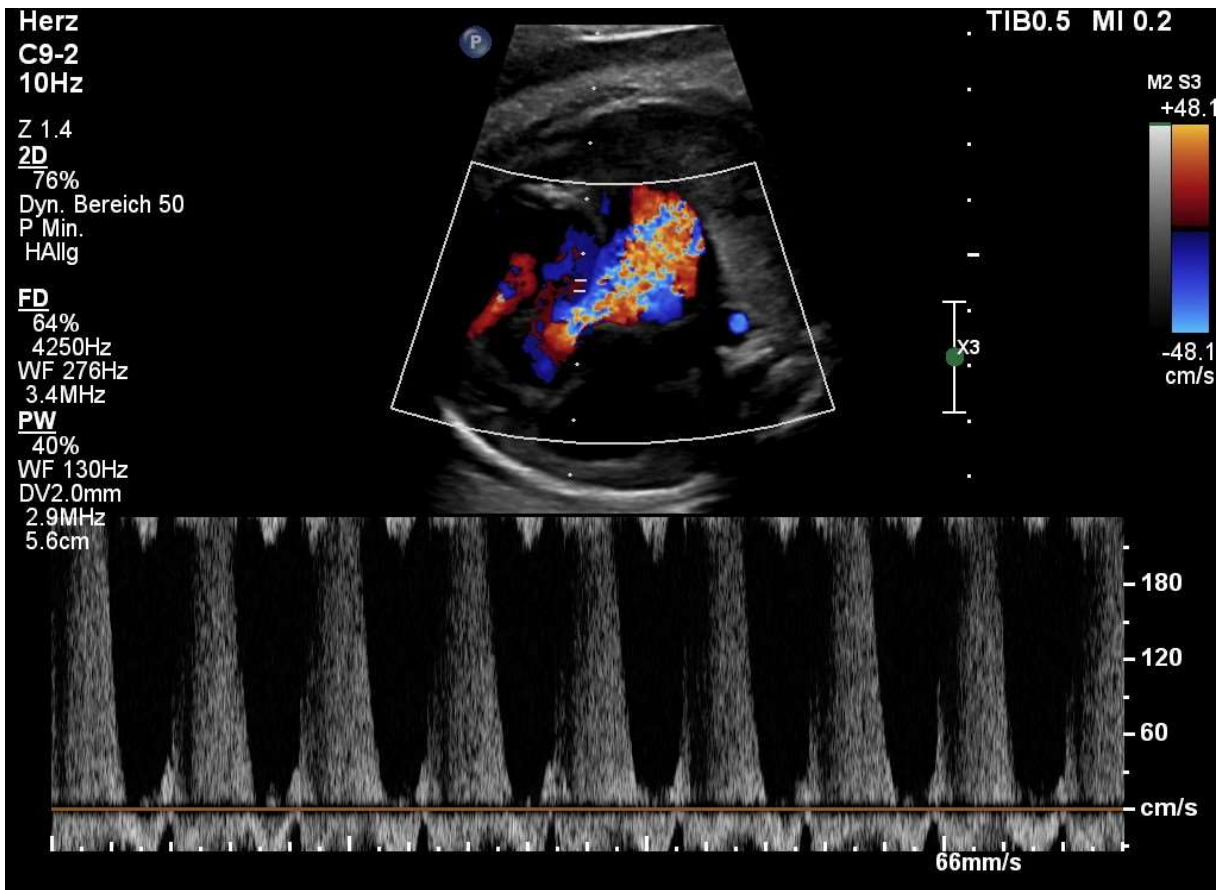


Abbildung 6 Farbcodierte Duplexsonographie einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (ViewPoint Bild- und Befunddokumentation Universitätsmedizin Mainz)

#### 2.4.4 Doppler der A. umbilicalis

Der Blutfluss in der A. umbilicalis ist ein nicht invasives Zeichen für den kardialen Blutausswurf und für den Widerstand der Plazenta. 2 Punkte werden für einen positiven enddiastolischen Fluss vergeben. 1 Punkt wird vergeben, wenn enddiastolisch kein Fluss mehr besteht und 0 Punkte werden für einen rückwärts gerichteten enddiastolischen Fluss in der A. umbilicalis vergeben.

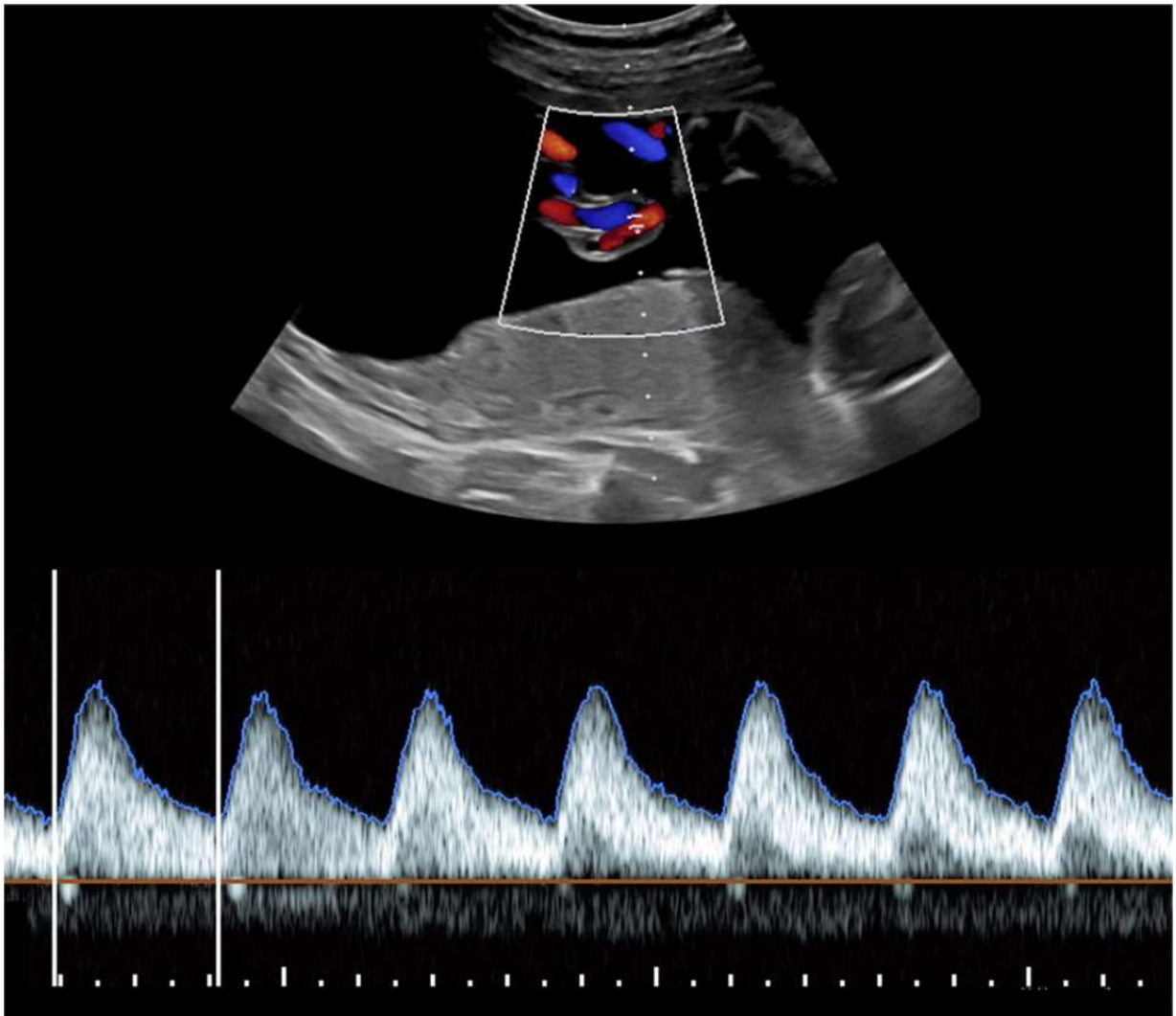


Abbildung 7 positiver enddiastolischer Fluss A. umbilicalis (Dionysopoulou et al., 2023)

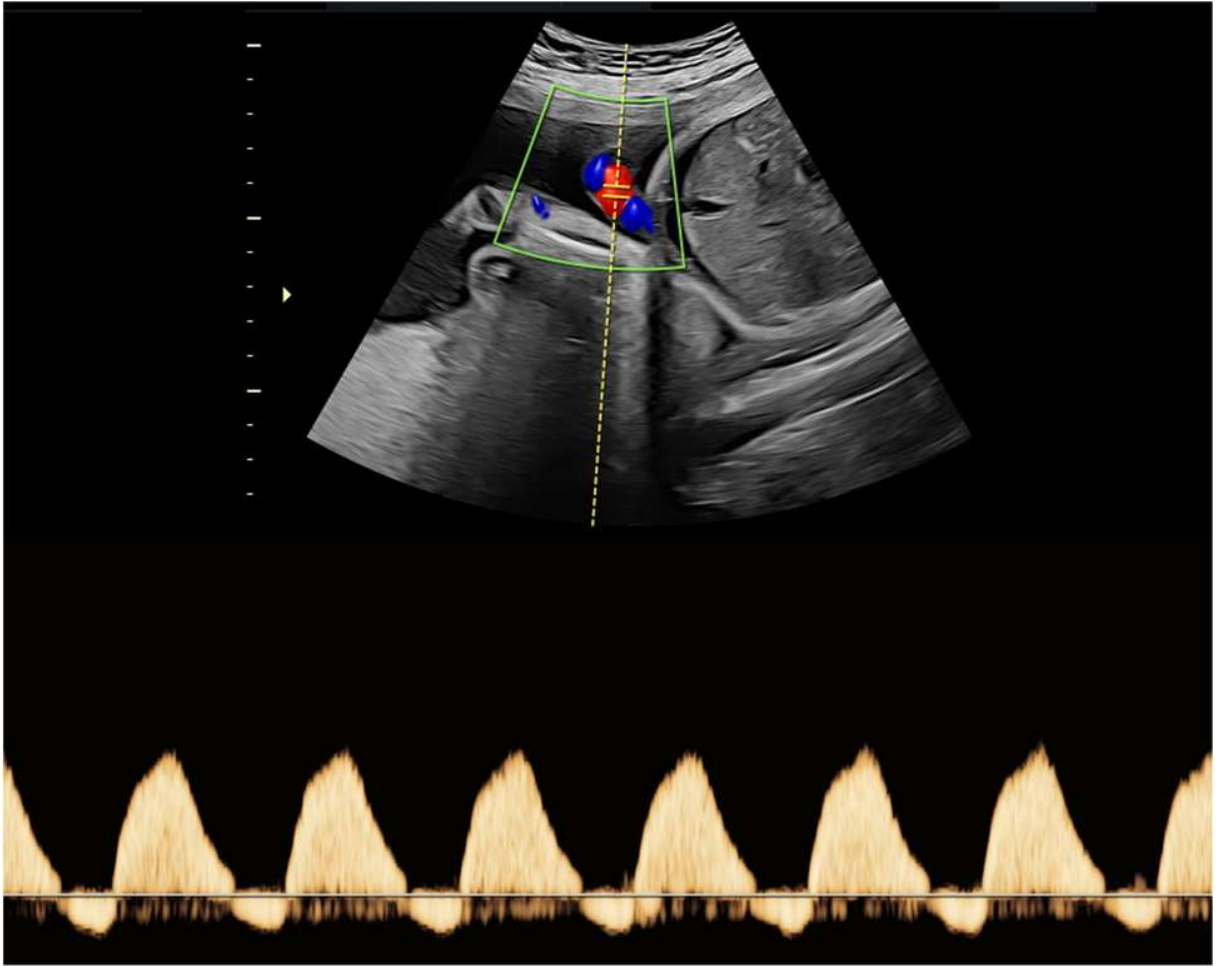


Abbildung 8 retrograder enddiastolischer Fluss A. umbilicalis (Dionysopoulou et al., 2023)

### 2.4.5 Venöser Doppler: in der V. umbilicalis und im Ductus venosus

Der Fluss in den Venen spiegelt den intraatrialen Druck wider. 2 Punkte werden für ein nicht pulsatile Flussmuster der V. umbilicalis und eine leichte triphasische Pulsation im Flussmuster des Ductus venosus vergeben. 1 Punkt wird bei nicht pulsatilem Flussmuster der V. umbilicalis, aber zum Stillstand kommender Fluss oder sogar Rückfluss im Ductus venosus während der Vorhofkontraktion vergeben. 0 Punkte werden bei einem pulsierenden Flussmuster in der V. umbilicalis vergeben.

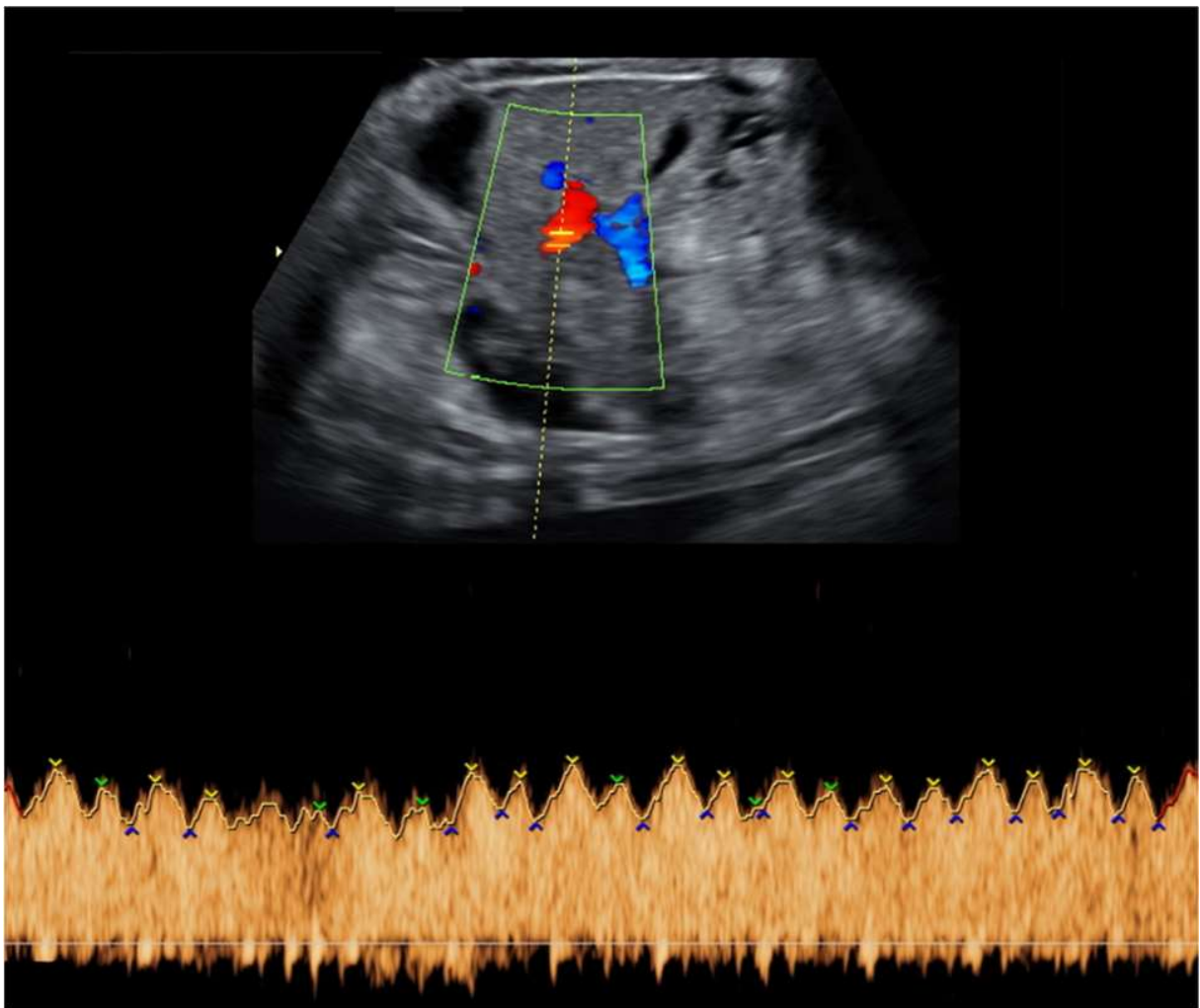
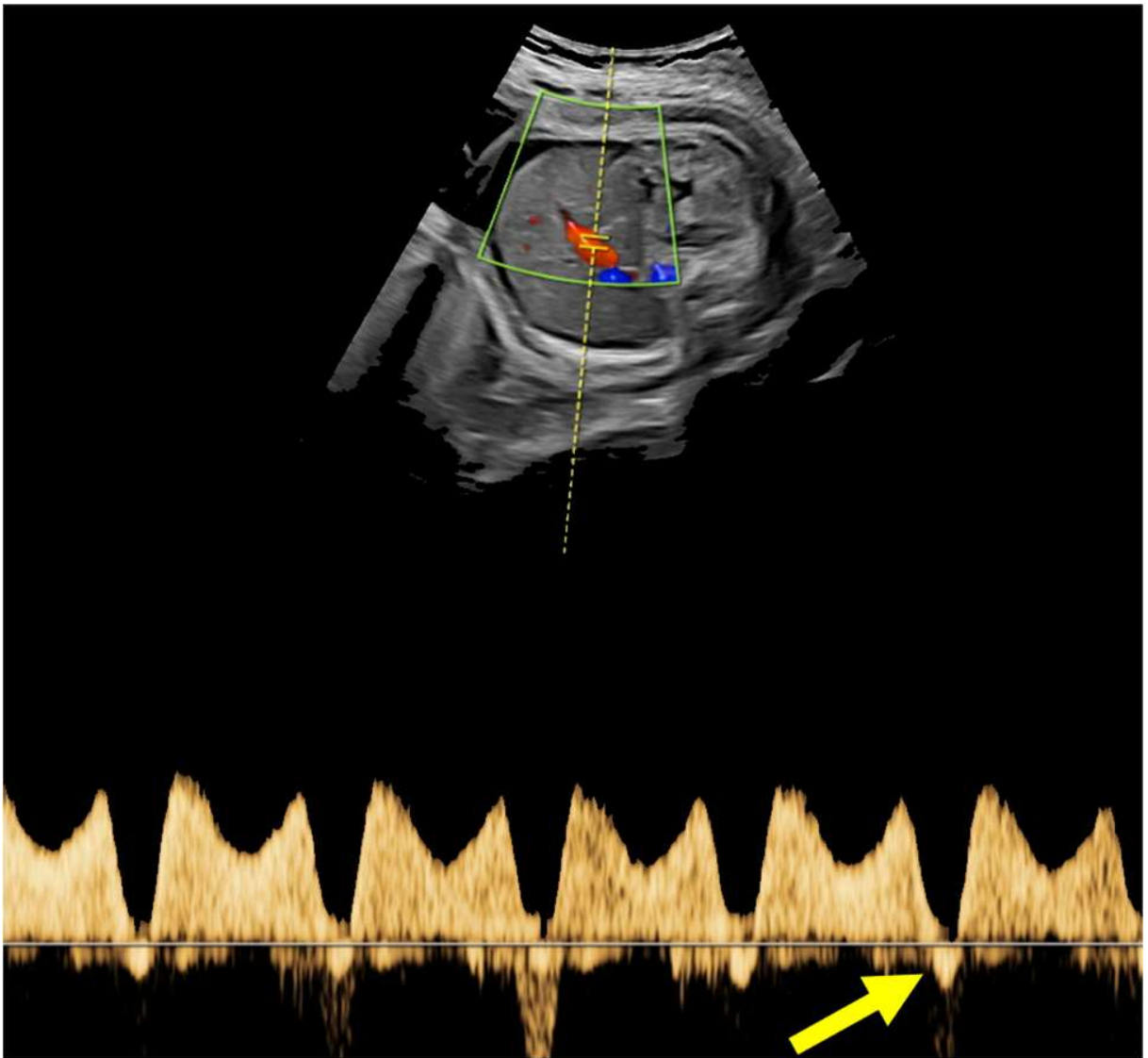


Abbildung 9 leichte triphasische Pulsation im Flussmuster des Ductus venosus (Dionysopoulou et al., 2023)



*Abbildung 10 retrograder Fluss (gelber Pfeil) im Ductus venosus während der Vorhofkontraktion (Dionysopoulou et al., 2023)*

## **2.5 CVPS als Monitoring für NIHF Patienten mit kardialer Ätiologie**

In der Arbeit von Hofstaetter (Hofstaetter et al., 2006) wird der CVPS als Überwachungsmöglichkeit für Feten mit einem NIHF beschrieben. Die retrospektive Studie aus zwei Krankenhäusern umfasst 102 Fälle von Feten mit einem Hydrops fetalis. Die Ätiologie der Fälle von Hydrops fetalis ist unterschiedlich. Als Gemeinsamkeit liegt zu Grunde, dass in allen Fällen im Rahmen der pränatalen Sonographie ein Hydrops fetalis mit Hautödem und einer kardiovaskulären Beteiligung auffällig waren.

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob das Outcome der Feten mit der Schwere des Herzfehlers (nach Evaluation mittels CVPS) in Verbindung gebracht werden kann. Die zentrale Frage, die sich stellte, war, welche Feten mit Hydrops fetalis ein erhöhtes Risiko haben prä- bzw. perinatal zu versterben und ob die Schwangerschaftswoche, in welcher der CVPS erhoben wird, eine Auswirkung auf den prädiktiven Wert der Methode hat.

Als Ergebnis wird beschrieben, dass der Median des Scores der verstorbenen Feten bei einem Score von 6 Punkten liegt und bei den Überlebenden bei 7 Punkten. Ein CVPS von 5 oder weniger sei mit einer höheren perinatalen Mortalität assoziiert. Bei 40 der 102 Fälle konnten mehrere Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich, dass in solchen Fällen, in denen sich der Score in Folgeuntersuchungen verbesserte, das Outcome auch besser war als im Vergleich zu jenen Fällen, in denen der Score sich im Verlauf verschlechterte. Dies sei im Grunde auch darauf zurückzuführen, dass die Feten, die behandelbare Ursachen hatten und zwischenzeitlich eine effektive Therapie bekamen sich im Score verbessern konnten. Die besten prädiktiven Eigenschaften hatten bei den mehrfach untersuchten Feten die Entwicklung des Hydrops fetalis an sich und der Wert der venösen Doppleruntersuchung.

Im Allgemeinen zeigte sich, dass der beste prädiktive Indikator für das Outcome des Fetus die venöse Doppleruntersuchung der V. umbilicalis und des Ductus venosus ist. Die Herzfunktion sowie die Kardiomegalie folgten bezüglich der prädiktiven Aussagekraft. Die Exaktheit der Prognose des Outcomes war in späteren Schwangerschaftswochen höher als in früheren.

Auf Grund der geringen Fallzahlen wird von den Autoren darauf hingewiesen, dass zusätzliche prospektive Anwendungsstudien nötig sind um die Aussagekraft des CVPS in Bezug auf die Überwachung und Prognose für Feten mit einem Hydrops fetalis zu erhöhen. Durch steigende dokumentierte Fallzahlen kann die Aussagekraft des CVPS bei NIHF überprüft und gegebenenfalls optimiert werden. Die Unterscheidung in kardiogene Ätiologien in Bezug auf den NIHF und in diesen Fällen die Erhebung des CVPS kann ebenfalls neue Erkenntnisse bringen. Deswegen wäre in prospektiven Studien eine weitere Differenzierung der Befunde hilfreich.

Ebenso zu finden sind Studien, welche Feten mit angeborenem Herzfehler retrospektiv mit dem CVPS untersuchten ohne jedoch den Bezug zu dem Symptombild eines Hydrops fetalis zu betrachten (Miyoshi et al., 2019, Wieczorek et al., 2008).

### **3 Material und Methoden**

In dieser retrospektiven Arbeit werden elf Feten mit einem NIHF betrachtet, die eine kardiale Erkrankung, eine kardiovaskuläre Erkrankung und / oder eine strukturelle Herzerkrankung haben. Die Patienten- und Ultraschalldaten werden retrospektiv betrachtet und analysiert.

Die pränatale Beratung bezüglich der Diagnose, Prognose und Empfehlungen zur weiterführenden Behandlung wurden durch ein interdisziplinäres Team von Spezialisten der Perinatalogie, Neonatologie und pädiatrischen Kardiologie durchgeführt.

#### **3.1 Vorgeschichte und Outcome**

Die Daten und Informationen bezüglich der Vorgeschichte / Vorerkrankungen, Geburt, Behandlung, Outcome sowie Plazentahistologie sind retrospektiv aus der Patientenakte der Mütter entnommen worden. Diese wurden im Rahmen der Untersuchung / Untersuchungen oder bei stationärer Betreuung durchgeführten Anamnesegespräche erhoben.

#### **3.2 Technische Hilfsmittel**

Die pränatalen Sonographieuntersuchungen und die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit Hilfe von Voluson E8 Expert (GE Healthcare System), Voluson E10 Expert (GE Healthcare System) oder Philips Epiq 5 (Philips Healthcare) durchgeführt. Diese sind mit einem 3,5 MHz- und einem 5 MHz-Schallkopf ausgestattet.

Alle Befunde und Bilder wurden in einem ViewPoint-Dokumentationssystem (GE Healthcare) für Bild- und Befunddokumentation archiviert, wodurch die retrospektive Auswertung möglich ist.

##### **3.2.1 Sonographie**

Die Sonographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches auf Schnittbildern basiert. Mittels ausgesendeter Ultraschallwellen und dem Empfang der reflektierten

Schallwellen (Echos) werden ca. 20 Bilder pro Sekunde erzeugt und auf dem Monitor dargestellt. Dieses Verfahren nennt man Real-time-Sonographie. Als Ultraschall an sich werden Schallwellen bezeichnet, deren Frequenz über 20 kHz liegen und somit oberhalb der menschlichen Hörschwelle sind. Übliche Frequenzen im Rahmen der medizinischen Sonographie und Diagnostik liegen zwischen 1-15 MHz.(Reiser et al., 2017)

### **3.2.1.1 Physikalische Grundlagen**

Schallwellen sind Schwingungen, die an Materie gebunden sind und ihre Energie nur in ihrer longitudinalen Ausbreitungsrichtung transportieren. Schallwellen werden durch die Kenngrößen Frequenz ( $f$ ), Wellenlänge ( $\lambda$ ) und die Amplitude ( $A$ ) beschrieben. Über die Formel  $\lambda * f$  lässt sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit (gemessen in Meter pro Sekunde [m/s]) bestimmen und sie ist abhängig von der Dichte und der Kompressibilität des Gewebes. So ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit in der Luft mit 330 m/s am Niedrigsten und im Knochen mit 3300 m/s am Höchsten. Für andere weichere Gewebe wie zum Beispiel Fett, Muskulatur, Wasser oder Organe (z.B. Nieren oder Leber) beträgt die Ausbreitungsgeschwindigkeit ca. 1500 m/s. Der Grund dafür, dass ein Bild entstehen kann, liegt an der Schwächung der Schallwellen in der Materie. Die Absorption (kinetische Energie der Schallwellen wird durch Reibung in Wärme umgewandelt), Reflexion (Rückstrahlung der Schallwellen), Brechung (Änderung der Ausbreitungsrichtung), Streuung (Ablenkung in alle Raumrichtungen) und Divergenz (Strahlenbündel driftet auseinander) führen zu der beschriebenen Schwächung (Reiser et al., 2017).

Das heißt, je höher die eingesetzte Frequenz des Schallkopfes ist, desto geringer ist die Eindringtiefe der Ultraschallwellen in das Gewebe. Möchte man eine tiefer gelegene Organstruktur darstellen, muss man eine geringere Frequenz wählen als bei einer oberflächlichen Struktur. Jedoch leidet unter der eingesetzten niedrigen Frequenz die Ortsauflösung, welche bei höheren Frequenzen besser ist. Im Rahmen des Auflösungsvermögens unterscheidet man das axiale Auflösungsvermögen, welches nur von der Wellenlänge abhängt und beschreibt den kleinsten Abstand von zwei noch getrennt abgebildeten Grenzflächen in Richtung der Schallausbreitung. Des Weiteren hängt das laterale Auflösungsvermögen nicht nur von der Wellenlänge ab

sondern ebenso von der Schallfeldbreite (Geometrie des Schallkopfes) ab. Mit zunehmender Eindringtiefe wird diese kleiner (Reiser et al., 2017).

### **3.2.1.2 Bildentstehung/-erzeugung**

Der piezoelektrische Effekt ist die Grundlage der Aussendung und des Empfangs von Ultraschallwellen. Piezokristalle (Kristalle mit polaren Achsen) verformen sich periodisch, wenn eine Wechselfspannung angelegt wird. Dadurch werden mechanische Schwingungen erzeugt und ein kurzer Schallimpuls wird ausgesendet. Das zurückkommende Echo wird ebenfalls von den Piezokristallen empfangen. Diese Schallwellen verformen die Piezokristalle, wodurch eine Spannung gemessen werden kann. Damit eine eindeutige Ortskodierung vorgenommen werden kann, müssen alle Echos wieder am Schallkopf angekommen sein bevor der nächste Schallimpuls und somit das nächste Bild erzeugt werden kann.

Da Gewebe mit unterschiedlicher Dichte die Schallwellen unterschiedlich stark absorbieren, entsteht eine Differenz in der Amplitude von abgegebener Schallwelle und dem Echo. Die Laufzeit der Schallwelle ist abhängig davon, an welcher Grenzfläche sie reflektiert wurde. Somit kann auf die Lage im Körper zurückgeschlossen werden und das Ausmaß der Reflexion in einem Grenzflächenbereich gibt Anhalte auf die beteiligten Gewebe in diesem Bereich. Auf dieser Grundlage wird schließlich das Bild erzeugt (Reiser et al., 2017).

### **3.2.1.3 B-Mode-Verfahren**

Den zurückgeworfenen Echos werden Grauwerte zugeordnet. Diese Grauwerte richten sich nach der Amplitude im Verlauf der Laufstrecke. Es ist so aufgeteilt, dass höhere Amplituden sich immer näher Weiß und umgekehrt niedrige Amplituden sich Schwarz annähern. Diese nebeneinander liegenden grauen Linien bilden schließlich ein Schnittbild in verschiedenen Helligkeiten, welches auf dem Monitor zu sehen ist (B-Mode=brightness mode) (Reiser et al., 2017).

### **3.2.1.4 M-Mode-Verfahren**

Der M-Mode (M-Mode=motion mode) bedient sich einem ähnlichen Verfahren wie der B-Mode. Auch hier werden die Echoamplituden in verschiedenen Graustufen angezeigt. Jedoch beschallt man in konstanter Position einen konstanten Ort. Diese Echos werden auf einer Zeitachse nebeneinander aufgetragen. Somit ist es möglich einen dynamischen Prozess bzw. eine Bewegung darzustellen. Zum Beispiel im Bereich der Kardiologie wird diese Verfahren zur Beurteilung von Herzklappenbewegungen oder Muskelkontraktionen angewendet (Reiser et al., 2017).

### **3.2.1.5 Doppler-Verfahren**

Für das Doppler-Verfahren macht man sich den Dopplereffekt zu Nutze. Dieser Effekt beschreibt, dass eine Welle (egal ob z.B. Schallwelle oder Lichtwelle), welche sich auf etwas zubewegt an Frequenz zunimmt und umgekehrt sich eine Welle, die sich von etwas wegbewegt in der Frequenz verringert. Die Differenz, die zwischen einer gesendeten Frequenz und einer empfangenen Frequenz liegt, wird als Dopplerfrequenz oder Frequenzverschiebung bezeichnet (Amann-Vesti et al., 2015). Beim Dopplerverfahren werden Frequenzverschiebungen, die an bewegten Reflektoren auftreten, registriert. So können zum Beispiel Flussrichtungen bestimmt werden und man bekommt einen Hinweis auf die Flussgeschwindigkeit.

Bei der Pulsed-Wave-Dopplersonographie (PW-Dopplersonographie) werden an einer bestimmten Messprobe entlang des Strahlengangs die reflektierten Frequenzen der Echos ausgewertet. Dies ermöglicht, dass das Dopplersignal räumlich einem Gefäßabschnitt zugeordnet werden kann. Kombiniert man die PW-Dopplersonographie mit einer B-Mode-Sonographie bezeichnet man dies als Duplexsonographie (Amann-Vesti et al., 2015).

Die Farbkodierte Duplexsonographie (FDKS) zeigt in Kombination mit einem B-Mode-Bild die Stellen an, an der ein Fluss (z.B. Blutfluss) nachweisbar ist. Ein Flusssignal, welches auf den Schallkopf zuläuft wird in Rot dargestellt; in Blau erscheint dieses, wenn es vom Schallkopf wegläuft. Die Flussgeschwindigkeit kann zudem durch die Helligkeit der Farbe ausgedrückt werden (Reiser et al., 2017).

### **3.2.1.6 Pulsatilitäts-Index**

Der Pulsatilitäts-Index (PI) beschreibt die Differenz zwischen der maximalen systolischen und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit. Der Pulsations-Index hat gegenüber dem Resistance-Index (RI) den Vorteil, dass er außer der Vorwärtsströmung auch die frühdiastolische Rückwärtsströmung einbeziehen kann und somit als triphasischer Strömungsgeschwindigkeitspuls dient (Amann-Vesti et al., 2015).

### **3.2.2 Anwendungsgebiete**

Der B-Mode wurde zur Detektion von Ödemen und / oder Flüssigkeitsansammlungen genutzt und somit der Hydrops fetalis diagnostiziert. Zudem wurde mittels B-Mode auch die Kardiomegalie untersucht, indem ein Transversalschnitt des Thorax mit Vierkammerblick auf das Herz eingestellt wurde und das Verhältnis von Herzfläche zu Thoraxfläche ermittelt wurde.

Der M-Mode wurde zur Analyse und Diagnostik des Herzrhythmus bzw. von Herzrhythmusstörungen eingesetzt.

Die Duplexsonographie wurde im Rahmen der Untersuchung der Trikuspidalklappe, sowie der Mitralklappe eingesetzt. Auf dieser Grundlage wurde die Herzfunktion beurteilt.

Mit der Farbkodierten Duplexsonographie wurde die A. umbilicalis, die V. umbilicalis und der Ductus venosus dargestellt und untersucht. Zusätzlich wurde der Pulsatilitäts-Index dieser Gefäße erhoben.

Anhand dieser sonographischen Befunde wurde schließlich der CVPS retrospektiv erhoben.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Fallauswahl**

In einem Zeitraum von 2005 bis 2018 wurden an der Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 88 Fälle mit pränatalem Verdacht auf einen Hydrops fetalis oder einem postnatal gesicherten Hydrops fetalis dokumentiert. In dieser Arbeit wird auf 17 Fälle von Hydrops fetalis Bezug genommen, bei denen es sich um einen NIHF handelte und zugleich der Verdacht einer kardiovaskulären Ursache bestand.

Von diesen 17 Fällen ist bei einem Fall das Outcome nicht eruierbar gewesen, da nicht nachvollzogen werden konnte ob und wo das Kind geboren wurde. In vier weiteren Fällen konnten weder pränatale Sonographiebilder noch Befunde auffindig gemacht werden, sodass insgesamt in fünf Fällen die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnten. Bei einem weiteren Fall sind die benötigten Daten vollständig, jedoch wurde bei 20 Schwangerschaftswochen die Schwangerschaft aufgrund des Nachweises einer Trisomie 13 abgebrochen. Bei SSW 19 + 4 wurde retrospektiv ein CVPS von 5 (0/2/2/1/0) erhoben.

Somit werden in dieser Arbeit elf Fälle von kardiogenem NIHF zusammengefasst.

#### **4.1.1 Fallübersicht**

Zum Zeitpunkt der Entbindung wiesen die Frauen ein Alter zwischen 23 und 38 Jahren auf (im Median 29,6 Jahre). Die Sonographiebefunde bezüglich des NIHF wurden zwischen der Schwangerschaftswoche 24 + 1 und 35 + 0 (im Median bei SSW 29 + 2) dokumentiert.

Bei allen 11 Fällen lag in der pränatalen echokardiographischen Diagnostik der Verdacht auf einen NIHF mit kardiogener Genese vor. Bei allen, außer einem lebend geborenem Kind (Fall 5), bestätigte sich in der postnatalen Untersuchungen die kardiale Genese.

Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht aller in die Auswertung eingeschlossener Fälle in Bezug auf den Zeitpunkt der pränatalen Erhebung des CVPS, das Ergebnis des CVPS, den Entbindungszeitpunkt, die Diagnose, den Apgar-Score sowie das Outcome.

Es kam in 4 von 11 Fällen zu einem Versterben bis zum Ende des Kontrollzeitraums von 6 Monaten (36%). In einem Fall kam es zu einem intrauterinen Versterben bei 26+0 SSW mit einer Aortenatresie und einem verschlossenen Foramen ovale (Fall 7). Den Kontrollzeitraum von 6 Monaten überlebten 3 Feten nicht. Hiervon zeigten sich in 2 Fällen eine linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie (LVNC), ein Kind dieser Gruppe verstarb 6 Wochen (Fall 6) und ein Kind 4 Monate (Fall 2) nach Geburt. 2 Monate nach Geburt kam es im vierten Fall bei einem 22q11 Mikrodeletions-Syndrom (DiGeorge-Syndrom) mit einem Double outlet right ventricle (DORV) sowie einer Pulmonalklappenstenose zum Versterben (Fall 4).

7 von 11 Patienten überlebten den Kontrollzeitraum von 6 Monaten (64%). 2 Fälle hatten supraventrikuläre Tachykardien (Fall 1 und Fall 10), ein Fall hatte eine CMV-Myokarditis (Cytomegalievirus-Myokarditis) mit dilatativer Kardiomyopathie (Fall 8), ein Fall hatte eine Trisomie 21 (Down-Syndrom) mit Stenose der linken Pulmonalarterie (Fall 9) und in einem Fall lag ein Double outlet right ventricle (DORV) bei einem Noonan-Syndrom (Pseudo-Turner-Syndrom) vor (Fall 11).

In einem weiteren Fall eines überlebenden Kindes zeigte sich die Diagnose einer Pulmonalklappen-Pseudoatresie mit Trikuspidalklappendysplasie, welche chirurgisch therapiert wurde (Fall 3).

Beim siebten überlebenden Kind bestätigte sich nach der Geburt die Verdachtsdiagnose einer kardialen Genese des NIHF nicht (Fall 5). Hier zeigte sich die Diagnose einer intrauterinen Dünndarmperforation / -nekrose mit Mekoniumperitonitis.

Tabelle 3 Fallübersicht

	CVPS erhoben in SSW	CVPS Ergebnis	SSW bei Entbindung	Apgar (1/5/10 Minuten)	Diagnose	Outcome
Fall 1	28+5	9	31+0	4/7/9	PSVT	Überlebt
Fall 2	30+2	6	32+2	3/6/7	LVNC	mit 4 Monaten verstorben
Fall 3	33+5	7	36+1	7/5/8	PK-Pseudoatresie, TK- dysplasie	Überlebt
Fall 4	26+4	5	30+2	5/7/8	DORV, Di George- Syndrom	mit 2 Monaten verstorben
Fall 5	32+1	9	32+2	5/6/8	Verdacht kardiale Genese nicht bestätigt, Intrauterine Dünndarmperforation mit Nekrose	Überlebt
Fall 6	28+5	5	36+4	4/3/7	LVNC	mit 6 Wochen verstorben
Fall 7	24+1	5	26+0	0/0/0	Aortenatresie, Verschluss Foramen ovale	tot geboren
Fall 8	25+0	8	39+5	9/10/10	CMV-Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie	Überlebt
Fall 9	32+6	6	32+6	2/3/6	Pulmonalarterienseno- se links, Trisomie 21	Überlebt
Fall 10	35+0	7	35+5	4/7/8	PSVT	Überlebt
Fall 11	30+0	8	30+1	1/3/4	DORV, Noonan- Syndrom	Überlebt

*PSVT paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, LVNC linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie, CMV Cytomegalievirus, DORV double outlet right ventricle, TK Trikuspidalklappe, PK Pulmonalklappe*

## **4.2 CVPS Auswertung**

Die elf Fälle wurden nach dem CVPS einzeln retrospektiv anhand der dokumentierten Sonographiebilder und Sonographiefunde eingeteilt. Es wurden Scorewerte von 5 bis 9 Punkten erreicht. Der Mittelwert berechnet sich im Rahmen unserer Erhebung mit 6,9 Punkten.

Abbildung 11 zeigt eine Übersicht der Verteilung der CVPS-Ergebnisse. In Tabelle 4 wird der jeweilige Fall nach exakten Werten der einzelnen Bestandteile des CVPS gegenübergestellt.

In 10 von 11 Fällen konnte im Rahmen des CVPS bei den Feten ein Hydrops mit Aszites und/oder Pleuraerguss und / oder Perikarderguss festgestellt werden, 5 hiervon präsentierten zudem ein Hautödem. Mit Hydrops überlebten 6 Feten (Fälle 1/5/8/9/10/11) und 4 verstarben (Fälle 2/4/6/7).

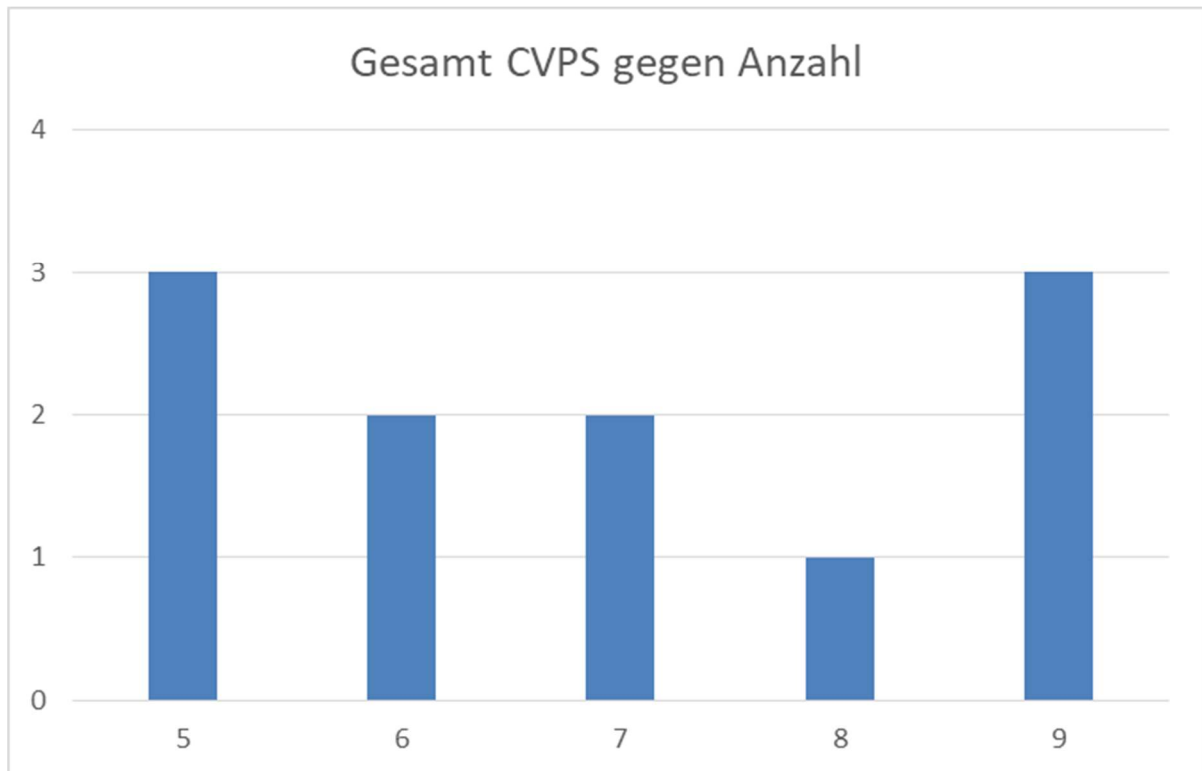
Eine Kardiomegalie zeigte sich bei 5 Feten (Fälle 2/3/4/6/7) von denen lediglich ein Fetus den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, nach chirurgischer Intervention bei Pulmonalklappen-Pseudoatresie mit Trikuspidalklappendysplasie, überlebte (Fall 3).

Eine normale Herzfunktion konnte im CVPS bei 5 Feten gesehen werden (Fälle 1/2/5/8/11). Ein Fetus von diesen verstarb (Fall 2). Von den gesamten 7 Überlebenden hatten 4 eine normale Herzfunktion (Fälle 1/5/8/11) wohingegen unter den 4 nicht Überlebenden lediglich in einem Fall eine normale Herzfunktion dokumentiert werden konnte (Fall 2).

Ein enddiastolisch retrograder Fluss der A. umbilicalis konnte in keinem der untersuchten Feten festgestellt werden. Ein enddiastolischer Null-Fluss der A. umbilicalis wurde bei einem Fetus mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) und Stenose der linken Pulmonalarterie (Fall 9), welcher überlebte, gesehen. In den übrigen 10 Fällen zeigte sich ein positiver enddiastolischer Fluss der A. umbilicalis.

In den venösen Doppleruntersuchungen zeigten sich in 8 von 11 Fällen in der V. umbilicalis der Fluss nicht pulsatil und im Ductus venosus zeigte sich ein pulsatiler

Fluss (Fälle 1/3/5/7/8/9/10/11). Von diesen überlebten 7 Feten, lediglich ein Fetus mit einer Aortenatresie und einem verschlossenen Foramen ovale überlebte nicht (Fall 7). 2 Feten mit nicht pulsatilem Fluss in der V. umbilicalis und pulsatilem Fluss im Ductus venosus mit retrogradem Fluss überlebten nicht (Fälle 2/4). In einer Untersuchung zeigte sich die V. umbilicalis mit einem pulsatilem Flussmuster, dieser Fetus verstarb 6 Wochen nach der Geburt (Fall 6)



*Abbildung 11 Gesamt CVPS-Ergebnis nach Anzahl der Fälle mit diesem Score  
Auf der Abszisse Höhe des CVPS Score, auf der Ordinate Anzahl der Patienten*

*Tabelle 4 Sonographisch erhobene Untereinheiten des CVPS je Fall*

	Hydrops	Kardiomegalie (Herz/Thorax)	Herzfunktion	A.umbilicalis Doppler	Venöser Doppler: V.u.,D.v.	<b>CVPS</b>
Fall 1	1	2	2	2	2	<b>9</b>
Fall 2	0	1	2	2	1	<b>6</b>
Fall 3	2	0	1	2	2	<b>7</b>
Fall 4	1	1	0	2	1	<b>5</b>
Fall 5	1	2	2	2	2	<b>9</b>
Fall 6	1	1	1	2	0	<b>5</b>
Fall 7	0	1	0	2	2	<b>5</b>
Fall 8	1	2	2	2	2	<b>9</b>
Fall 9	0	2	1	1	2	<b>6</b>
Fall10	0	2	1	2	2	<b>7</b>
Fall11	0	2	2	2	2	<b>8</b>

*Hydrops: 2 nicht vorhanden; 1 Aszites / Pleuraerguss / Perikarderguss; 0 Hautödem*

*Kardiomegalie: 2  $>0,20$  und  $\leq 0,35$ ; 1  $0,35-0,50$ ; 0  $>0,50$  und  $<0,20$*

*Herzfunktion: 2 Normale Trikuspidal- und Mitralklappe, biphasische diastolische Füllung; 1 Trikuspidalinsuffizienz; 0 Mitralsuffizienz, monophasische diastolische Füllung*

*A. umbilicalis-Doppler: 2 Enddiastolische Fluss vorhanden; 1 Enddiastolischer Fluss nicht vorhanden; 0 Mitralsuffizienz, monophasische diastolische Füllung*

*Venöser Doppler: 2 V.u. nicht pulsatil, D.v. pulsatil; 1 V.u. nicht pulsatil, D.v. pulsatil mit Rückfluss; 0 V.u. pulsatil*

## **5 Diskussion**

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten bezüglich des NIHF basieren auf der Zusammenfassung von elf Fällen, die in der Universitätsmedizin Mainz in einem Zeitraum von 13 Jahren (2005-2018) erhoben werden konnten. Die größte Vergleichbarkeit besteht zur Arbeit von Hofstaetter et al. aus dem Jahr 2006. In deren Arbeit wurden jedoch unterschiedliche Entitäten des Hydrops fetalis untersucht und mittels des CVPS überwacht. Dementgegen werden in dieser Arbeit explizit die Fälle von Hydrops fetalis mit einer kardiovaskulären Ursache untersucht.

### **5.1 Definition des Outcomes**

Im Vergleich unserer erhobener Patienten zu denen von Hofstaetter et al (2006) kann man sehen, dass das Outcome der einbezogenen Patienten eine ähnliche Tendenz zeigt, obwohl hier nur etwa ein Zehntel der Patientenzahl betrachtet wurde. Zu beachten ist hierbei noch, dass in diesen beiden Arbeiten die Endpunkte der Auswertungen nicht identisch gewählt sind. Bei Hofstaetter et al (2006) wurde in „Überlebt“, „perinatal verstorben“ und in „Abbrüche“ unterschieden (Abbildung 12), wohingegen in dieser Arbeit ebenso in „Überlebt“, aber im Unterschied dazu in „Maximal 6 Monate postpartal überlebt“ und in „Tot geboren“ unterschieden wurde (Abbildung 13). In Abbildung 12 und Abbildung 13 werden jeweils die Fallzahlen als auch die prozentuale Verteilung angegeben.

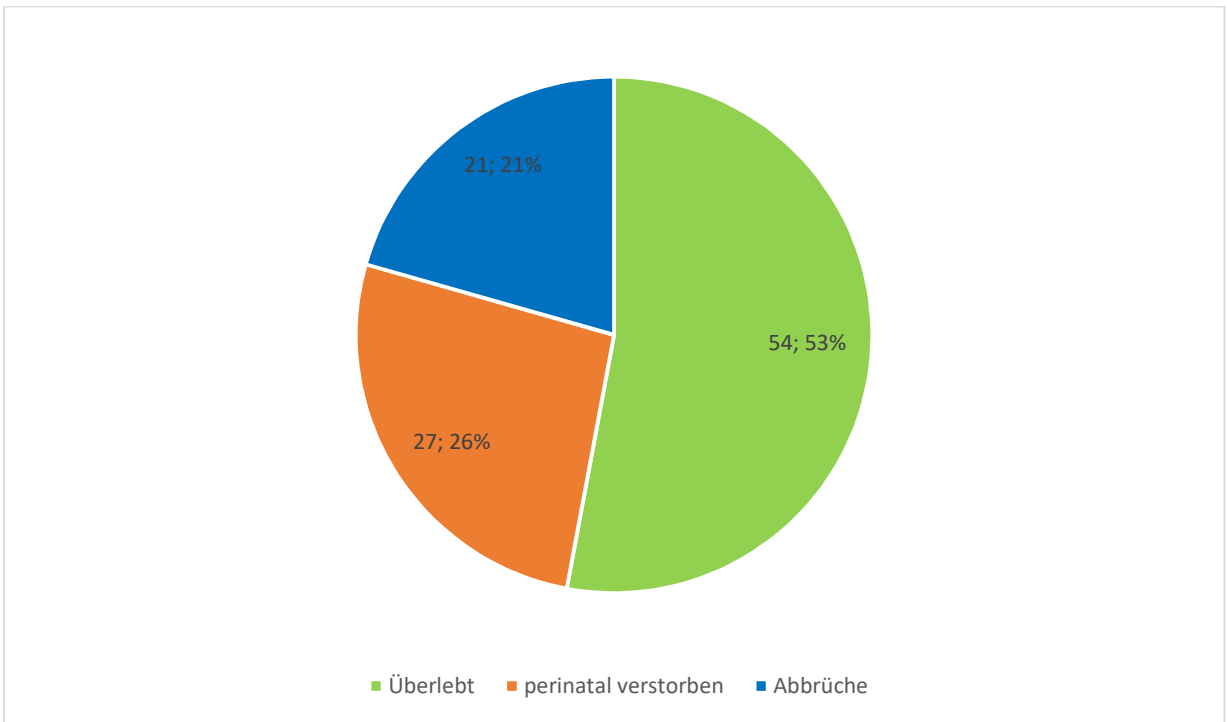


Abbildung 12 Outcome der Patienten in der Arbeit von Hofstaetter et al. 2006

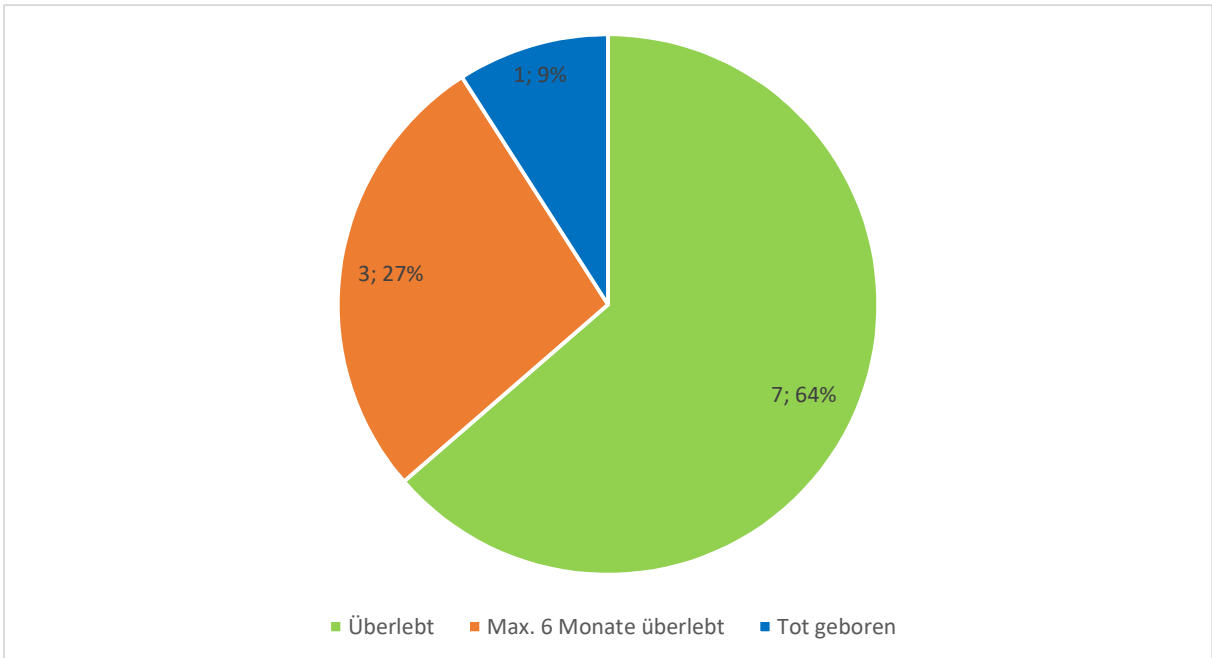


Abbildung 13 Outcome der Patienten in dieser Arbeit

## 5.2 Vergleich der Ergebnisse

Bei Hofsteatter et al 2006 wird angegeben, dass der Median der verstorbenen Patienten bei einem Score von 6 Punkten liegt und derjenige der Überlebenden Patienten bei 7 Punkten. Zusätzlich wird angegeben, dass ein CVPS von 5 oder weniger mit einer perinatalen Mortalität assoziiert ist. In dieser Arbeit konnten wir ebenso feststellen, dass der Score von 5 oder weniger Punkten mit einem Tod bis zum 6. Lebensmonat verbunden war. Der niedrigste CVPS, welcher überlebt wurde, lag in einem Fall bei einem Wert von 6 Punkten (Fall 9). Alle 6 Fälle mit dem Score von 7 oder mehr Punkten überlebten bei unserer Betrachtung (Tabelle 5).

*Tabelle 5 Outcome im Vergleich mit Gesamt-CVPS*

	CVPS	Outcome: 1 tot geboren; 2 lebend geboren nach maximal 6 Monaten verstorben; 3 länger als 6 Monate überlebt
Fall 1	9	3
Fall 2	6	2
Fall 3	7	3
Fall 4	5	2
Fall 5	9	3
Fall 6	5	2
Fall 7	5	1
Fall 8	9	3
Fall 9	6	3
Fall 10	7	3
Fall 11	8	3

Die Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Fälle, bestätigt somit die Ergebnisse der Arbeit von Hofstaetter et al 2006 bezüglich des Outcomes der Patienten.

Zu der Entwicklung des prognostischen Wertes bei mehrmaliger Erhebung des Scores im Laufe der Schwangerschaft kann jedoch keine Aussage getroffen werden, da auf Grund der retrospektiven Betrachtung keine wiederholten Untersuchungen bei diesen Fällen dokumentiert wurden.

### 5.3 Aussagekraft der einzelnen Scorebestandteile

In der Arbeit von Hofstaetter et al (2006) geben die Autoren an, dass der aussagekräftigste Parameter des CVPS die venöse Doppleruntersuchung der V. umbilicalis und des Ductus venosus sei.

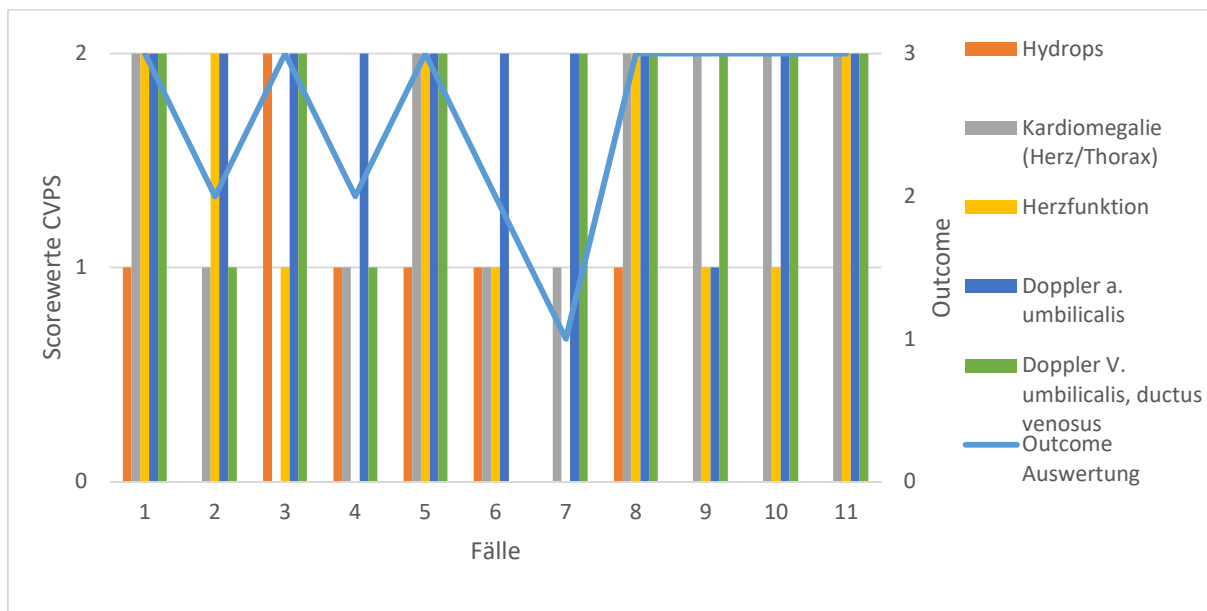


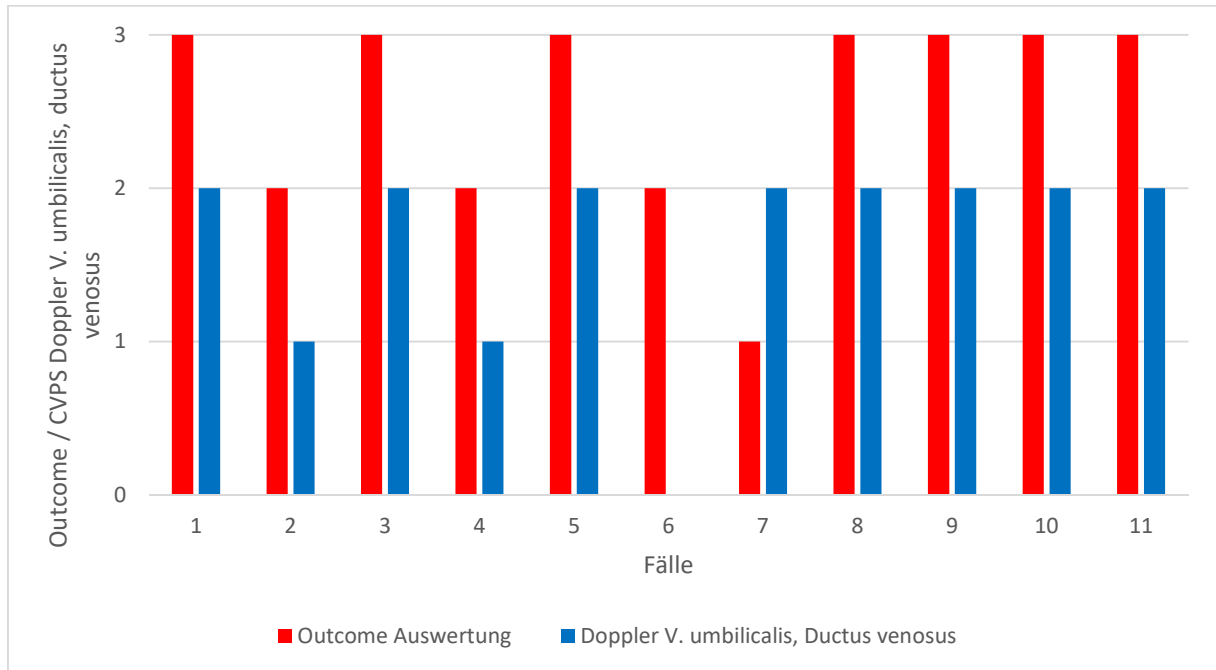
Abbildung 14 Outcome in Bezug zu den Einzelwerten des CVPS

Diese Abbildung zeigt nach Fall aufgeschlüsselt das Outcome (1=tot geboren; 2=lebend geboren nach maximal 6 Monaten verstorben; 3=überlebt) und die jeweiligen Einzelwerte des CVPS.

In Abbildung 14 sind die einzelnen Scorebestandteile in Bezug auf das Outcome gezeigt.

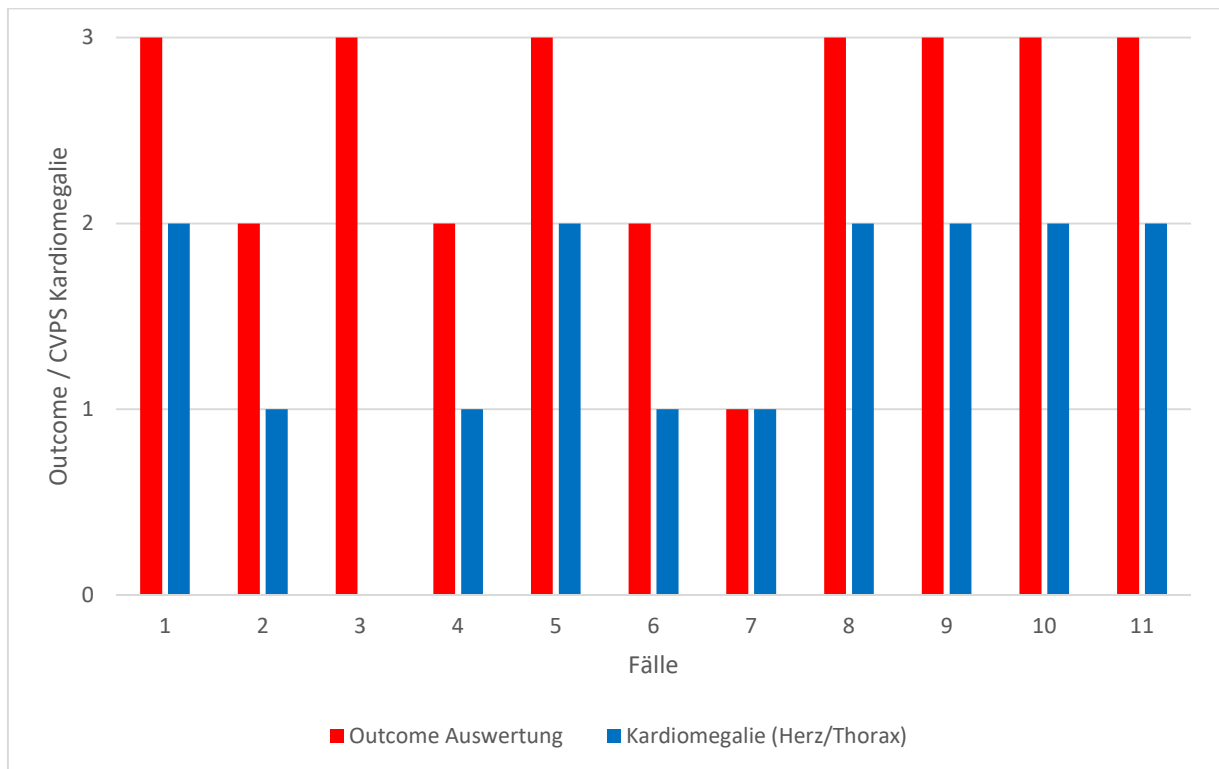
Auch in unseren Fällen ist der Wert der venösen Doppleruntersuchung das Untersuchungsergebnis, welches das Outcome der Kinder am besten widerspiegelt (Abbildung 15). In sieben Fällen des Scores von zwei Punkten überlebte das Kind. In allen drei Fällen eines Scores von einem oder keinem Punkt überlebte das Kind nicht. Lediglich in einem von elf Fällen stimmte der maximale Score von 2 nicht mit dem Outcome „Überleben“ überein (Fall 7). In den übrigen 6 Fällen mit einem Score von 2 überlebten die Kinder. Jedoch sind in unserer Betrachtung ebenso in zehn von elf Fällen die Score in Bezug auf die Kardiomegalie ein guter Anhaltspunkt für das Outcome des Kindes. Auch hier überlebten alle 6 Kinder mit einem Score von 2 und

niedrigere Werte waren nicht mit dem Überleben nach 6 Monaten assoziiert (Abbildung 16). Lediglich in Fall 6 war bei einem Score von 0 das Outcome „Überleben“. Somit zeigten sich diese beiden Bestandteile des CVPS mit einer richtigen Prognose in 10 von 11 Fällen.



*Abbildung 15 Outcome in Bezug auf die venöse Doppleruntersuchung*

*Diese Abbildung zeigt nach Fall aufgeschlüsselt das Outcome (1= tot geboren; 2= lebend geboren nach max. 6 Monaten verstorben; 3=überlebt) und den Wert der venösen Doppleruntersuchung der V. umbilicalis und des Ductus venosus (2=V.u. nicht pulsatil und D.v. pulsatil; 1=V.u. nicht pulsatil und D.v. pulsatil mit Rückfluss; 0=V.u. pulsatil)*



*Abbildung 16 Outcome in Bezug auf Kardiomegalie*

*Diese Abbildung zeigt nach Fall aufgeschlüsselt das Outcome (1=tot geboren; 2= lebend geboren nach max. 6 Monaten verstorben; 3=überlebt) und den Wert der Kardiomegalie (Herz/Thorax) (2=  $>0,2$  und  $\leq 0,35$ ; 1=  $0,35-0,5$ ; 0= $>0,5$  und  $<0,2$ )*

Auch in weiteren Studien wurde der CVPS in Bezug auf Feten mit einem angeborenen Herzfehler angewendet.

Wieczorek et al (2008) zeigten in einer retrospektiven Studie bei 131 Einlingsschwangerschaften mit angeborenem Herzfehler, dass ein CVPS von  $< 8$  mit einer deutlich höheren Mortalität einhergeht als jene mit einem Score von 8 oder mehr. Ebenso zeigte sich in ihrer Arbeit eine statistisch signifikante Assoziation der Mortalität bei Vorliegen eines Hydrops fetalis (Wieczorek et al., 2008).

Auch Miyoshi et al (2019) untersuchten retrospektiv 202 Fälle von Feten mit angeborenem Herzfehler mittels CVPS und zusätzlich mittels biophysikalischem Profil-Score. Das Vorliegen eines Hydrops fetalis wird hier nicht mit aufgeführt. Es wurde deutlich, dass auch bei ihnen ein CVPS mit einem Wert  $< 6$  mit einer höheren perinatalen Mortalität assoziiert ist, als bei Feten bei denen ein Wert von 6 oder mehr erhoben werden konnte (Miyoshi et al., 2019).

Auch diese Studien zeigen, ebenso wie bei Hofstaetter et al (2006) und in unserer Arbeit, eine Korrelation bezüglich CVPS und dem Outcome der Feten.

#### **5.4 CVPS als Hilfsmittel und Möglichkeit**

Der CVPS zeichnet sich dadurch aus, dass er auch für nicht hochspezialisierte Personen im Bereich der fetalen Echokardiographie erhebbar ist. Der Score kann eine Möglichkeit bieten als Einschätzung bezüglich Verlauf der Schwangerschaft, Entwicklung des Fetus und Schwere der Erkrankung zu dienen. Das Monitoring während der Schwangerschaft ist bei Feten mit NIHF eine Herausforderung für geburtshilfliches - sowie neonatologisches Personal und erfordert viel interdisziplinäre Zusammenarbeit. Leitlinien bezüglich der Therapie, des Schwangerschaftsverlaufes, der eventuellen Einleitung einer Geburt und der Verlegung oder Versorgung in spezialisierten Zentren von Feten mit kardiogenem NIHF fehlen aktuell. Hier könnte der CVPS in solchen Fällen ein Hilfsmittel darstellen.

Eine Schwachstelle dieser Arbeit ist sicherlich die geringe Fallzahl zum einen auf Grund der Seltenheit der Erkrankung, als auch durch die Retrospektivität der Arbeit. Bei den hier vorliegenden Fällen war in den Ultraschalluntersuchungen nicht das Hauptaugenmerk auf die Erhebung des CVPS gelegt worden, weshalb auf Grund von unvollständigen Daten Fälle ausgeschlossen werden mussten.

Es ist anzunehmen, dass eine Schwangerschaft so lange aufrecht erhalten werden sollte, wie eine suffiziente myokardiale Funktion vorliegt um die Entwicklung des Fetus zu unterstützen und die hohen Risiken der Frühgeburt zu minimieren. Unklar bleibt weiterhin, ob eine frühzeitige Geburt bei stark betroffenen Feten und damit einhergehendem niedrigen CVPS das Outcome beeinflussen kann. Bezüglich dieser Fragestellung sind prospektive Studien mit einer größeren Fallzahl von Nöten.

Die standardisierte Integration und Erhebung des CVPS bei hydropischen Feten ist eine Möglichkeit die Datenlage zu verbessern. Es gilt der Versuch herauszufinden, ob der CVPS ein geeignetes Hilfsmittel als Entscheidungshilfe und als Hilfsmittel bei der Beratung der Eltern in Bezug auf Schwangerschaft, Geburt, Therapie und Prognose des Outcomes ist. Ebenso ist die Entwicklung ggf. riskanter intrauteriner

Therapiekonzepte mit der Intention der Verbesserung des Outcomes auf Basis des CVPS denkbar.

## **6 Zusammenfassung**

In einem Zeitraum von 13 Jahren (2005-2018) wurden in der Universitätsklinik der Johannes Gutenberg Universität in Mainz 88 Patienten mit der Diagnose eines nicht immunologischen Hydrops fetalis dokumentiert. Bei 17 dieser Patienten lag eine kardiale- oder kardiovaskuläre Genese zugrunde. Nach Ausschluss von sechs Fällen blieben elf Fälle übrig, die in dieser Arbeit betrachtet wurden.

Es zeigte sich, dass die Kinder, die bis zum maximal sechsten Lebensmonat verstorben sind (vier Fälle) im Durchschnitt einen CVPS von 5,25 Punkten hatten. Die Kinder, die überlebten (also mindestens den sechsten Lebensmonat vollendet haben, demnach sieben Fälle), hatten im Durchschnitt einen CVPS von rund 7,86 Punkten. Somit war bei den Kindern, die überlebt haben der Score im Durchschnitt um 2,61 Punkte höher als bei den verstorbenen Kindern.

Der niedrigste Score, der in unseren Fällen mit dem Überleben einherging, betrug 6 Punkte. Im Gegensatz dazu, überlebte kein Kind mit einem Score von 5 oder weniger Punkten.

Diese Arbeit umfasst eine geringe Anzahl an Fällen eines NIHF mit kardialer Genese, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Die Ergebnisse deuten jedoch auf eine Korrelation zwischen CVPS und dem fetalen Outcome hin. Somit stellen sich unsere Ergebnisse ähnlich den Ergebnissen der Literatur dar.

Eine routinemäßige Erhebung des CVPS bei allen pränatal festgestellten Fällen von Hydrops fetalis zur Erhöhung der Fallzahlen ist anzustreben. Daraus könnte die Wertigkeit des prognostischen Markers CVPS bestätigt und gegebenenfalls erhöht werden. Um die interdisziplinäre pränatale Beratung und Aufklärung der Eltern zu verbessern, könnte der CVPS ein wichtiger Baustein sein. Ebenso ist es möglich, dass auf Grundlage des CVPS Entscheidungen bezüglich ggf. riskanten intrauterinen Therapien angeboten, besprochen und durchgeführt werden können, um das Outcome der Feten zu verbessern.

## 7 Literaturverzeichnis

- ABRAMS, M. E., MEREDITH, K. S., KINNARD, P. & CLARK, R. H. 2007. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics*, 120, 84-9.
- AMANN-VESTI, B., THALHAMMER, C. & HUCK, K. 2015. *Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie*, Stuttgart, Thieme.
- BELLINI, C., HENNEKAM, R. C., FULCHERI, E., RUTIGLIANI, M., MORCALDI, G., BOCCARDO, F. & BONIOLI, E. 2009. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*, 149A, 844-51.
- CHAINARONG, N., MUANGPAISARN, W. & SUWANRATH, C. 2021. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis and intrauterine treatment. *J Perinatol*, 41, 2544-2548.
- DIONYSOPOULOU, A., PIRIH, E., MACCHIELLA, D., FRUTH, A., JAHN-EIMERMACHER, A., KAMPMANN, C., MILDENBERGER, E. & WHYBRA, C. 2023. The Cardiovascular Profile Score in Patients with Non-immune Hydrops Fetalis and Cardiac Anomalies - a Pilot Study. *Reprod Sci*, 30, 2805-2812.
- FALKENSAMMLER, C. B., PAUL, J. & HUTHA, J. C. 2001. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-Index and Kardiovaskular-Score. *J. Perinat. Med.* 29 (2001) 390-398.
- FRIEDMAN, D. M., KIM, M. Y., COPEL, J. A., LLANOS, C., DAVIS, C. & BUYON, J. P. 2009. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*, 103, 1102-6.
- HAHURIJ, N. D., BLOM, N. A., LOPRIORE, E., AZIZ, M. I., NAGEL, H. T., ROZENDAAL, L. & VANDENBUSSCHE, F. P. 2011. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev*, 87, 83-7.
- HOFSTAETTER, C., HANSMANN, M., EIK-NES, S. H., HUHTA, J. C. & LUTHER, S. L. 2006. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19, 407-13.
- HOLLEY, D. G., MARTIN, G. R., BRENNER, J. I., FYFE, D. A., HUHTA, J. C., KLEINMAN, C. S., RITTER, S. B. & SILVERMAN, N. H. 1995. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol*, 26, 516-20.
- HUANG, H. R., TSAY, P. K., CHIANG, M. C., LIEN, R. & CHOU, Y. H. 2007. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*, 24, 33-8.
- HUHTA, J. C. 2015. Diagnosis and treatment of foetal heart failure: foetal echocardiography and foetal hydrops. *Cardiol Young*, 25 Suppl 2, 100-6.
- ISMAIL, K. M., MARTIN, W. L., GHOSH, S., WHITTLE, M. J. & KILBY, M. D. 2001. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Matern Fetal Med*, 10, 175-81.
- KNILANS, T. K. 1995. Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Semin Perinatol*, 19, 483-92.
- LEFIZELIER, E., BENBRIK, N., BENETEAU, C. & LE VAILLANT, C. 2021. Cardiac rhabdomyoma with hydrops fetalis: Prenatal management by abdominal drainage. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 60, 551-553.
- LOPEZ, L., HOUYEL, L., COLAN, S. D., ANDERSON, R. H., BELAND, M. J., AIELLO, V. D., BAILLIARD, F., COHEN, M. S., JACOBS, J. P., KUROSAWA, H., SANDERS, S. P., WALTERS, H. L., 3RD, WEINBERG, P. M., BORIS, J. R.,

- COOK, A. C., CRUCEAN, A., EVERETT, A. D., GAYNOR, J. W., GIROUD, J., GULESERIAN, K. J., HUGHES, M. L., JURASZEK, A. L., KROGMANN, O. N., MARUSZEWSKI, B. J., ST LOUIS, J. D., SESLAR, S. P., SPICER, D. E., SRIVASTAVA, S., STELLIN, G., TCHERVENKOV, C. I., WANG, L. & FRANKLIN, R. C. G. 2018. Classification of Ventricular Septal Defects for the Eleventh Iteration of the International Classification of Diseases-Striving for Consensus: A Report From the International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg*, 106, 1578-1589.
- MAKIKALLIO, K., RASANEN, J., MAKIKALLIO, T., VUOLTEENAHO, O. & HUHTA, J. C. 2008. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 48-54.
- MIYOSHI, T., KATSURAGI, S., NEKI, R., KUROSAKI, K. I., SHIRAIISHI, I., NAKAI, M., NISHIMURA, K., YOSHIMATSU, J. & IKEDA, T. 2019. Cardiovascular profile and biophysical profile scores predict short-term prognosis in infants with congenital heart defect. *J Obstet Gynaecol Res*, 45, 1268-1276.
- MOODLEY, S., SANATANI, S., POTTS, J. E. & SANDOR, G. G. 2013. Postnatal outcome in patients with fetal tachycardia. *Pediatr Cardiol*, 34, 81-7.
- NAGEL, H. T., DE HAAN, T. R., VANDENBUSSCHE, F. P., OEPKES, D. & WALTHER, F. J. 2007. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol*, 109, 42-7.
- ORNOY, A. & ERGAZ, Z. 2017. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*, 109, 311-323.
- OTA, S., SAHARA, J., MABUCHI, A., YAMAMOTO, R., ISHII, K. & MITSUDA, N. 2016. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 42, 385-91.
- RANDENBERG, A. L. 2010. Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality? *Neonatal Netw*, 29, 367-80.
- REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. 2017. *Radiologie*, Stuttgart, Thieme.
- SILEO, F. G., KULKARNI, A., BRANESCU, I., HOMFRAY, T., DEMPSEY, E., MANSOUR, S., THILAGANATHAN, B., BHIDE, A. & KHALIL, A. 2020. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56, 416-421.
- SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL, M., NORTON, M. E., CHAUHAN, S. P. & DASHE, J. S. 2015. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*, 212, 127-39.
- STURM, J., MILERA, H., ESSMANN, S., FRUTH, A., JAHN-EIMERMACHER, A., SELIG, M., WINTER, J., SEIDMANN, L., KAMPMANN, C., KIDSZUN, A., MILDENBERGER, E. & WHYBRA, C. 2022. A single center experience in 90 cases with nonimmune hydrops fetalis: diagnostic categories – mostly aneuploidy and still often idiopathic. *J Perinat Med*, 50, 985-992.
- SWEARINGEN, C., COLVIN, Z. A. & LEUTHNER, S. R. 2020. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*, 47, 105-121.
- TRIPOSKIADIS, F., XANTHOPOULOS, A., PARISSIS, J., BUTLER, J. & FARMAKIS, D. 2022. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev*, 27, 337-344.
- WIECZOREK, A., HERNANDEZ-ROBLES, J., EWING, L., LESHKO, J., LUTHER, S. & HUHTA, J. 2008. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31, 284-8.
- YUAN, S. M. 2017. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 221, 67-72.

YUAN, S. M. 2018. Fetal cardiac tumors: clinical features, management and prognosis.  
*J Perinat Med*, 46, 115-121.

## **8 Danksagung**

Ich danke all denjenigen, die mich im Rahmen dieser Arbeit unterstützt und vorangebracht haben.

Ebenso bedanke ich mich für die Unterstützung durch die Kolleginnen und Kollegen der Neonatologie und Perinatalogie der Universitätsmedizin Mainz.