

**Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik sowie
Effizienz etablierter Ersttrimestermarker im Screening auf fetale
Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Johannes Vieten
aus Köln

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 16. August 2012

Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin des Zentrums für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung.....	7
3. Zielsetzung.....	10
4. Material und Methoden	11
5. Ergebnisse.....	20
5.1 Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik.....	20
5.2 Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarkern im Screening auf fetale Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon.....	28
6. Diskussion.....	35
6.1 Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik.....	35
6.2 Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarkern im Screening auf fetale Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon.....	40
7. Zusammenfassung	46
8. Abbildungsverzeichnis	48
10. Danksagung.....	59

1. Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrio-ventrikulärer Septumdefekt
BPD	Biparietaler Durchmesser
CVS	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DV	Ductus venosus
FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser
FPR	Falsch-positiv Rate
ß-HCG	Freie Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUGR	Intrauterine growth restriction
IVF	In vitro Fertilisation
LR	Likelihood Ratio
MoM	Multiples of the median
NB	Nasenbein
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
SUA	Singuläre Nabelschnurarterie
TCD	Transzerebellärer Durchmesser
TR	Trikuspidalregurgitation
VSD	Ventrikelseptumdefekt

2. Einleitung

Durch die Zunahme des durchschnittlichen Alters Schwangerer und dem damit verbundenen höherem Risiko für fetale Chromosomenstörungen und Fehlbildungen hat der Stellenwert der pränatalen Diagnostik und Therapie zusätzlich an Bedeutung gewonnen. Heutzutage sind Frauen bei 15 bis 17 % aller Geburten in den USA und Westeuropa ≥ 35 Jahre alt (*Pandya et al., 1995; Shohat et al., 1995; Wellesley et al., 2002; Yagel et al., 1998*). Das Risiko einer 35-jährigen Schwangeren in der 12. Schwangerschaftswoche ein Kind mit Trisomie 21 zu haben, beträgt ca. 1:249, das einer 40-Jährigen bereits 1:68 (*Nicolaides et al., 1999*). Von den Lebendgeburten im Jahre 2007 betreffen in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamts 22 % Schwangere ≥ 35 Jahre.

Mitte der 80er Jahre wurde allen Risikopatientinnen ≥ 35 Jahren eine invasive Diagnostik angeboten, wobei die Entdeckungsrate für Morbus Down lediglich bei 30 % lag, mit einer Screen-Positiv-Rate von 5 %. Übertragen auf die derzeitige Altersstruktur Schwangerer der Bundesrepublik würden 50 bis 60 % der Feten mit Trisomie 21 erkannt, bei einer sehr hohen Screen-Positiv-Rate von 22 %, weswegen das mütterliche Alter als einzige Indikation zur invasiven Diagnostik nicht mehr zeitgemäß erscheint (*Geipel et al., 2005*). In den letzten Jahren bevorzugten Patientinnen ≥ 35 Jahre zunehmend eine gezielte Ultraschalldiagnostik und ein maternales Serumbiochemiescreening vor der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik (*Vintzileos et al., 1997*).

Das Ziel der ärztlichen Betreuung während der Schwangerschaft und somit auch der Pränataldiagnostik ist gemäß der Mutterschaftsrichtlinien die Abwendung von Gefahren für das Leben und die Gesundheit von Mutter und Kind sowie die rechtzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften, um frühzeitige adäquate Behandlungsmöglichkeiten zu garantieren.

Die Mutterschaftsrichtlinien sehen drei Ultraschalluntersuchungen vor (9.-12. SSW, 19.-22. SSW und 29.-32. SSW), die die Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft sicherstellen sollen. Bei Risikoschwangerschaften und auffälligen Befunden wird eine weiterführende Ultraschalldiagnostik empfohlen, die nur in spezialisierten Zentren und Praxen angeboten wird. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat ein Mehr-Stufen-Konzept entwickelt, dessen Ziel die flächendeckende Versorgung in der Ultraschalldiagnostik in Deutschland ist, mit einer qualifizierten Basisdiagnostik und einer ausreichenden Dichte von Referenzzentren in Klinik und Praxis.

Die Ultraschalluntersuchungen im Bereich für Pränatalmedizin der Universitätsfrauenklinik Bonn werden von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe 3 durchgeführt und gehen mit den vorhandenen Standards weit über die empfohlenen Richtlinien hinaus.

Geipel et al. (2007a) beobachteten in ihrer Studie eine zunehmende Akzeptanz Spätgebärender gegenüber einer gezielten Ultraschalldiagnostik zur Risikoeinschätzung chromosomaler Aberrationen im ersten Trimenon vor allem nach assistierter Reproduktion und eine verstärkte Inanspruchnahme von Ultraschalldiagnostik als Entscheidungshilfe bezüglich eines invasiven Eingriffs. werdende Eltern nennen als Grund für die Durchführung einer gezielten Ultraschalluntersuchung die Absicherung des Gesundheitszustands des Ungeborenen. Im Gegensatz dazu ist die häufigste Indikation für eine Amniozentese die Detektion von Feten mit Down Syndrom oder anderen Chromosomenanomalien (*Priest et al., 1998; Santalahti et al., 1998; van den Berg et al., 2005*).

Der Fortschritt in der pränatalen Ultraschalldiagnostik, die Etablierung von zusätzlichen Serummarkern zur Detektion chromosomal auffälliger Feten und der konstante Anstieg der Risikoschwangerschaften in den letzten Jahren erfordert zusätzliche Informationen über die Art und Weise, wie werdende Eltern die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik treffen (*Vergani et al., 2002*).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von Markerkombinationen zur Detektion von fetalen Aneuploidien eine weitaus höhere Sensitivität und Spezifität erreichen als isolierte Marker (*Bottalico et al. 2009; Bromley et al., 2002*). In diesem Zusammenhang sind die verdickte Nackentransparenz im ersten Trimenon und das Nackenödem im zweiten Trimenon als sensitive und spezifische individuelle Marker beschrieben worden (*Benacerraf et al., 2005; Shipp und Benacerraf, 2002*).

Im Ersttrimesterscreening wird eine Nackentransparenzmessung in Kombination mit mütterlichem Alter und Serumbiochemie für die individuelle Risikoeinschätzung von Chromosomenaberrationen als Basis verwendet. Die Detektionsraten für Trisomie 21 durch Kombination von mütterlichem Alter, fetaler Nackentransparenzmessung und maternaler Serumbiochemie (β -HCG und PAPP-A) zwischen der 11+0 und 13+6 Woche erreichen bis zu 90 % mit einer FPR von 5 %. Diese Werte liegen weit über denen, die nur mit mütterlichem Alter (50%) oder maternaler Serumbiochemie im zweiten Trimenon (60 bis 70 %) erreicht werden können (*Nicolaidis et al., 2005a*). Bei Einbeziehung des fetalen Nasenknochens in der Risikokalkulation des Ersttrimesterscreenings kann die FPR auf 2,5 % halbiert werden, bei gleich

hohen Entdeckungsraten von 90 % (*Cicero et al., 2006*). Zusätzlich kann durch die Hinzunahme der Trikuspidalregurgitation die Entdeckungsrate für Trisomie 21 auf bis zu 96 % erhöht werden, bei einer FPR von 3 % (*Kagan et al., 2009*).

Gegenstand des Zweittrimesterscreenings ist die Fehlbildungsdiagnostik, die gezielte Suche nach Markern für Aneuploidien und die fetale Echokardiographie. Die pränatale Ultraschalldiagnostik hilft bei der Risikoeinschätzung von Aneuploidien durch sonographische Marker, auf deren Grundlage unter anderem die Entscheidung für oder gegen einen invasiven Eingriff getroffen wird. Die Abwesenheit von Markern oder strukturellen Anomalien beim Feten im zweiten Trimenon führt hierbei zu einer Reduktion des altersabhängigen Risikos Schwangerer für eine fetale Trisomie 21 um 60 bis 80 % (*Vintzileos et al., 2002*). Die Durchführung der gezielten Ultraschalldiagnostik konnte nach *Vintzileos et al. (1997)* die Anzahl an durchgeführter invasiver Diagnostik reduzieren, besonders bei Hochrisikopatientinnen. Die Literatur zeigt große Unterschiede in den Detektionsraten für Trisomie 21 im zweiten Trimenon. Dabei variieren die Angaben von 6,3 % in einer skandinavischen Multicenterstudie mit Schwangeren ≥ 35 Jahren (*Jørgensen et al., 1999*), 26 % in einer europäischen Multicenterstudie (*De Vigan et al., 2001*), 30 % in einer norwegischen Studie (*Offerdal et al., 2008*), durchschnittlich 51 % in einer französischen Studie (*Cans et al., 1998*), 68 % in einer Klinik in Southampton in Großbritannien (*Howe et al., 2000*) und 87 % in einem Zentrum für pränatale Diagnostik in Pasadena, USA (*DeVore und Alfi, 1995*).

Nur eine invasive Pränataldiagnostik, wie eine Amniozentese (AC) oder Chorionzottenbiopsie (CVS) kann sicheren Aufschluss über eine vorhandene chromosomale Störung geben und ist im deutschsprachigen Raum die Methode der Wahl bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für fetale Aneuploidien (*Kozłowski et al. 2008*). Vor dem Hintergrund, dass die Abortrate bei einer AC mit 1:200 bis 1:300 angegeben wird, erscheinen die individuelle Risikokalkulation und alternative Methoden zur Entdeckung von Aneuploidien sinnvoll (*Egan et al., 2002; Kozłowski et al. 2008*). Um das Abortrisiko zu vermeiden, werden invasive Eingriffe fast ausschließlich einem Hochrisikokollektiv angeboten (*Breathnach et al., 2007*).

3. Zielsetzung

Es wurden zwei Fragestellungen untersucht:

I. Das erste Thema der vorliegenden Arbeit war der Prozess der Entscheidungsfindung Schwangerer bezüglich invasiver Pränataldiagnostik im frühen zweiten Trimenon (14+0 bis 17+6 SSW), bei dem die Entscheidung der Patientinnen für oder gegen einen invasiven Eingriff in Abhängigkeit von der Indikation, dem anamnestischen Hintergrund und dem sonographischen Befund untersucht wurde. Bei dieser Fragestellung wurde analysiert, welchen Einfluss die vorbestehende Meinung, die ergebnisoffene Beratung, sowie die detaillierte Ultraschalldiagnostik bei der Entscheidungsfindung der Patientinnen einnahm.

II. Als zweiten Punkt untersuchten wir die Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarker im frühen zweiten Trimenon (14+0 bis 17+6 SSW) im Screening auf fetale Aneuploidien, insbesondere auf Trisomien 21, 18 und 13. Dabei analysierten wir den Stellenwert einzelner und kombinierter Aneuploidiemarker des ersten Trimenons, wie Nackenödem, Trikuspidalregurgitation, hypoplastischer Nasenknochen und der Blutflusskurve im Ductus venosus, sowie klassischer Marker im zweiten Trimenon, um deren Beitrag zum Screening für Aneuploidien im Allgemeinen und für Trisomie 21, 18 und 13 im Speziellen in diesem Zeitraum zu untersuchen.

4. Material und Methoden

Die Daten wurden im Untersuchungszeitraum vom 1. Januar 2005 bis zum 31. Dezember 2007 am Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde im Bereich Pränatale Medizin der Universität Bonn prospektiv erhoben. Das Kollektiv bestand aus Schwangeren, die im Rahmen der Fehlbildungsausschlussdiagnostik und Entscheidungsfindung bezüglich einer invasiven Diagnostik zur Ultraschalluntersuchung überwiesen wurden. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe 2 und 3 (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) am Zentrum für Pränatale Medizin der Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch) durchgeführt.

Zur standardmäßigen Untersuchung gehörten die Messung der fetalen Biometrie, die Durchführung einer fetalen Organdiagnostik sowie die Echokardiographie und Dopplersonographie fetaler und maternaler Gefäße. Es wurden hochauflösende Ultraschallgeräte mit 5-7 Mhz Schallköpfen transabdominal, bei unzureichenden Sichtbedingungen gegebenenfalls auch transvaginal eingesetzt.

Die Daten wurden prospektiv erhoben und mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung des Dokumentationsprogramms PIA (PIA Fetal Database, Firma Viewpoint Bildverarbeitung GmbH, Weßling) sowie anhand von Patientinnenakten und Rückläufe der behandelnden Gynäkologen und der Entbindungskliniken ausgewertet.

Berücksichtigt wurden alle Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften mit Untersuchungen im Zeitraum der 14+0 bis 17+6 Schwangerschaftswoche. Das Gestationsalter wurde anhand des ersten Tages der Menstruation berechnet und durch die Scheitel-Steiß-Länge im Rahmen der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon bestätigt oder korrigiert. Das Gestationsalter wurde in vollendeten Schwangerschaftswochen angegeben.

Die Patientinnen wurden durch niedergelassene Fachärzte zur gezielten Ultraschalldiagnostik mit der Möglichkeit zur Durchführung einer invasiven Diagnostik in den Bereich Pränatale Medizin überwiesen. Indikationen waren das maternale Alter, anamnestische Risiken, der Verdacht auf Fehlbildungen, auffällige mütterliche Serumbiochemie, Vorstellung zur invasiven Pränataldiagnostik, gesicherte Aneuploidien und das Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft. Es handelt sich bei den untersuchten Patientinnen somit um ein Hochrisikokollektiv.

Unter die maternale Indikation fielen unter anderem das mütterliche Alter, präexistente metabolische Erkrankungen, mütterliche Angst, Medikamenteneinnahme und Infektionen. Zur

anamnestischen Indikation wurden chromosomale Aberrationen und Syndrome in früheren Schwangerschaften oder der Familiengeschichte gezählt sowie Schwangerschaftskomplikationen. Die fetale Indikation umfasste den Verdacht auf Entwicklungsstörungen, auffällige fetale Anatomie, Wachstumsretardierung und auffällige Befunde in früheren Untersuchungen.

Bei den durchgeführten Ultraschalluntersuchungen beurteilte der Untersucher grundsätzlich die fetale Vitalität, Kindsbewegungen, Lage des Feten, Plazentasitz und -struktur, Fruchtwassermenge sowie die Nabelschnur mit Gefäßzahl. Anhand der fetalen Biometrie (biparietaler Durchmesser des Kopfes (BPD), frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang, transzerebellärer Durchmesser (TCD), Abdomendurchmesser und -umfang sowie Femurlänge) wurde das Gestationsalter überprüft. Zur sonoanatomischen Untersuchung zählte die Beurteilung des Schädels, des Gehirns, des Gesichts- und Seitenprofils, der Wirbelsäule, des Halses, der Haut, des Thorax, des Zwerchfells, der Bauchwand, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes, der Genitalien, der Extremitäten, des Gesichtsskeletts und des Herzens mit Vierkammerblick sowie links- und rechtsventrikulärem Ausflusstrakt. Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung der in Tabelle 1 genannten Untersuchungspunkte ist die 20. bis 22. Schwangerschaftswoche.

Tab. 1: Checkliste für die gezielte Feindiagnostik im zweiten Trimenon

Kopf/Hirn	Knöcherner Außenkontur, Kopfform Binnenstruktur: Mittellinie, Cavum septi pellucidi, Seitenventrikel, Plexus choroideus, Kleinhirn
Gesicht	Fetales Profil (seitlich), Aufsicht Mund/Nase
Nacken	Untersuchung auf Konturauffälligkeiten und/oder Ödem
Wirbelsäule	Untersuchung auf Konturauffälligkeiten, Longitudinal- und Transversalschnitt
Thorax	Lungenstruktur, Diskrepanz zwischen Herz und Thorax, Zwerchfellkontur, Untersuchung auf Mediastinalverschiebung
Herz	Lage, Größe, Rhythmus, Vierkammerblick und Ausflusstrakte
Abdomen	Kontur der vorderen Bauchwand, Nabelschnurinsertion, Vorhandensein und Position des Magens, Darmstruktur
Urogenitaltrakt	Darstellung der Nieren und der Harnblase, Größe und Position
Extremitäten	Obere und untere Extremität mit beiden Händen und Füßen

(Geipel et al., 2007b)

Sonographische Marker bezeichnen Besonderheiten, deren pränataler Nachweis durch Ultraschalluntersuchungen gestellt wird und die mit einer statistischen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von Aneuploidien, körperlicher Fehlbildungen oder bestimmter Erkrankungen beim Feten in Verbindung gebracht werden können. Bei sonographischen Auffälligkeiten muss zwischen Strukturanomalien und so genannten Markern unterschieden werden. Marker sind nicht spezifisch, oft transient (*Nyberg et al., 2001*) und ziehen unter Umständen isoliert keine oder nur eine geringe Risikoerhöhung für fetale Aneuploidien nach sich, können jedoch in Kombination relevant sein. Das Risiko eines Feten für Aneuploidien nimmt mit der Anzahl der sonographisch entdeckten Marker zu (*Nicolaidis et al., 1992*).

Strukturelle Anomalien und Marker, die auf Morbus Down hindeuten, sind kardiale Vitien, duodenale Atresien, Ventrikulomegalie, ein flaches Profil mit Makroglossie und Brachycephalie (*Shipp und Benacerraf, 2002*) (Abb. 1).

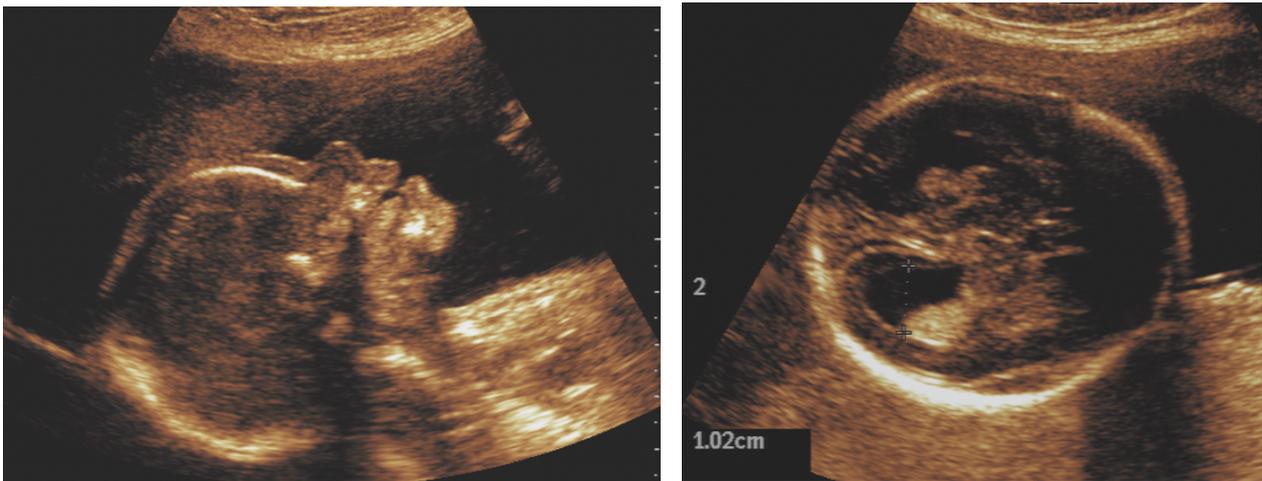


Abb. 1: Fet mit Trisomie 21 in der 18. SSW. Links ist das Profil ohne darstellbares Nasenbein zu sehen, rechts fallen eine brachycephale Kopfform und eine Ventrikulomegalie auf.

Die häufigste bei Feten mit Trisomie 21 gefundene Fehlbildung sind Herzfehler, die in 40 bis 50 % der Fälle auftreten. Davon sind 45 % atrio-ventrikuläre Septumdefekte (AVSD), 35 % Ventrikelseptumdefekte (VSD), 8 % isolierte Vorhofseptumdefekte (ASD) und 11 % andere Vitien (*Freeman et al., 1998*). Auffälligkeiten bei Trisomie 18 sind fetale Wachstumsrestriktionen, eine singuläre Nabelschnurarterie, Plexuszysten, Herzfehler, Klumpfüße und Omphalozelen. Bei Trisomie 13 treten häufig Wachstumsrestriktionen, Megazystis, Holoprosenzephalie und Omphalozelen auf (*Nicolaidis, 2005b*), aber auch eine singuläre Nabelschnurarterie, Hexadaktylie, Herzfehler und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Beim Vorliegen von Strukturanomalien oder Markern für fetale Aneuploidien wurde die Ultraschalluntersuchung als auffällig bezeichnet. Folgende Marker wurden untersucht: fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein definiert als $< 0,75$ des Multiples of the median (MoM) bezogen auf das Gestationsalter, Nackenödem (≥ 5 mm), Trikuspidalregurgitation, negative A-Welle im Ductus venosus, Brachyzephalie, hyperechogener Darm, verkürzter Humerus, verkürzter Femur, Pyelektasie (≥ 4 mm), intrakardialer echogener Fokus, Ventrikulomegalie (> 8 mm), Plexuszysten und eine singuläre Nabelschnurarterie. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Strukturanomalien und Marker, die mit einer Risikoerhöhung für fetale Aneuploidien einhergehen.

Tab. 2: Strukturanomalien und Marker mit erhöhtem Risiko für fetale Aneuploidien

Strukturanomalien

Hydrozephalus	Zwerchfellhernie
Holoprosenzephalie	Omphalozele
Corpus-callosum-Agenesie	Klinodaktylie, Überlappende Finger, Polydaktylie
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	Radiusaplasie
Singuläre Nabelschnurarterie	Klumpfuß

Marker

Brachyzephalie	Trikuspidalregurgitation
Ventrikulomegalie (8-12 mm)	Hydrops fetalis
Strawberry-Zeichen	Negative A-Welle im Ductus venosus
Plexuszyste	Agenesie des Ductus venosus
Hypoplastisches Nasenbein	Aberrante A. subclavia
Nackenödem	Renale Pyelektasie (≥ 4 mm)
Halszyste (Hygroma colli)	Hyperechogener Darm
White Spot	Kurzer Femur/Humerus

Für die Beurteilung der Nackentransparenz wurde ein transversaler Schnitt des fetalen Kopfes unterhalb des biparietalen Diameters eingestellt mit Darstellung des Zerebellums, des Hinterhauptbeins und des cavum septum pellucidum. Die Messung des echofreien Raumes erfolgte vom äußeren Ende des Knochens zum äußeren Ende der Haut. Als Nackenödem wurde eine Dicke von ≥ 5 mm definiert (Abb. 2).

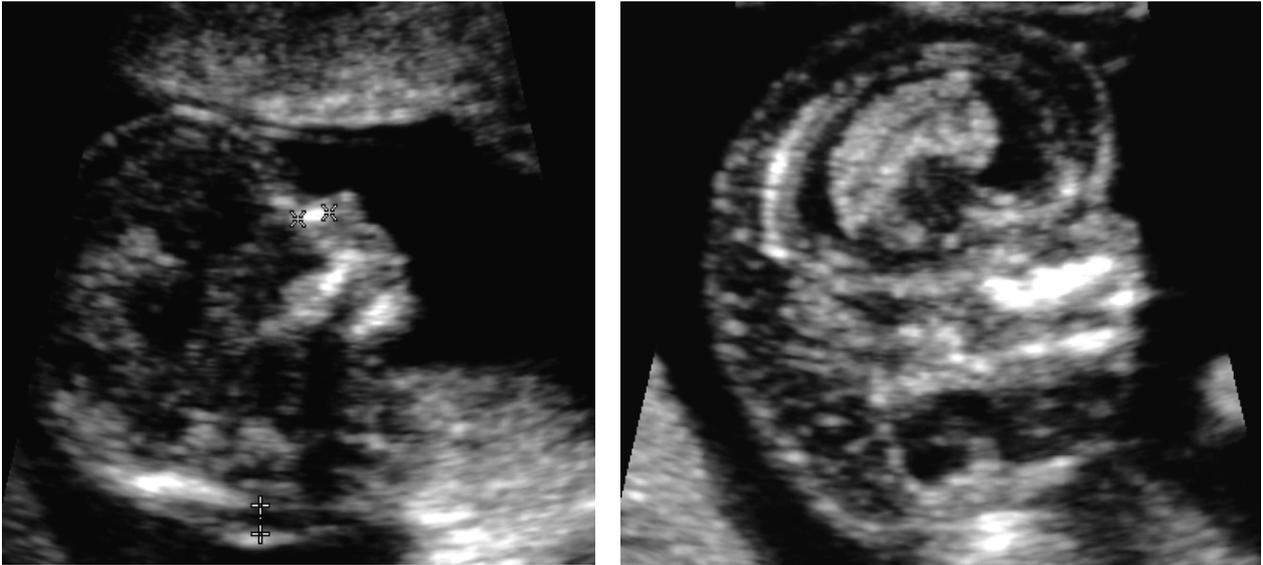


Abb. 2: Links ein Fet mit darstellbarem Nasenbein in der 15. SSW, rechts ein Fet mit Nackenödem, ohne darstellbaren Nasenknochen.

Bei der sonographischen Untersuchung des fetalen Nasenknochens wurde ein mittlerer sagittaler Schnitt eingestellt und ein Einschallwinkel von etwa 45° oder 135° gewählt. Dabei erschien das fetale Nasenbein als eine dreieckige echogene Struktur (Abb. 2). Der fetale Nasenknochen wurde dann als auffällig bezeichnet, wenn er fehlte oder seine Länge $< 0,75$ des Multiples of the median im Bezug auf das Gestationsalter war (Odibo et al., 2008). Eine Hypoplasie lag vor, bei einer Nasenbeinlänge von:

- $\leq 3,0$ mm in der 15. SSW
- $\leq 3,1$ mm in der 16. SSW
- $\leq 3,4$ mm in der 17. SSW
- $\leq 3,6$ mm in der 18. SSW

Der Ductus venosus ist eine direkte Shuntverbindung zwischen dem intraabdominalen Anteil der Umbilicalvene und der unteren Hohlvene und verschließt sich kurz vor oder nach der Geburt. Das Flussmuster des Ductus venosus ist geprägt von drei Phasen, einer systolischen und einer diastolischen Spitze sowie einem Vorwärtsfluss während der Vorhofkontraktion (Kiserud et al., 1991). Das typische Muster ist durch den Druckgradienten zwischen dem rechten Vorhof und dem Ductus venosus begründet. Ein physiologisches Flussmuster im Ductus venosus besteht im Gegensatz zur Vena cava inferior oder den Lebervenen in einem Vorwärtsfluss während der Vorhofkontraktion (Hecher et al., 1994). Zur Untersuchung des Blutflusses wurde ein Farbdoppler verwendet und der Ursprung des Gefäßes nahe der Umbilikalvene aufgesucht (Abb.

3). Es wurde ein optimaler Einschallwinkel von $< 30^\circ$ verwendet. Eine abnormale Blutflusskurve im Ductus venosus wurde als negative A-Welle definiert.

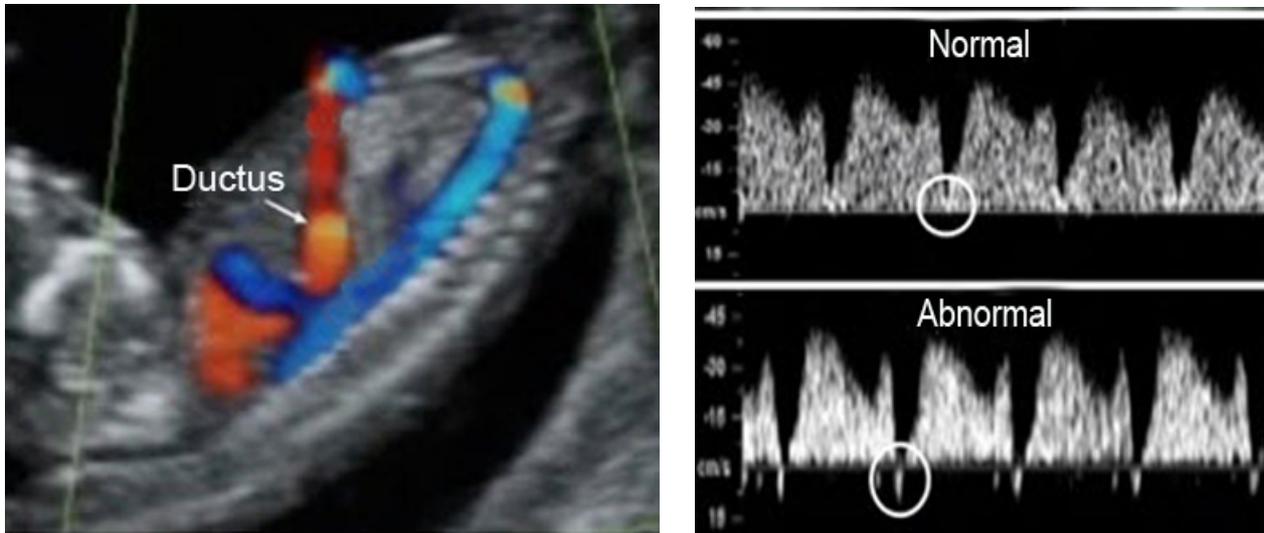


Abb. 3: Darstellung des Ductus venosus im Farbdoppler, rechts mit normaler positiver und abnormaler negativer A-Welle.

Beim Vorliegen einer Trikuspidalregurgitation kommt es durch die undichte Trikuspidalklappe während der Systole zu einem Rückfluss aus der rechten Herzkammer in den Vorhof (Abb. 4). In der Frühschwangerschaft kann eine leichte Trikuspidalregurgitation mit einem geringen Regurgitationsvolumen physiologisch sein und bildet sich im Laufe des zweiten Trimenons häufig zurück. Die Untersuchung der fetalen Trikuspidalklappe erfolgte mit Hilfe der Spektraldopplertechnik im Rahmen der fetalen Echokardiographie durch die Einstellung des apikalen Vierkammerblicks. Dabei wurde ein Winkel $< 30^\circ$ zur Flussrichtung gewählt und die Messungen dreimal wiederholt, da der Regurgitationsfluss in seiner Richtung zum rechten Vorhof variieren kann. Eine Trikuspidalregurgitation wurde dann diagnostiziert, wenn Geschwindigkeiten des Blutflusses von ≥ 80 cm/s während mindestens der halben Systole gemessen wurden. Die Untersuchungen im frühen zweiten Trimenon zum Ausschluss oder Nachweis einer Trikuspidalregurgitation wurden primär mit Farbdopplertechnik durchgeführt und bei positivem Ergebnis durch den Spektraldoppler verifiziert.

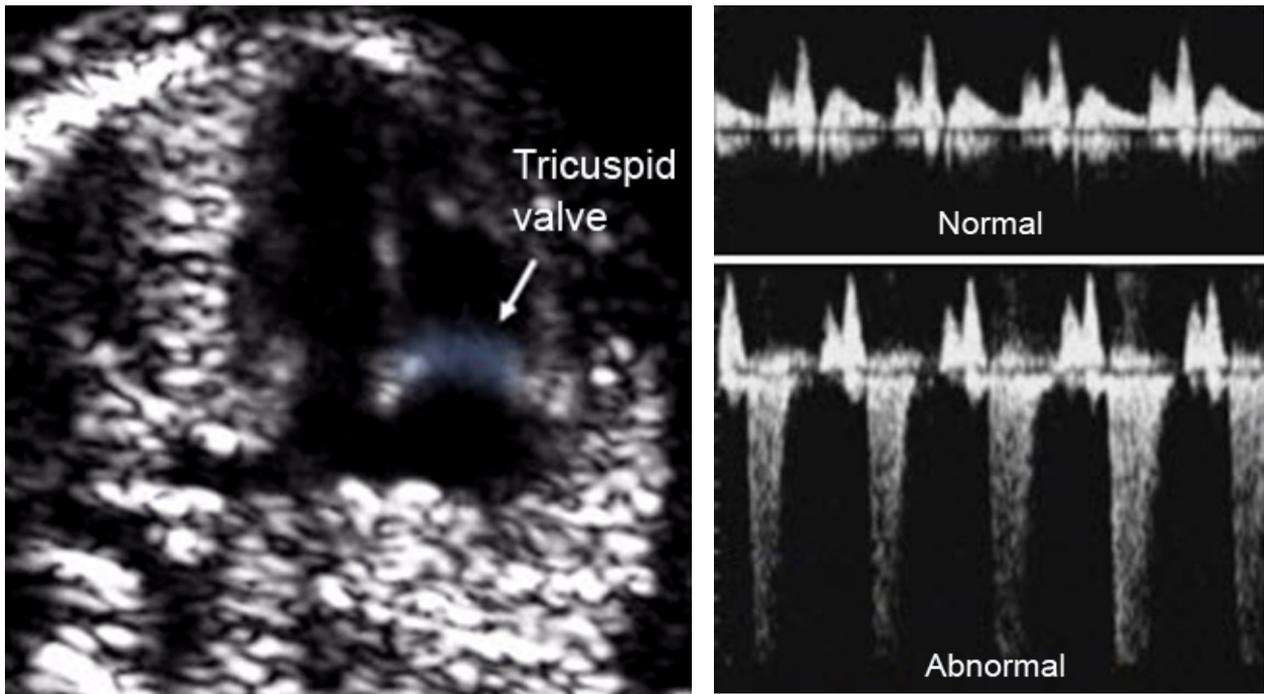


Abb. 4: Beurteilung der Trikuspidalklappe mittels Spektraldoppler: rechts oben Darstellung von normaler E- und A- Welle (antegrad), rechts unten Darstellung der systolischen Trikuspidalklappenregurgitation (retrograd)

Ein unauffälliger Ultraschallbefund lag dann vor, wenn in der Ultraschalldiagnostik mit fetaler Echokardiographie keine Marker für fetale Aneuploidien oder Anzeichen einer Fehlbildung nachweisbar waren. Bei Abwesenheit von sonographischen Markern sank das Aneuploidierisiko bei Patientinnen im Vergleich zum rein empirischen, altersbezogenen Risiko um etwa zwei Drittel (*Vintzileos et al., 2002*).

Unser Patientenpool setzte sich aus insgesamt 829 Schwangeren mit 936 Feten zusammen (Abb. 5).

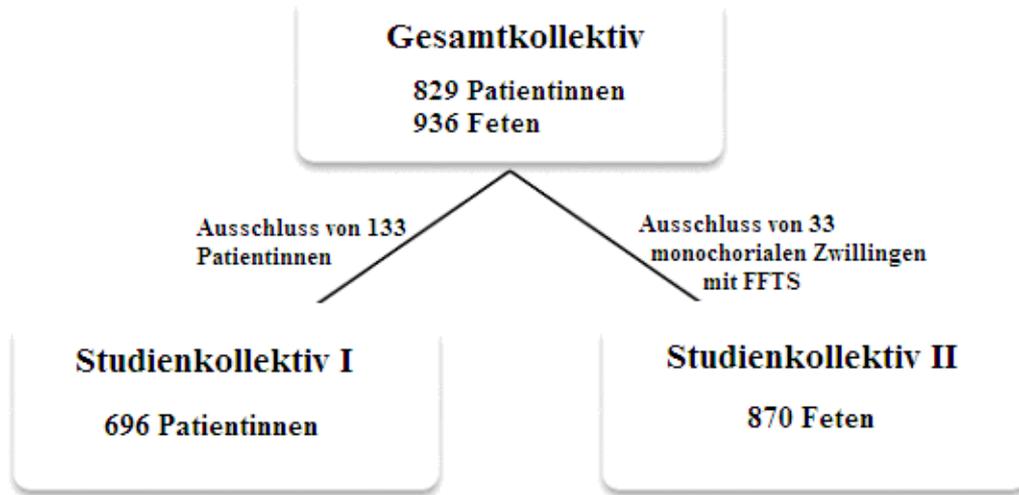


Abb. 5: Aufteilung des Gesamtkollektivs in das Studienkollektiv I und II

Im Studienkollektiv I wurde der Einfluss der ergebnisoffenen Beratung unter Kenntnis der a priori Meinung und der detaillierten Sonographie auf die schlussendliche Entscheidung für oder gegen eine invasive Pränataldiagnostik untersucht. Das Studienkollektiv I umfasste 829 Patientinnen, nach Ausschluss von 133 Patientinnen wurden 696 Schwangere in die Studie eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien waren:

- bereits durch Karyotypisierung gesicherte Chromosomenaberrationen (n=37).
- vordiagnostizierte fetale Fehlbildungen mit externer Karyotypisierung oder fehlender Assoziation mit Aneuploidien (n=56).
- bereits vor der Überweisung erfolgte invasive Diagnostik (n=17).
- intern erfolgte invasive Diagnostik vor der 14+0 SSW (n=23).

Zur Untersuchung der Entscheidungsfindung Schwangerer bezüglich invasiver Pränataldiagnostik im ersten Studienkollektiv wurde die a priori Einstellung der Patientinnen ermittelt. Die Schwangeren wurden entsprechend ihrer Anamnese vor der Ultraschalluntersuchung über die Risikoreduzierung durch einen regulären Befund oder eine Risikoerhöhung für eine fetale Aneuploidie bei einem auffälligen Befund aufgeklärt. Die Eltern wurden zudem darauf hingewiesen, dass mittels der weiterführenden Ultraschalldiagnostik auch

bei Vorliegen von sonographischen Normalbefunden, eine Entwicklungsstörung beim ungeborenen Kind nicht sicher auszuschließen ist.

Nach der gezielten Ultraschalldiagnostik und einer ausführlichen Beratung der Eltern über ihr individuelles Risiko und die Möglichkeit einer Karyotypisierung erfolgte die endgültige Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik, die gegebenenfalls im Anschluss durchgeführt wurde. Initial wurde unterschieden zwischen Patientinnen,

- die sich zur invasiven Pränataldiagnostik vorstellten (Gruppe 1),
- die eine invasive Diagnostik primär ablehnten, aber eine gezielte Ultraschalldiagnostik durchführen lassen wollten (Gruppe 2),
- die nach ausführlicher Beratung und gezielter Ultraschalldiagnostik die Entscheidung für oder gegen einen invasiven Eingriff treffen wollten (Gruppe 3).

Das Studienkollektiv II umfasste 829 Patientinnen mit 936 Feten, von denen nach Ausschluss von 33 monochorialen Zwillingen mit feto-fetalem Transfusionssyndrom (FFTS) 870 Feten in die Studie aufgenommen wurden (Abb. 5). Im Vorfeld der Untersuchungen war bei 43 Feten bereits eine Aneuploidie diagnostiziert worden.

Bei der Untersuchung des Studienkollektivs II wurden etablierte Aneuploidiemarker des ersten Trimenons (Nackentransparenz, hypoplastisches Nasenbein, Rückwärtsfluss im Ductus venosus während der Vorhofkontraktion und Trikuspidalregurgitation) auf ihre Effizienz und Sensitivität bezüglich Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon untersucht. Dazu wurden im Rahmen einer gezielten Ultraschalldiagnostik die sonographischen Marker dokumentiert und ihre Häufigkeit bei aneuploiden und euploiden Feten des Studienkollektivs untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der deskriptiven Statistik und dem Student's T-Test. Variablen wurden in der Form arithmetisches Mittel \pm SD (Standardabweichung) angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

5. Ergebnisse

5.1 Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik

Von 696 Patientinnen, die in die Auswertung einbezogen wurden, stellten sich 311 Schwangere vor, die sich a priori für eine invasive Diagnostik entschieden hatten (Gruppe 1), 150 Frauen, die primär eine invasive Diagnostik ablehnten, jedoch eine gezielte Ultraschalldiagnostik durchführen ließen (Gruppe 2), sowie 235 Schwangere, die a priori unentschlossen waren und zur Entscheidungsfindung kamen (Gruppe 3) (Tab. 3).

Tab. 3: Charakterisierung des Studienkollektivs I zur Untersuchung der Entscheidungsfindung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
	A priori pro inv. Diagnostik (n=311)	A priori contra inv. Diagnostik (n=150)	A priori unentschlossen (n=235)	Gesamt Studienkollektiv I (n=696)
Maternales Alter *	36,5 ± 4,2 †	31,0 ± 5,5 †	34,4 ± 5,1 †	34,6 ± 5,2
Maternales Alter ≥ 35 Jahre	80,4% (250/311) ††	25,3% (38/150) ††	58,7% (138/235) ††	61,2% (426/696)
Nulliparität	28,9% (90/311)	26,7% (40/150)	26,4% (62/235)	27,4% (191/696)
Konzeption				
Spontan	91,3% (284/311)	85,3% (128/150)	87,2% (205/235)	88,6% (617/696)
ICSI	4,8% (15/311)	6,7% (10/150)	6,8% (16/235)	6,0% (41/696)
IVF	1,3% (4/311)	2,7% (4/150)	1,7% (4/235)	1,7% (12/696)
Andere	2,6% (8/311)	5,3% (8/150)	4,3% (10/235)	3,7% (26/696)
Untersuchungszeitpunkt (SSW) *	15+6	16+0	16+0	15+6
Maternaler BMI *	25,2 ± 4,5	26,2 ± 6,0	25,5 ± 5,0	25,5 ± 5,0
Gestationsalter bei Geburt (SSW) *	37+6	37+3	38+0	37+5
Fetales Geburtsgewicht *	3158,4 g ± 780,6	3089,6 g ± 892,0	3209,7 g ± 758,5	3163,4 g ± 799,2
Nabelschnur-pH-Wert *	7,29 ± 0,07	7,28 ± 0,08	7,29 ± 0,08	7,28 ± 0,08
Aneuploidien	16 pränatal 1 postnatal	0 pränatal 0 postnatal	0 pränatal 1 postnatal	16 pränatal 2 postnatal

* Arithmetisches Mittel (± SD)

† Gruppe 1 war signifikant älter als Gruppe 2 und 3 (p<0,001)

†† Gruppe 1 hatte einen signifikant höheren Anteil an Frauen ≥ 35 Jahre im Vergleich zu Gruppe 2 und 3 (p<0,001)

Das durchschnittliche maternale Alter im Studienkollektiv I betrug 34,6 Jahre ± 5,2 und das mittlere Gestationsalter zum Untersuchungszeitpunkt 15+6 SSW (Tab. 3). Frauen der Gruppe 1,

die a priori eine invasive Diagnostik wählten, waren im Mittel mit 36,5 Jahren \pm 4,2 älter als Frauen der Gruppe 2, die primär einen invasiven Eingriff ablehnten (31,0 Jahre \pm 5,5) und Frauen der unentschlossenen Gruppe 3 (34,4 Jahre \pm 5,1). 61,2 % der Frauen in unserer Studie waren \geq 35 Jahre alt, wobei der größte Anteil mit 80,4 % auf die Gruppe 1 entfiel, gefolgt von 58,7 % in der unentschlossenen Gruppe 3 und nur 25,3 % der Frauen in der Gruppe 2, die einen Eingriff a priori ablehnten ($p < 0,001$ im Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 2 und 3).

In unserem Studienkollektiv I wurden Aneuploidien in 2,6 % (18/696) der Schwangerschaften gefunden. Dabei handelte es sich in zehn Fällen um eine Trisomie 21 (1,4 %), in jeweils zwei Fällen um eine Trisomie 18, eine Trisomie 13 und ein Triple-X-Syndrom, jeweils einmal kamen eine Triploidie und ein DiGeorge-Syndrom vor. Zwei der Feten mit Trisomie 21 wiesen einen unauffälligen Ultraschallbefund auf und wurden erst postpartal detektiert.

11,4 % (79/696) der Schwangerschaften entstanden nach assistierter Reproduktion. Es ließ sich kein Unterschied zwischen Spontankonzeptionen und assistierter Reproduktion erkennen.

Das mittlere Gestationsalter bei Geburt war 37+5 und das Geburtsgewicht betrug 3163,4 g \pm 799,2. Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert lag durchschnittlich bei 7,28 \pm 0,08.

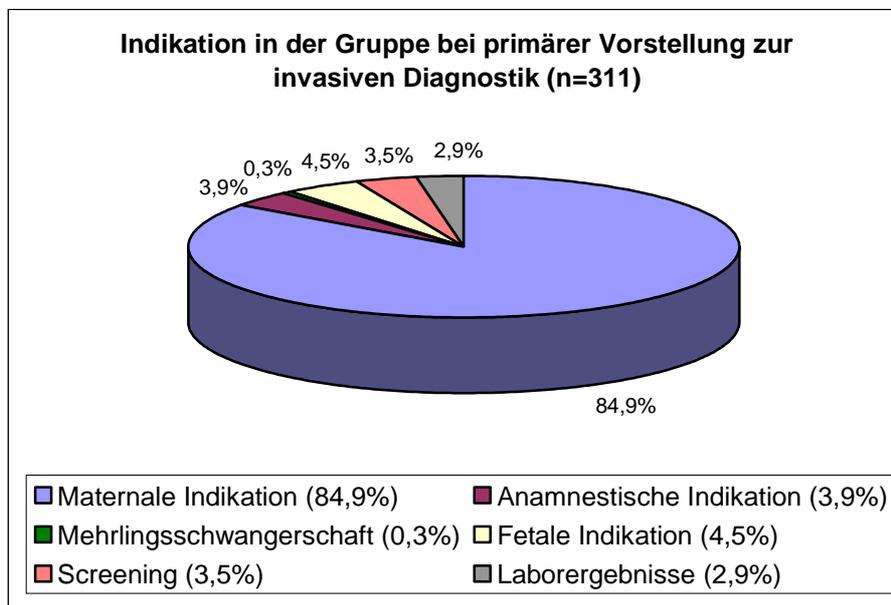


Abb. 6: Indikation bei Schwangeren, die sich a priori zur AC vorstellten (Gruppe 1).

Patientinnen, die sich a priori zur AC vorstellten, kamen in 84,9 % mit maternaler Indikation, in 4,5 % mit fetaler Indikation, in 3,9 % mit anamnesticher Indikation, in 3,5 % zum Screening, in

2,9 % mit auffälligen Laborergebnissen und in 0,3 % mit Mehrlingsschwangerschaften zur Untersuchung (Abb. 6). In dieser Gruppe waren das durchschnittliche mütterliche Alter mit 36,5 Jahre \pm 4,2 und der Anteil der Nullipara mit 28,9 % am höchsten (Tab. 3).

Die Überweisung zur primären Vorstellung zur invasiven Diagnostik erfolgte überwiegend aufgrund maternaler Indikation, unter die zu einem großen Anteil das erhöhte mütterliche Alter, aber auch der Wunsch der Eltern zur fetalen Karyotypisierung fiel.

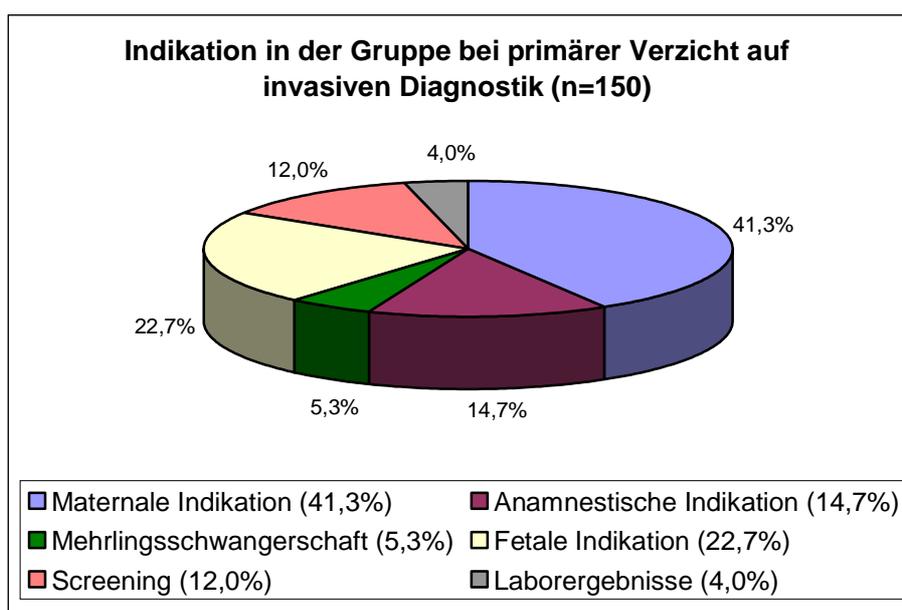


Abb. 7: Indikation bei Schwangeren, die eine invasive Diagnostik primär ablehnten (Gruppe 2).

In der Gruppe der Patientinnen, die einen invasiven Eingriff a priori ablehnten, jedoch eine gezielte Ultraschalluntersuchung durchführen ließen, war das Durchschnittsalter mit 31,0 Jahren deutlich geringer als in den vorherigen beiden Gruppen. Die Schwangeren wurden in 41,3 % mit maternaler Indikation, in 14,7 % mit anamnestischer Indikation, in 12 % zum Screening, in 5,3 % mit Mehrlingen und in 4 % mit auffälligem Laborergebnissen zur Untersuchung überwiesen. Ein mit 22,7 % recht hoher Anteil an Patientinnen stellte sich mit fetaler Indikation vor (Abb. 7).

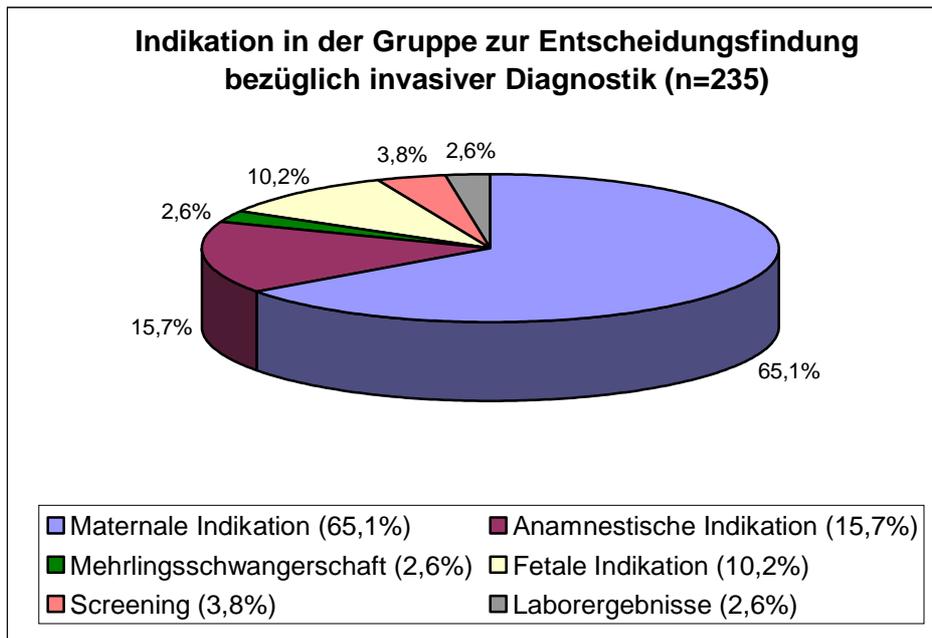


Abb. 8: Verteilung der Indikation bei Schwangeren, die zur Entscheidungsfindung kamen (Gruppe 3).

In der Gruppe der Schwangeren, die a priori unentschlossen waren und zur Entscheidungsfindung kamen, war der Anteil der Frauen mit maternaler Indikation mit 65,1 % niedriger als in der ersten Gruppe. Entsprechend lag das mittlere Alter in dieser Gruppe mit 34,4 Jahren \pm 5,1 etwas unter dem des gesamten Studienkollektivs und der Anteil an Nulliparität war 26,4 %. Mit anamnestischer Indikation stellten sich 15,7 % der Patientinnen dieser Gruppe vor, mit fetaler Indikation 10,2 %, zum Screening 3,8 %, mit Mehrlingen 2,6 % und 2,6 % mit auffälligem Laborbefund (Abb. 8).

Wie aus den Abbildungen 6 bis 8 hervorgeht, spielte bei der a priori Entscheidung für eine invasive Diagnostik die maternale Indikation, worunter größtenteils das mütterliche Alter fiel, die größte Rolle. Bei der Vorstellung zur invasiven Diagnostik (Gruppe 1) war bei 84,9 % der Patientinnen eine maternale Indikation gegeben (Abb. 6), während es beim Verzicht (Gruppe 2) lediglich 41,3 % (Abb. 7) und bei der Entscheidungsfindung (Gruppe 3) 65,1 % waren (Abb. 8).

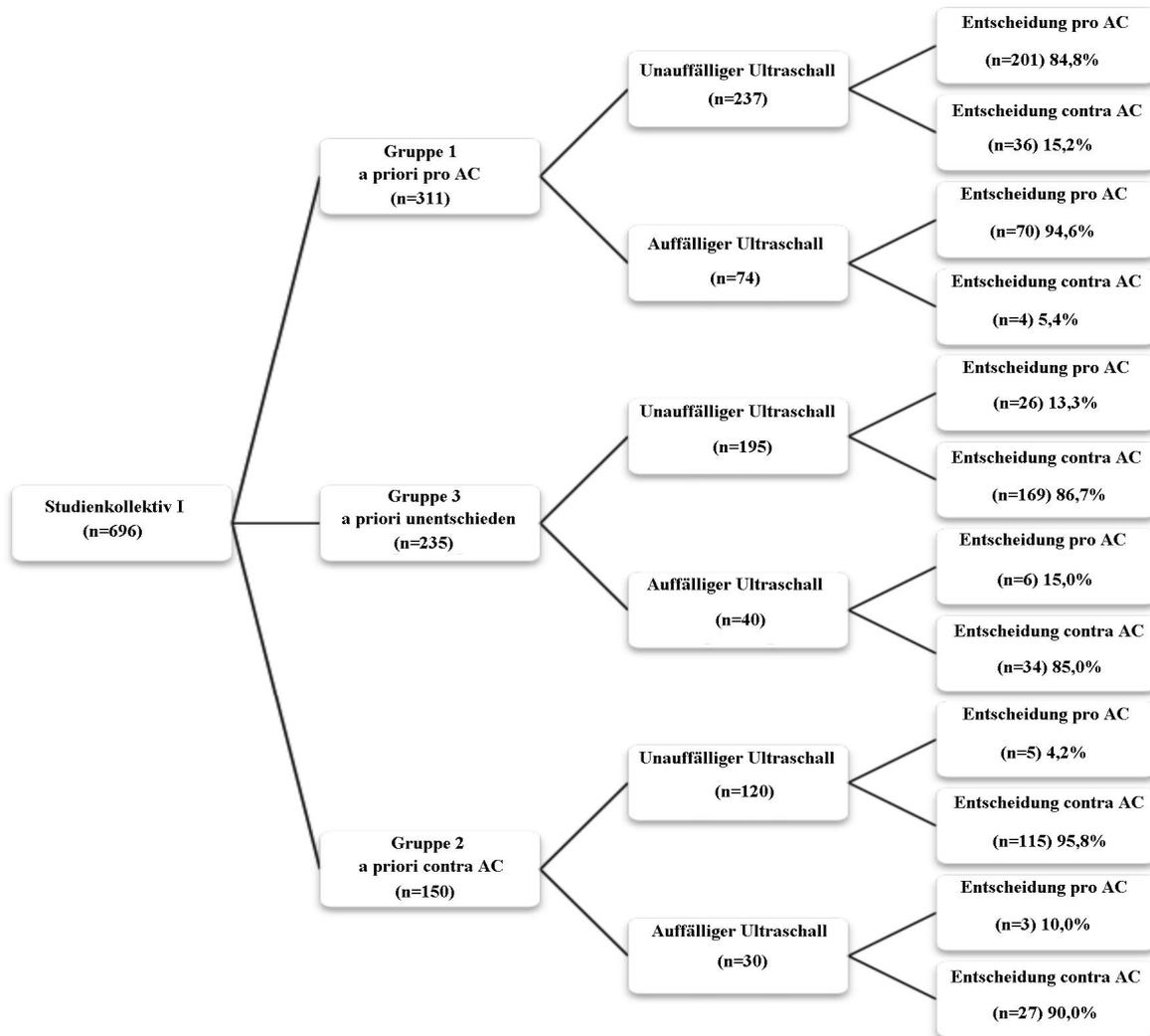


Abb. 9: Prozess der Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik unter Berücksichtigung der a priori Meinung und des Ultraschallbefundes.

Insgesamt verzichteten 55,3 % der Schwangeren (385/696) auf eine Amniozentese, von denen 16,9 % (65/385) einen auffälligen und 83,1 % (320/385) einen unauffälligen Ultraschallbefund aufwiesen (Abb. 9). Es wurden 311 (44,7 %) invasive Eingriffe durchgeführt, bei denen sich im Vorfeld in 25,4 % der Fälle (79/311) ein auffälliger und in 74,6 % (232/311) ein unauffälliger Ultraschallbefund feststellen ließ.

Tab. 4: Ultraschallergebnisse im Studienkollektiv I nach a priori Meinung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	A priori pro inv. Diagnostik (n=311)	A priori contra inv. Diagnostik (n=150)	A priori unentschlossen (n=235)
Ultraschalldiagnostik			
Auffällig	23,8 % (n=74)	20,0 % (n=30)	17,0 % (n=40)
Unauffällig	76,2 % (n=237)	80,0 % (n=120)	83,0 % (n=195)
Invasive Diagnostik	87,1 % (n=271)	5,3 % (n=8)	13,6 % (n=32)
Verzicht	12,9 % (n=40)	94,7 % (n=142)	86,4 % (n=203)
Aneuploidien	5,5 % (n=17)	-	0,4 % (n=1)

In Gruppe 1, die primär für eine Amniozentese war, hatten 76,2 % ein unauffälliges Ultraschallergebnis (Tab. 4). Trotz unauffälliger sonographischer Befunde entschlossen sich 201 Patientinnen (84,8 %) für die Durchführung einer invasiven Diagnostik und lediglich 15,2 % (36/237) änderten ihre Meinung nach ausführlicher Beratung. Bei auffälligem Ultraschallergebnis ließen 94,6 % (70/74) einen Eingriff durchführen und 4,4 % (4/74) entschieden sich dagegen. In diesen vier Fällen wurden ausschließlich Marker und keine strukturellen Anomalien detektiert.

Patientinnen, die primär keine invasive Diagnostik wünschten (Gruppe 2), hatten in 20 % (30/150) auffällige und in 80 % (120/150) unauffällige Untersuchungen. 95,8 % (115/120) der Patientinnen verzichteten bei unauffälligem Befund auf eine Amniozentese, wobei sich 4,2 % (5/120) dafür entschieden. Nur 10 % (3/30) der Patientinnen mit auffälligem Untersuchungsergebnis entschieden sich für einen Eingriff, während 90 % (27/30) den Verzicht wählten. In diesen drei Fällen fanden wir bei zwei Feten Marker und bei einem komplexe Anomalien, sowie bei den 27 Frauen, die verzichteten in 23 Fällen Marker und in vier Fällen strukturelle Abnormalitäten.

Bei Schwangeren, die a priori keine Entscheidung getroffen hatten und zur Entscheidungsfindung bezüglich einer invasiven Diagnostik kamen (Gruppe 3), war die Verteilung der auffälligen und unauffälligen Ultraschallergebnisse 17 % (40/235) zu 83 % (195/235). Trotz auffälligen Ultraschalls verzichteten 85 % (34/40) auf eine Karyotypisierung ($34,0 \pm 5,0$ Jahre; 55,9 % ≥ 35 Jahre), während 15 % (6/40) einen Eingriff vorzogen ($31,8 \pm 8,1$ Jahre; 33,3 % ≥ 35 Jahre). Bei

den 34 Patientinnen, die eine Amniozentese ablehnten, fanden wir in 24 Fällen Marker und in 10 Fällen strukturelle Besonderheiten. In vier der Fälle, die eine invasive Diagnostik wünschten, war ein Marker diagnostiziert worden, in zwei Fällen eine Strukturanomalie.

Bei unauffälligem Ultraschall entschieden sich 86,7 % (169/195) für einen Verzicht ($34,2 \pm 5,5$ Jahre; 58,0 % ≥ 35 Jahre) und 13,3 % (26/195) ließen eine invasive Diagnostik durchführen ($36,5 \pm 4,5$ Jahre; 73,1 % ≥ 35 Jahre). Der Altersunterschied bei Patientinnen der Gruppe 3 mit unauffälliger Ultraschalluntersuchung, die eine invasive Diagnostik durchführen ließen und bei jenen, die es ablehnten, war signifikant ($p < 0,001$).

Insgesamt änderten in unserer Studie nur 10,4 % (48/461) aller Patientinnen ihre vorbestehende Einstellung. Lediglich 12,9 % (40/311) der Patientinnen, die a priori für eine invasive Diagnostik waren und 5,3 % (8/150) derer, die primär gegen einen Eingriff waren, änderten ihre Meinung.

Von den Frauen, die initial eine invasive Diagnostik wünschten und ein unauffälliges Ultraschallergebnis hatten, änderten 15,2 % (36/237) ihre Meinung und entschieden sich gegen die Durchführung. Bei Patientinnen, die a priori einen Eingriff ablehnten, konnte ein auffälliges Screening die Eltern nur in 10 % (3/37) zu einer Amniozentese bewegen. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (15,2 % vs. 10 %, $p = 0,45$).

Nach ausführlicher Beratung und gezielter Ultraschalluntersuchung entschieden sich letztlich 311 Patientinnen (44,7 %) für eine invasive Pränataldiagnostik im frühen zweiten Trimenon ($36,7 \pm 4,2$ Jahre; 81,0 % ≥ 35 Jahre), während 385 Frauen (55,3 %) die Durchführung ablehnten ($33,0 \pm 5,5$ Jahre; 45,2 % ≥ 35 Jahre). 232 (76,6 %) der Frauen ließen einen invasiven Eingriff nach unauffälligem Ultraschall durchführen ($37,0 \pm 3,6$ Jahre; 83,2 % ≥ 35 Jahre) und 79 (25,4 %) Frauen nach auffälligem Ergebnis ($35,7 \pm 5,4$ Jahre; 74,7 % ≥ 35 Jahre). Die Patientinnen, die einen Eingriff ablehnten, hatten in 83,1 % (320/385) einen unauffälligen Ultraschallbefund ($33,1 \pm 5,4$ Jahre; 46,9 % ≥ 35 Jahre), während die Untersuchung bei 16,9 % (65/385) ein auffälliges Ergebnis erbrachte ($32,3 \pm 5,5$ Jahre; 36,9 % ≥ 35 Jahre). Damit war die Gruppe, die eine invasive Diagnostik durchführen ließ signifikant älter als jene, bei der keine durchgeführt wurde ($p < 0,001$).

Signifikant mehr Schwangere entschieden sich nach auffälligem als nach unauffälligem Ultraschallergebnis für eine Amniozentese: 54,9 % (79/144) vs. 42,0 % (232/552) ($p < 0,01$).

Insgesamt lag die Detektionsrate der gezielten Ultraschalldiagnostik im frühen zweiten Trimenon in unserem Zentrum im Studienkollektiv I bei 88,9 %. Alle Fälle von Trisomie 13 und 18 wurden pränatal entdeckt. Die Durchführungsrate von invasiver Diagnostik hätte in unserer Studie auf 20,7 % gesenkt werden können mit einer Detektionsrate von 87,5 %, wenn eine invasive Diagnostik nur bei Patientinnen mit auffälligem Ultraschall durchgeführt worden wäre.

5.2 Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarkern im Screening auf fetale Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon

Das Studienkollektiv II zur Untersuchung der Effizienz und Sensitivität etablierter Marker des ersten Trimenons im frühen zweiten Trimenon zwischen der 14. und 18. Schwangerschaftswoche umfasste 870 Feten. Der mittlere Untersuchungszeitpunkt lag bei 16+0 SSW und das mittlere maternale Alter betrug 34,3 Jahre \pm 5,3 (Tab. 5). Der Anteil an kaukasischen Frauen lag bei 96 %.

Tab. 5: Charakterisierung des Studienkollektivs II

Studienkollektiv II (n=870)	
Maternales Alter \pm SD *	34,3 \pm 5,3
Maternales Alter \geq 35 Jahre	57,9 % (504/870)
Nulliparität	28,6 % (249/870)
Konzeption	
Spontan	87,6 % (762/870)
ICSI	5,9 % (51/870)
IVF	2,6 % (23/870)
Andere	3,9 % (34/870)
Untersuchungszeitpunkt (SSW) *	16+0
Maternaler BMI \pm SD *	25,6 \pm 5,3
Gestationsalter bei Geburt (SSW) *	35+6
Fetales Geburtsgewicht \pm SD *	2956,5 g \pm 990,6
Nabelschnur-pH-Wert \pm SD *	7,29 \pm 0,08

* arithmetisches Mittel (\pm SD)

Der Anteil schwangerer Frauen \geq 35 Jahre war 57,9 % und 108 Schwangerschaften (12,4 %) entstanden nach assistierter Reproduktion.

Die Indikationen für die Überweisung in unser Zentrum waren in 57,9 % erhöhtes maternales Alter \geq 35 Jahre, in 9,2 % anamnestische Indikation, in 20,6 % Auffälligkeiten in vorangegangenen Untersuchungen, in 4,9 % ein auffälliger Karyotyp, in 3,8 %

Mehrlingsschwangerschaften und in 2,2 % auffällige Laborergebnisse sowie in 1,4 % Frauen mit maternaler Angst oder dem Wunsch nach der Durchführung einer Karyotypisierung. Es handelte sich somit um ein Hochrisikokollektiv.

Wie aus Abbildung 10 hervorgeht, ergab sich bei 32,4 % (282/870) ein auffälliger und bei 67,6 % (588/870) ein unauffälliger Ultraschallbefund. Insgesamt ließen 429 (49,3 %) Patientinnen eine invasive Diagnostik durchführen. Bei den auffälligen Ultraschalluntersuchungen fanden sich in 61,0 % (172/282) sonographische Marker und in 39,0 % (110/282) Strukturanomalien.

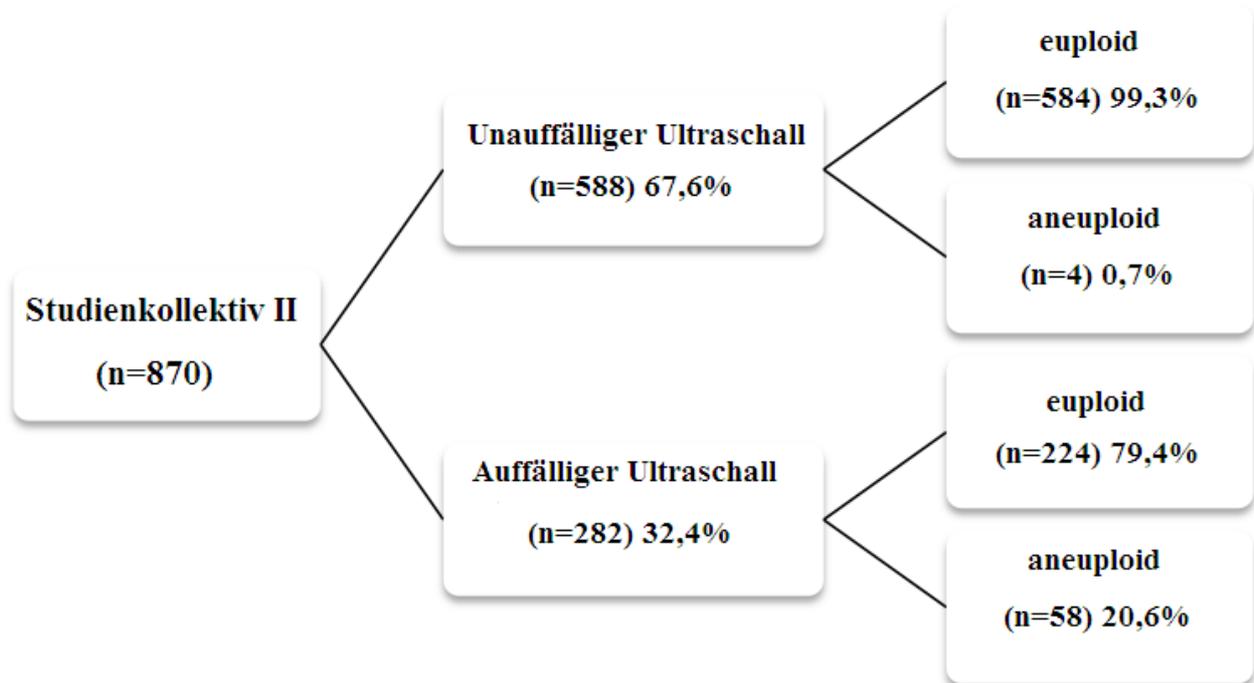


Abb. 10: Sonographische Untersuchungsergebnisse und Detektion von Aneuploidien.

Insgesamt fanden sich im Studienkollektiv II 62 (7,1 %) Aneuploidien: 37 Fälle mit Trisomie 21 (Prävalenz 4,3 %), acht Trisomien 18, vier Trisomien 13, vier Triploidien, drei DiGeorge-Syndrome, ein Turner-Syndrom und drei Translokationen beziehungsweise Mosaik. Davon waren bereits 43 Aneuploidien vordiagnostiziert.

Bei auffälligem Befund konnte in 20,6 % (58/282) der Fälle mittels invasiver Diagnostik eine chromosomale Auffälligkeit gesichert werden. Bei unauffälligem Ultraschall wurde in 0,7 % (4/588) der Fälle eine Aneuploidie festgestellt. Unter den Feten mit unauffälligem Ultraschallbefund wurden durch Karyotypisierung zwei Fälle mit Triple-X-Syndrom detektiert.

Zwei Fälle mit Trisomie 21 wurden postnatal diagnostiziert. In beiden Fällen entschieden sich die werdenden Mütter zum Zeitpunkt der Ultraschalldiagnostik bei erhöhtem maternalen Alter und unauffälligem Ultraschall gegen eine Karyotypisierung.

Tab. 6: Anzahl der sonographischen Auffälligkeiten* bei Ultraschalluntersuchungen auf Aneuploidien

Anzahl sonographischer Auffälligkeiten *	Trisomie 21 n=37	Trisomie 18/13 n=12	Euploidie n=808
0	5,4 % (n=2)	-	72,8 % (n=588)
1	16,2 % (n=6)	8,3 % (n=1)	20,0 % (n=162)
2	48,6 % (n=18)	25,0 % (n=3)	6,2 % (n=50)
3	16,2 % (n=6)	16,7 % (n=2)	0,6 % (n=5)
≥4	13,5 % (n=5)	50,0 % (n=6)	0,4 % (n=3)

* Ventrikulomegalie, verkürzte Röhrenknochen, echogener intrakardialer Fokus, echogener Darm, Pyelektasie, singuläre Nabelschnurarterie, Plexuszysten, NT, NB, DV, TI, kardiale Vitien, Anomalien der Extremitäten, Omphalozelen, IUGR, LKG, Hydrozephalus

In unserer Studie wiesen 93,5 % (58/62) der aneuploiden Feten sonographische Auffälligkeiten auf. Es zeigten sich bei 16,2 % der Feten mit Down Syndrom lediglich ein isolierter Marker, während bei nahezu der Hälfte der Feten zwei Auffälligkeiten diagnostiziert wurden. Bei einem Anteil von 78,4 % der Feten mit Trisomie 21 wurden zwei oder mehr Auffälligkeiten detektiert (Tab. 6). Nur zwei Feten mit Trisomie 21 waren ultrasonographisch unauffällig und wurden erst postpartal entdeckt. Bei 91,7 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 wurden zwei oder mehr sonographischen Auffälligkeiten diagnostiziert.

In unserem Studienkollektiv wiesen 32,4 % der Feten mit Trisomie 21 ein Nackenödem, 45,9 % einen hypoplastischen Nasenknochen, 27 % eine Trikuspidalregurgitation und 24,3 % eine negative A-Welle im Ductus venosus auf (Tab. 7).

Tab. 7: Inzidenz von Ersttrimestermarkern, klassischen Markern und Strukturanomalien bei euploiden und aneuploiden Feten

	Aneuploidien		Euploidie
	Trisomie 21 (n=37)	Andere [*] (n=17)	(n=808)
Nackenödem (≥ 5 mm)	32,4 % (n=12)	17,6 % (n=3)	2,7 % (n=22)
Hypoplastisches/fehlendes Nasenbein	45,9 % (n=17)	47,1 % (n=8)	3,2 % (n=26)
Trikuspidalregurgitation	27,0 % (n=10)	29,4 % (n=5)	4,6 % (n=37)
Abnormaler Fluss im Ductus venosus (Negative A-Welle)	24,3 % (n=9)	58,8 % (n=10)	1,6 % (n=13)
Klassische Marker [†]	62,2 % (n=23)	70,6 % (n=12)	11,3 % (n=91)
Strukturanomalien ^{††}	43,2 % (n=16)	94,1 % (n=16)	9,0 % (n=73)
Normaler Ultraschallbefund	5,4 % (n=2)	-	72,5 % (n=588)

^{*} Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie, Turner-Syndrom

[†] Ventrikulomegalie (8-12 mm), verkürzte Röhrenknochen, echogener intrakardialer Fokus, echogener Darm, Pyelektasie, singuläre Nabelschnurarterie, Plexuszysten

^{††} Fünf weitere Strukturanomalien bei Feten mit sonstigen Aneuploidien wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt

Ein Anteil von 17,6 % der Feten mit anderen Aneuploidien wiesen ein Nackenödem, 47,1 % ein hypoplastisches Nasenbein, 29,4 % eine Trikuspidalregurgitation und 58,8 % ein abnormes Flussmuster im Ductus venosus auf. Der sensitivste Marker für Trisomie 21 in unserem Kollektiv war das hypoplastische Nasenbein, für andere Aneuploidien ein abnormer Fluss im Ductus venosus. Am spezifischsten war die negative A-Welle sowohl für Morbus Down, als auch für andere Aneuploidien (Tab. 7).

In dreizehn Fällen wiesen Feten der euploiden Gruppe abnorme Flussmuster des Ductus venosus auf, wovon fünf Feten (38,5 %) ein Vitium cordis hatten (zwei Fälle mit Fallot'scher Tetralogie, ein isolierter Ventrikelseptumdefekt, ein Ventrikelseptumdefekt mit Linksisomerismus und ein Fall mit Double-Outlet-Right-Ventricle und Pulmonalatresie). Bei Fällen mit Trikuspidalregurgitation (n=37) waren drei (8,1 %) mit einem Herzfehler assoziiert (ein Fall mit Ebstein'scher Anomalie, ein atrioventrikulärer Septumdefekt und ein nichtspezifisches Vitium).

Ein oder mehrere klassische Marker des zweiten Trimenons wurden bei 62,2 % der Feten mit Morbus Down, bei 70,6 % der Feten mit anderen Aneuploidien sowie bei 11,3 % der euploiden Gruppe gefunden (Tab. 8).

Tab. 8: Inzidenz von klassischen Markern in aneuploiden und euploiden Feten

Klassische Marker	Aneuploidien		Euploidie	
	Trisomie 21 (n=37)	Andere* (n=17)	(n=808)	
Ventrikulomegalie	5,4 % (n=2)	5,9 % (n=1)	0,2 %	(n=2)
Verkürzte Röhrenknochen	18,9 % (n=7)	47,1 % (n=8)	1,4 %	(n=11)
Echogener intrakardialer Fokus	27,0 % (n=10)	29,4 % (n=5)	2,2 %	(n=18)
Hyperechogener Darm	16,2 % (n=6)	17,6 % (n=3)	3,5 %	(n=28)
Pyelektasie	5,4 % (n=2)	-	1,1 %	(n=9)
Singuläre Nabelschnurarterie	-	17,6 % (n=3)	2,1 %	(n=17)
Plexuszysten	-	5,9 % (n=1)	1,2 %	(n=10)

*Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie, Turner-Syndrom

Unter den klassischen Markern waren der echogene intrakardiale Fokus bei Trisomie 21 mit 27,0 % (FPR 2,2 %), die verkürzten Röhrenknochen mit 18,9 % (FPR 1,4 %) und der hyperechogene Darm mit 16,2 % (FPR 3,5 %) die häufigsten sonographischen Befunde (Tab. 8). Bei Trisomie 13, 18, Triploidien und Turner-Syndrom konnten in fast der Hälfte der Fälle (47,1 %) ein verkürzter Femur oder Humerus detektiert werden, sowie in 29,4 % ein echogener intrakardialer Fokus.

Tab. 9: Positive LR[†] für Trisomie 21 und andere Aneuploidien beim Vorliegen sonographischer Auffälligkeiten

Ersttrimestermarker	Euploidie (n=808)	Trisomie 21 (n=37)	Positive LR [†]	Andere* (n=17)	Positive LR [†]
Nackenödem (≥ 5 mm)	2,7 % (n=22)	32,4 % (n=12)	11,9	17,6 % (n=3)	6,5
Hypoplastisches/fehlendes Nasenbein	3,2 % (n=26)	45,9 % (n=17)	14,3	47,1 % (n=8)	14,6
Trikuspidalregurgitation	4,6 % (n=37)	27,0 % (n=10)	5,9	29,4 % (n=5)	6,4
Abnormaler Fluss im Ductus venosus (Negative A-Welle)	1,6 % (n=13)	24,3 % (n=9)	15,1	58,8 % (n=10)	36,6

[†]Positive Likelihood Ratio

*Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie, Turner-Syndrom

Mit der Likelihood Ratio (LR) wird der Faktor angegeben, der das Risiko des Feten für eine Aneuploidie durch die An- oder Abwesenheit eines sonographischen Markers verändert. Das Vorliegen eines hypoplastischen Nasenknochens erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 um das 14,3-fache und für andere Aneuploidien um das 14,6-fache. Die Diagnose einer negativen A-Welle im Ductus venosus war bei anderen Aneuploidien mit einer positiven Likelihood Ratio von 36,6 und bei Trisomie 21 um 15,1 verbunden (Tab. 9).

Tab. 10: Inzidenz von Strukturanomalien in euploiden und aneuploiden Feten

Strukturanomalien	Aneuploidien				Euploidie	
	Trisomie		Triploidie			
	21 (n=37)	18 (n=8)	13 (n=4)	(n=4)	(n=808)	
Kardiale Vitien	43,2 % (n=16)	75,0 % (n=6)	75,0 % (n=3)	75,0 % (n=3)	3,3 %	(n=27)
Strawberry-Zeichen	-	37,5 % (n=3)	-	-	-	-
Hydrozephalus (>12 mm)	-	12,5 % (n=1)	-	25,0 % (n=1)	0,7 %	(n=6)
Anomalie der Extremitäten *	-	62,5 % (n=5)	25,0 % (n=1)	-	1,1 %	(n=9)
Omphalozele	-	25,0 % (n=2)	-	-	0,2 %	(n=2)
Intrauterine Wachstumsretardierung	5,4 % (n=2)	50,0 % (n=4)	-	75,0 % (n=3)	0,6 %	(n=5)

* Klinodaktylie, Klumpfuß, Polydaktylie, Skelettdysplasie

In unserer Studie wurden bei 43,2 % der Feten mit Trisomie 21, bei 94,1 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 sowie bei 9,0 % der euploiden Feten Strukturanomalien detektiert. Kardiale Auffälligkeiten wurden bei 43,2 % der Feten mit Morbus Down, bei 75 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 und bei 3,3 % der Kontrollgruppe gefunden.

Typischerweise hatten 50 % der Feten mit Trisomie 18 eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), während diese in der euploiden Kontrollgruppe bei 0,6 % der Feten vorkam (Tab. 10). Drei der vier detektierten Triploidien wiesen typische Zeichen einer schweren asymmetrischen Wachstumsretardierung auf.

Mit der Kombination der zwei aussagekräftigsten isolierten Marker, dem Nackenödem und dem hypoplastischen Nasenknochen, wurde eine Detektionsrate von 64,9 % für Trisomie 21 und 66,7 % für Trisomie 18 und 13, bei einer FPR von 5,8 % erreicht (Tab. 11).

Tab. 11: Detektionsraten etablierter Ersttrimesterscreeningmarker im frühen zweiten Trimenon

Marker	Trisomie 21 (n=37)	Trisomie 18/13 (n=12)	Euploidie (n=808)
NT + NB	64,9 % (n=24)	66,7 % (n=8)	5,8 % (n=47)
NT + NB + SA	75,7 % (n=28)	91,7 % (n=11)	13,5 % (n=109)
NT + NB + DV	73,0 % (n=27)	83,3 % (n=10)	7,2 % (n=58)
NT + NB + TR	70,3 % (n=26)	66,7 % (n=8)	9,4 % (n=76)
NT + NB + TR + DV	75,7 % (n=28)	83,3 % (n=10)	10,8 % (n=87)
NT + NB + TR + DV + SA	83,8 % (n=31)	100 % (n=12)	17,7 % (n=143)
NT + NB + TR + DV + Alter	91,9 % (n=34)	91,7 % (n=11)	55,0 % (n=444)

NT, Nackenödem; NB, Hypoplastischer Nasenknochen; TR, Trikuspidalregurgitation; DV, Abnormer Blutfluss im Ductus venosus; SA, Strukturanomalien; Alter, Erhöhtes maternales Alter ≥ 35 Jahre

Beim Screening mit etablierten Ersttrimestermarkern (Nackenödem, hypoplastischer Nasenknochen, abnormaler Fluss im Ductus venosus, Trikuspidalregurgitation) im frühen zweiten Trimenon entdeckten wir 75,7 % der Feten mit Morbus Down sowie 50 % der Feten mit Trisomie 13 und 100 % mit Trisomie 18 bei einer FPR von 10,8 % (Tab. 11). Im Gegensatz dazu konnten wir mit klassischen Markern lediglich 62,2 % der Feten mit Trisomie 21, 100 % der Feten mit Trisomie 13 und 50 % mit Trisomie 18 bei einer FPR von 11,3 % detektieren. Unter Hinzunahme des Nackenödems zu den klassischen Markern konnte die Rate auf 70,3 % für Trisomie 21 angehoben werden, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Entdeckungsrate von Trisomie 18 und 13.

6. Diskussion

6.1 Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik

Die Altersstruktur Schwangerer in der Bundesrepublik Deutschland hat sich in den vergangenen Jahren so verändert, dass über 20 % der Frauen bei der Geburt ≥ 35 Jahre alt sind. Das erhöhte maternale Alter steht in direktem Zusammenhang mit der Häufigkeit von numerischen Chromosomenaberrationen. Die primäre Durchführung von invasiver Diagnostik zur Detektion von Aneuploidien bei Schwangeren ≥ 35 Jahre gilt als nicht mehr zeitgemäß. Dieser Wandel gründete auf den Erkenntnissen, dass die Selektion von Patientinnen für eine Amniozentese aufgrund des maternalen Alters nicht effektiv und das assoziierte Fehlgeburtsrisiko für viele Schwangere nicht akzeptabel ist (*Breathnach et al., 2007*). Als Folge wurden im zweiten Trimenon eine Kombination aus Sonographie, maternalem Alter und Serumbiochemie verwendet, um eine individuelle Risikokalkulation zu erstellen und die Patientinnen selektieren zu können, deren Risiko für das Vorliegen einer fetalen Aneuploidie eine Amniozentese rechtfertigt. Seit einigen Jahren sind maternale Serumbiochemie und individuelle Risikokalkulationen anhand von sonographischen Markern etabliert. Diese Verfahren haben sich als tragende Säulen herausgestellt, da sie die Anzahl invasiver Diagnostik verringern und dazu beitragen, nicht-invasive Methoden zu etablieren (*Halliday et al., 2001*). Dennoch hat weder die Sonographie, noch die Serumbiochemie einen diagnostischen Charakter, sondern tragen lediglich zu einer verbesserten Risikoeinschätzung bei. Dem gegenüber stehen jedoch die Angst der werdenden Eltern vor einer möglichen Verletzung des Feten oder eines eingriffsassoziierten Aborts. Deshalb erfordert ein so sensibles Thema vor dem Hintergrund der Entwicklung der gegenwärtigen Altersstruktur und der Möglichkeiten, die die moderne Pränataldiagnostik bietet, weitere Informationen über den Entscheidungsprozess Schwangerer bezüglich einer invasiven Diagnostik.

Die a priori Meinung der Patientinnen in unserem Hochrisikokollektiv war der wichtigste Faktor bei der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik. Die gezielten Ultraschalluntersuchungen in unserem Zentrum spielten zwar eine Rolle bei der Absicherung der Frauen, hatten jedoch nur einen geringen Einfluss auf die endgültige Entscheidung. Von Bedeutung für die a priori Meinung war die Überweisungsindikation und Beratung durch die niedergelassenen Fachärzte.

Das erhöhte mütterliche Alter im Rahmen der maternalen Indikation war die häufigste Indikation und Überweisungsgrund zur Durchführung einer gezielten Ultraschalldiagnostik mit der Möglichkeit zur invasiven Diagnostik in unserem Studienkollektiv. Die Gruppe, die sich zur Durchführung vorstellte, repräsentierte mit 45 % vom Gesamtkollektiv, von denen 80,4 % \geq 35 Jahre waren, die aktuellen deutschen Richtlinien zur Handhabung des altersabhängigen Screenings. Nach wie vor ist das erhöhte maternale Alter die häufigste Indikation für eine invasive Diagnostik. Dennoch ist festzustellen, dass Schwangere einer primär invasiven Diagnostik auf der Basis des maternalen Alters kritisch gegenüber stehen und das Angebot einer gezielten Ultraschalluntersuchung als Entscheidungshilfe nutzen (*Geipel et al., 2007a*).

In Hochrisikokollektiven werden gezielte Ultraschalluntersuchungen mit Hilfe von sonographischen Markern und Strukturanomalien verwendet, um die individuelle Risikokalkulation akkurater durchführen zu können und so die Zahl der invasiven Diagnostik zu minimieren (*Yeo und Vintzileos, 2003*). Bei Patientinnen, die sich a priori zur invasiven Diagnostik vorstellten, spielte die gezielte Ultraschalldiagnostik eine untergeordnete Rolle und die Nachfrage nach invasiver Diagnostik war etwa dreimal höher als bei der Screen-Positiv-Rate.

Insgesamt beeinflussten die Ultraschalluntersuchungsbefunde die endgültige Entscheidung der Patientinnen in unserer prospektiven Studie in 10,4 % (48/461), wenn sie sich entweder a priori für die Vorstellung zur invasiven Diagnostik (Gruppe 1) oder für den Verzicht entschieden hatten (Gruppe 2). Dabei beeinflusste ein unauffälliger Ultraschallbefund mehr (85,4 %; 41/48) als ein auffälliger (14,6 %; 7/48). Der geringe Anteil der Frauen, die ihre Meinung änderten, kann jedoch nicht auf fehlende Sensitivität der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen zurückgeführt werden, da 88,9 % (16/18) der Aneuploidien entdeckt wurden.

Diese Resultate bestätigen die Studie von *Vergani et al. (2002)*, in der lediglich 8 % ihre Meinung bezüglich eines Eingriffs änderten und nach der es drei Mal wahrscheinlicher war, dass unauffällige Ultraschallbefunde die a priori Meinung der Frauen änderten, die initial für eine invasive Pränataldiagnostik waren, als auffällige Ergebnisse bei Schwangeren, die primär den Verzicht wählten. In unseren Untersuchungen war dieser Unterschied nicht signifikant.

Frühere Studien untersuchten den Stellenwert maternaler Serumbiochemie und gezielter Ultraschalluntersuchungen bei der Entscheidungsfindung und attestierten beiden großen Einfluss, wobei jeweils Kollektive untersucht wurden, die entweder nur Frauen umfassten, die a priori für einen Eingriff waren (*Kocun et al., 2000; Lam et al., 2000; Vintzileos et al., 1997*) oder dagegen

(Bahado-Singh *et al.*, 1998). Dieses Vorgehen verhinderte jedoch die Berücksichtigung des Einflusses der a priori Meinung als Faktor in der Entscheidungsfindung, der nach unseren Ergebnissen und denen von Vergani *et al.* (2002) der bedeutsamste ist. Auch neuere Studien von Rosen *et al.* (2002) sowie Yeo und Vintzileos (2003) messen der gezielten Ultraschalluntersuchung eine wesentliche Rolle bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Durchführung einer Amniozentese bei.

Wir beobachteten eine wachsende Anzahl an Patientinnen, die die Informationen der gezielten Ultraschalluntersuchungen und der Beratungen nutzte, um einen möglichen invasiven Eingriff und dessen Risiken zu vermeiden. In unserem Studienkollektiv betrug dieser Anteil 34 %. Dieser liegt höher verglichen mit 7 % in der Studie von Vergani *et al.* (2002), jedoch niedriger als 70 % in den Untersuchungen von Yeo und Vintzileos (2003). Während in unserer Studie 86,7 % mit unauffälligen Ultraschalluntersuchungen auf eine Amniozentese verzichteten, waren es 61 % bei Vergani *et al.* (2002) und 97 % bei Yeo und Vintzileos (2003). Interessanterweise verzichteten auch 85 % der Patientinnen mit auffälligem Befund auf eine Karyotypisierung, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass jene Frauen verstärkt Informationen über den Gesundheitszustand ihres Kindes wünschten und initial eher eine zurückhaltendere Einstellung bezüglich einer invasiven Diagnostik hatten.

Die Detektion von fetalen Strukturanomalien oder Markern korrelierte signifikant mit einer erhöhten Rate an durchgeführter invasiver Diagnostik in unserem Studienkollektiv (54,9 % vs. 42,0 %). Diese Ergebnisse ähneln den Daten von Sharda und Phadke (2007), bei denen jedoch die Rate an invasiven Eingriffen bei der Diagnose einer verdickten Nackentransparenz höher war (78 %), als bei anderen Markern (35 %). Zu diesem Aspekt können wir keine Aussage machen, da wir in unserer Studie die Akzeptanz einer Amniozentese nicht im Bezug auf einzelne Marker oder Strukturanomalien untersucht haben.

Die Durchführungsrate an invasiver Diagnostik nach unauffälligem Ultraschallergebnis war in unserer aktuellen Studie (42 %) etwas höher als in der vorherigen (37 %) von Geipel *et al.* (2007a). Während in dieser Studie lediglich Patientinnen mit Ultraschalluntersuchungen zwischen der 15. und 18. Schwangerschaftswoche betrachtet wurden, die somit zu dem typischen Zeitpunkt zur Durchführung einer Amniozentese kamen, wurden in der vorherigen Studie zusätzlich Patientinnen mit Untersuchungen im ersten und zweiten Trimenon berücksichtigt. Nach unserer Erfahrung bevorzugt ein großer Anteil an Hochrisikopatientinnen die

Ersttrimesterultraschalluntersuchung, gefolgt vom Screening zum Ausschluss von Strukturanomalien in der 20. Woche, als die Untersuchung im frühen zweiten Trimenon. Deswegen ist es wahrscheinlich, dass Frauen, die eine Amniozentese aus persönlichen Gründen wünschten, in unserer Studie überrepräsentiert sind.

Mögliche Einschränkungen unserer Studie können zudem die unterschiedlichen Überweisungsgewohnheiten der einzelnen niedergelassenen Fachärzte und Hebammen, sowie deren Beratung über die Möglichkeiten und Risiken von invasiver und nicht-invasiver Pränataldiagnostik sein, die die Zusammensetzung unserer Studie und die Anzahl der eingebundenen Patientinnen entscheidend mit beeinflusst haben. Durch die Vorselektion der niedergelassenen Gynäkologen handelte es sich bei unserem Kollektiv um ein Hochrisikokollektiv, das keine in der Bevölkerung vorliegende Normalverteilung repräsentierte. Dies äußerte sich außerdem in der Tatsache, dass der Anteil Schwangerer ≥ 35 Jahren mit 61,2 % fast dreimal so hoch war wie im Bundesdurchschnitt und das Kollektiv somit ein höheres Risiko für altersabhängige Aneuploidien aufwies. Ein weiterer Aspekt war der unbekannt Anteil an Frauen mit unauffälligem Ersttrimesterscreeningergebnissen.

Das Ersttrimesterscreening ist unter Patientinnen mit erhöhtem Alter akzeptiert und senkt nachweislich die Rate an invasiver Diagnostik (*Chasen et al., 2004; Zoppi et al., 2001*). Trotzdem ist die Durchführungsrate an invasiver Diagnostik bei Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis höher (31 %), wenn sie ≥ 35 Jahre sind als bei vergleichbaren jüngeren Patientinnen (11 %) (*Caughey et al., 2007*). Ein unauffälliges Ultraschallergebnis im zweiten Trimenon senkt die Wahrscheinlichkeit einer fetalen Trisomie 21 um 60 bis 80 % (*Benacerraf et al., 2005; Nyberg et al., 1998*). Wenn in unserem Studienkollektiv lediglich Frauen einen invasiven Eingriff hätten durchführen lassen, die einen auffälligen Ultraschallbefund hatten, wäre die Rate an invasiver Diagnostik auf 20,7 % (144/696) gesenkt worden. Weil aber Ultraschalluntersuchungen und die ergebnisoffene Beratung eine eher geringere Rolle beim Entscheidungsprozess spielten, war der reale Anteil an durchgeführten invasiven Eingriffen mit 44,7 % (311/696) mehr als doppelt so hoch. Die Detektionsrate für autosomale Aneuploidien wäre von dieser Reduktion an Eingriffen nicht beeinflusst worden. Dieser große Unterschied könnte durch Beratungsstrategien von einweisenden Fachärzten, der individuellen Einstellung und Meinung der Patientinnen und deren Wissen um die altersabhängige Risikoerhöhung für autosomale Trisomien begründet sein. In der

Literatur wurde über ähnliche Raten an invasiver Diagnostik von 30 bis 40 % für Hochrisikopatientinnen im zweiten Trimenon berichtet (*Nadel et al., 1995*).

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass die a priori Meinung der schwangeren Frauen bezüglich invasiver Pränataldiagnostik nur wenig von der intensiven, ergebnisoffenen Beratung und der gezielten Ultraschalldiagnostik in unserem Zentrum beeinflusst wird. Die Indikation und die a priori Meinung der Patientinnen sind hier die stärksten Faktoren. Die gezielte Ultraschalluntersuchung kann das Risiko für autosomale Trisomien reduzieren, jedoch hatte sie einen geringen Einfluss auf die Entscheidung unsere Patientinnen. Obwohl ein unauffälliger Befund das altersspezifische Risiko im zweiten Trimenon dramatisch senkt, hat sich ein relativ großer Anteil an screen-negativen Frauen mit erhöhtem maternalen Alter für die Durchführung einer Amniozentese entschieden.

Das Wissen der Frauen bezüglich der Vor- und Nachteile von gezielter Ultraschalldiagnostik und invasiven Eingriffen wird in erster Linie von ihren niedergelassenen Fachärzten und Hebammen bezogen und folglich auch stark durch diese beeinflusst. Hier muss das Bewusstsein geschaffen werden für die wichtige Rolle, die diese bei der Entscheidungsfindung und der a priori Meinung der Schwangeren bezüglich invasiver Diagnostik spielen. Dennoch hat ein unauffälliger Ultraschallbefund eine absichernde Wirkung auf die Patientinnen, die ihre Entscheidung für oder gegen einen invasiven Eingriff anhand des Ergebnisses treffen wollen.

6.2 Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarkern im Screening auf fetale Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon

Die Ultraschalldiagnostik für die Detektion von Aneuploidien, im Speziellen von Trisomie 21 als häufigste fetale Aneuploidie, nimmt einen hohen Stellenwert ein (*Shipp und Benacerraf, 2002*). Die Verwendung von individuellen Risikokalkulationen anhand von maternalem Alter, Serumbiochemie und sonographischen Untersuchungen ist inzwischen Standard in vielen Zentren. Im Rahmen des Screenings werden im ersten Trimenon Markerkombinationen verwendet, die die Detektionsraten erhöhen. Trotz zunehmender Inanspruchnahme des Ersttrimesterscreenings müssen Informationen darüber gewonnen werden, inwiefern Markerkombinationen des ersten Trimenons eine Berechtigung im zweiten Trimenon haben, besonders für Schwangere, die keine Ultraschalldiagnostik im ersten Trimenon haben durchführen lassen.

Die Ergebnisse unserer prospektiven Studie zeigten, dass die Verwendung von etablierten Ersttrimestermarkern im Screening auf fetale Aneuploidien auch im frühen zweiten Trimenon effizient ist. Mit den vier etablierten Markern des ersten Trimenons, dem fetalen Nasenbein, der Nackentransparenz, dem Blutfluss im Ductus venosus und der Messung der Trikuspidalregurgitation konnten im Studienkollektiv II 75,7 % der Feten mit Trisomie 21 und 83,3 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 identifiziert werden. Auch wenn unsere Detektionsrate für Trisomie 21 nicht ganz die des ersten Trimenons erreichte (*Kagan et al., 2009; Maiz et al., 2009; Nicolaidis et al., 2005a*), so ist sie dennoch höher als die Detektionsrate, die in unserer Studie mit klassischen Markern des zweiten Trimenons erzielt werden konnte. Mittels dieser wurden lediglich 62,2 % der Feten mit Morbus Down und 70,6 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 detektiert. Die Kombination von fetalem Nasenbein, Nackenödem und dem Blutfluss im Ductus venosus war mit 73,0 % bei Trisomie 21 und 83,3 % bei Trisomie 18 und 13 sensitiver als die Kombination von Nasenbein, Nackenödem und Trikuspidalregurgitation, die lediglich 70,3 % bei Trisomie 21 und 66,7 % bei Trisomie 18 und 13 erreichte. Unter zusätzlicher Berücksichtigung von strukturellen Auffälligkeiten konnten wir sogar 83,9 % der Fälle mit Trisomie 21 und alle Fälle mit Trisomie 18 und 13 detektieren. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen anderer Studien des zweiten Trimenons (*Bottalico et al., 2009; DeVore, 2000*).

Der Anteil der numerischen Chromosomenaberrationen im Studienkollektiv II betrug insgesamt 6,2 % und die Prävalenz von Trisomie 21 war 4,3 %. Unter Berücksichtigung der intrauterinen

Verlustrate und der Schwangerschaftsabbrüche ist in unserem Kollektiv insgesamt eine niedrigere Prävalenz an Lebendgeburten mit Morbus Down zu erwarten, jedoch wird diese dennoch höher sein, als die Prävalenz im Bundesdurchschnitt, was als Folge der Zusammensetzung des Kollektivs gesehen werden kann.

Die Nackentransparenzmessung im Rahmen des Ersttrimesterscreenings hat sich in den letzten Jahren als eine effektive Methode zur Entdeckung Schwangerer mit erhöhtem Risiko für fetale Aneuploidien erwiesen und ist einer der frühesten, sensitivsten und spezifischsten sonographischen Marker zur Risikoabschätzung für Trisomie 21 unabhängig vom maternalen Alter (*Benacerraf, 2005*). Eine kürzlich erschienene Studie zur Untersuchung der Korrelation zwischen einer vergrößerten Nackentransparenz im ersten und der gemessenen Nackendicke im zweiten Trimenon ergab weder für das Down Syndrom noch für euploide Feten eine Verbindung (*Maymon et al., 2008*). Anfängliche Studien der späten 1980er Jahre schlugen einen cut-off von 6 mm für die Nackendicke vor (*Benacerraf et al., 1985a; Benacerraf et al., 1985b; Benacerraf et al., 1987a; Benacerraf et al., 1987b*). Neuere Studien zogen die Tatsache in Betracht, dass sich ein Nackenödem mit zunehmender Reife des Feten vergrößert und verwendeten einen cut-off von 5 mm vor der 18. SSW und 6 mm danach (*Bahado-Singh et al., 1999; Gray and Crane, 1994; Locatelli et al., 2000*). In unserem Studienkollektiv hätte ein cut-off von 6 mm die Detektionsrate für Trisomie 21 auf 13,5 % vermindert bei einer FPR von 0,5 %, wodurch sich jedoch die Spezifität verbessert hätte. *Borrell et al. (1997)* kamen zu dem Ergebnis, dass ein cut-off von 5 mm für die 15. bis 17. SSW mit dem 2,5-fachen der Standardabweichung (SD) und 6 mm für die 18. bis 19. SSW + 2,5 SD optimale cut-offs für das Nackenödem im zweiten Trimenon sind. Aus diesem Grund und um die Sensitivität zu erhöhen, entschieden wir uns für 5 mm als cut-off. Das Nackenödem mit einem cut-off von 5 bis 6 mm erreichte als Marker in vorangegangenen Studien eine Entdeckungsrate von 4 % bis 35 % für Feten mit Down Syndrom (*Krantz et al., 2007; Smith-Bindman et al., 2007; Smith-Bindman et al., 2001*). In unserer Studie wurden 32,4 % der Feten mit Down Syndrom durch ein Nackenödem als isolierten Marker entdeckt, womit sich unsere Ergebnisse am oberen Ende der berichteten Sensitivitäten orientieren. Zum einen könnte dies an dem gewählten cut-off von 5 mm liegen und zum anderen am durchschnittlichen Gestationsalter, da das Nackenödem eher ein Befund des frühen zweiten Trimenons ist.

Die Untersuchung des fetalen Nasenbeins ist ein fester Bestandteil des Ersttrimesterscreenings und ein Großteil der Studien schließt heutzutage den hypoplastischen oder fehlenden

Nasenknochen als potenten Marker auch im zweiten Trimenon ein. Im Gegensatz zum Ersttrimesterscreening, bei dem lediglich das Fehlen des Nasenknochens untersucht wird, schließt die Untersuchung im zweiten Trimenon zusätzlich die Messung der Nasenbeinlänge ein. Ein fehlender oder hypoplastischer Nasenknochen wurde in unserer Studie in 45,9 % der Feten mit Trisomie 21 gefunden sowie in 47,1 % der anderen aneuploiden Feten. Damit war der Nasenknochen in unserer Studie neben den strukturellen Anomalien isoliert betrachtet der sensitivste Marker und somit dem Nackenödem überlegen. In Kombination konnten das Nackenödem und die Untersuchung des Nasenbeins 64,9 % der Feten mit Trisomie 21 und 66,7 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 detektieren. In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden zur Definition der Hypoplasie des Nasenbeins beschrieben (*Bunduki et al., 2003; Odibo et al., 2007; Sonek et al., 2006*). Die effektivste Methode zur Unterscheidung von euploiden und aneuploiden Feten war nach *Odibo et al. (2007)* und *Cusick et al. (2007)* die Benutzung von Multiples of the median (NB < 0,75 MoM oder 0,70 MoM). Die in der Literatur angegebenen Prävalenzen des hypoplastischen oder fehlendem Nasenbeins in der 14. bis 25. Schwangerschaftswoche reichten von 43,5 % bis 100 % für Trisomie 21 und 0,4 % bis 6 % bei euploiden Feten (*Cusick et al., 2007; Odibo et al., 2008; Odibo et al., 2007; Sonek et al., 2006*). Der hypoplastische oder gänzlich fehlende Nasenknochen ist somit als Marker effizient und verbessert die Detektionsraten im Rahmen des Zweittrimesterscreenings. In der Literatur wird diskutiert, ob die ethnische Zugehörigkeit der Mutter einen Einfluss auf die fetale Nasenbeinlänge hat. Im Ersttrimesterscreening gab es nach einer Studie von *Cossi et al. (2008)* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Nasenbeinlängen der Feten von weißen, farbigen und asiatischen Müttern. Eine chinesische Studie von *Sahota et al. (2009)* bezeichnete die durchschnittliche Nasenbeinlänge chinesischer Feten im ersten Trimenon als vergleichbar mit der anderer ethnischer Herkunft. Studien zu ethnischen Einflüssen auf die Nasenknochenlänge im zweiten Trimenon sahen jedoch einen Zusammenhang zwischen der ethnischen Zugehörigkeit und der fetalen Nasenbeinlänge (*Jung et al., 2007; Zelop et al., 2005*). In unserem Kollektiv wurde bei der Nasenbeinmessung keine Anpassung an die ethnischen Zugehörigkeiten vorgenommen, da der Anteil an Nicht-Kaukasiern lediglich 4 % war und somit keinen signifikanten Einfluss auf die Falsch-Positiv-Raten in unserem Studienkollektiv hatte.

Die detaillierte fetale Echokardiographie im Rahmen des zweiten Trimenons dient nicht nur der Suche nach Markern für fetale Aneuploidien, sondern sieht zudem den Ausschluss von Herzfehlern vor. Die Detektion von kardialen Anomalien im zweiten Trimenon stellt vor allem

bei Feten mit frühem Gestationsalter eine Herausforderung dar. Eine Verbesserung der Detektionsraten für Aneuploidien wird erzielt, indem eine sorgfältige Untersuchung des kardiovaskulären Systems mit sowohl Real-Time-Doppler als auch Farbdoppler in die Ultraschalldiagnostik miteinbezogen wird (*DeVore und Alfi, 1995*). *DeVore (2001)* berichtete eine Erhöhung der Detektionsrate für Trisomie 21 von 65 % auf 91 % durch die zusätzliche Durchführung einer detaillierten fetalen Echokardiographie.

Durch die Echokardiographie im zweiten Trimenon werden nach *Gembruch und Smrcek (1997)* bei 6,2 % der euploiden Feten eine Trikuspidalregurgitation gefunden, die oft als vorübergehender physiologischer Befund interpretiert wird, jedoch auch ein Zeichen einer Herzinsuffizienz oder kardialen Anomalie sein kann. In unserer Studie wurde eine Trikuspidalregurgitation in 4,6 % der euploiden, in 27 % der Feten mit Morbus Down und in 29,4 % der anderen aneuploiden Feten detektiert. Unsere Ergebnisse entsprechen damit den Studien von *DeVore (2000 und 2001)*, bei denen die Trikuspidalregurgitation ein Befund in 28,8 % der Feten mit Trisomie 21 und in 22,3 % der Feten mit anderen chromosomalen Auffälligkeiten darstellte. Für das erste Trimenon wurden in Untersuchungen von *Kagan et al. (2009)* mit 55,7 % für Trisomie 21, 33,3 % für Trisomie 18 und 30 % für Trisomie 13 höhere Prävalenzen als in unserer Studie angegeben. Zudem weisen bis zu 40 % der euploiden Feten mit einer Trikuspidalregurgitation und verdickter Nackentransparenz kardiale Anomalien auf (*Faiola et al., 2005; Huggon et al., 2003*).

Ein abnormaler Blutfluss im Ductus venosus im ersten Trimenon ist mit einem erhöhtem Risiko für Trisomie 21 und anderen fetalen Aneuploidien, sowie kardialen Anomalien und dem intrauterinen Fruchttod vergesellschaftet, besonders in Verbindung mit einer erhöhten Nackentransparenz (*Maiz et al., 2008*). Die Untersuchung des Ductus venosus im gesamten Kollektiv nicht nur in Subgruppen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidien verbessert die Selektion von Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für Herzfehler und intrauterinen Fruchttod (*Maiz et al. 2009*). Die Prävalenz der negativen a-Welle wird mit 66,4 %, 58,3 % und 55 % bei Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 angegeben, bei einer FPR von 3,2 % (*Maiz et al., 2009*). Verglichen mit unseren Ergebnissen für das zweite Trimenon ist die negative a-Welle ein Befund, der im ersten Trimenon drei Mal häufiger für Morbus Down und nur etwas häufiger für Trisomie 18 und 13 erhoben wurde. Jedoch war die FPR in unserem Studienkollektiv mit 1,6 % nur halb so hoch. Es gibt zwei mögliche Faktoren für die zurückgehende Prävalenz der negativen A-Welle im zweiten

Trimenon. Zum einen verbessern sich mit zunehmendem Gestationsalter die Ventrikelfüllung und die myokardiale Flexibilität. Zum anderen verringert sich der plazentare Widerstand und somit die kardiale Vorlast (Davies et al., 1975; Kaufman et al., 1990; Matias et al., 1999; van Splunder et al., 1996). Die Untersuchung der Trikuspidalklappenregurgitation und des Ductus venosus als Teil des Ersttrimesterscreenings verbessert die Detektionsraten für fetale Trisomien (Kagan et al., 2009; Maiz et al., 2009). Bei Berücksichtigung dieser beiden Parameter verbesserte sich die Detektionsrate in unserer Studie auf 75,7 % für Trisomie 21 und 83,3 % für Trisomie 18 und 13, unter Verdopplung der FPR auf 10,8 %. Anomalien des rechten Herzens sowie Obstruktionen des Ein- oder Ausflusstrakts aber intaktem Ventrikelseptum sind signifikant häufiger mit einer erhöhten abnormen Pulsatilität im Ductus venosus vergesellschaftet. Möglich ist dabei auch ein Rückwärtsfluss während der Vorhofkontraktion. Aus dieser Veränderung muss nicht zwingend eine Herzinsuffizienz hervorgehen, da sie primär auf der speziellen Hämodynamik des Herzfehlers beruht (Berg et al., 2006). In unseren Daten wurde aufgrund der wenigen Fälle keine Unterscheidung einzelner Herzfehler vorgenommen.

Sonographische Marker werden dann als isoliert betrachtet, wenn sie nicht in Verbindung mit anderen Markern oder Strukturanomalien vorkommen. Das gleichzeitige Vorliegen von mehreren Markern erhöht das Risiko für fetale Aneuploidien (Bromley et al. 2002). In einer Studie von Nyberg et al. (2001) wurden 186 Feten mit Morbus Down mit einem euploiden Kollektiv verglichen. Isolierte sonographische Marker wurden in 22,6 % der Feten mit Trisomie 21 und in 11,3 % der euploiden Feten gefunden. In unserem Studienkollektiv wiesen 16,2 % der Feten mit Trisomie 21 und 20,0 % der euploiden Feten nur eine sonographische Auffälligkeit auf. Ein Cluster von mehr als zwei sonographischen Markern ist mit einer 12- bis 14-fachen Risikoerhöhung für fetale Aneuploidien assoziiert (Bromley et al. 2002; Sohl et al. 1999). In unserer Studie wurden bei 78,4 % der Feten mit Trisomie 21 und bei 91,7 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 zwei oder mehr sonographische Auffälligkeiten diagnostiziert. Das Vorliegen von zwei oder mehr Auffälligkeiten entsprach einer positiven Likelihood Ratio von 10,9 für Trisomie 21 und 12,8 für Trisomie 18 und 13.

Mögliche Einschränkungen unserer Studie können die Studiengröße sein, die Konstellation der Patientinnen als Hochrisikokollektiv, die Berücksichtigung von Feten mit vordiagnostizierten chromosomalen Aberrationen und der ungewisse Prozentsatz der Patientinnen, die ein unauffälliges Ersttrimesterscreening hatten. Der Anteil an Schwangeren ≥ 35 Jahren im Kollektiv

lag mit 57,9 % fast dreimal so hoch wie der im Bundesdurchschnitt. Zudem war der Anteil an Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion mit 12,4 % deutlich erhöht. Die Sensitivität wurde durch die Verwendung von Markerkombinationen beim Screening erhöht, jedoch die Spezifität vermindert.

Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass die meisten Feten mit Aneuploidien durch Markerkombinationen und strukturelle Anomalien im Rahmen einer gezielten Ultraschalluntersuchung im frühen zweiten Trimenon detektiert werden können. Der Stellenwert des Ersttrimesterscreenings für die Detektion von Feten mit chromosomalen Aberrationen wird in den nächsten Jahren zunehmen. Dennoch ist davon auszugehen, dass die gezielte Ultraschalldiagnostik im frühen zweiten Trimenon weiterhin eine wichtige Rolle spielen wird. Das Angebot einer detaillierten Ultraschalluntersuchung im frühen zweiten Trimenon gibt Schwangeren ohne Ersttrimesterscreening die Möglichkeit einer individuellen Risikoabschätzung und den Ausschluss von Strukturanomalien.

Zusammenfassend zeigte unsere Studie, dass die Benutzung der vier etablierten Ersttrimestermarker verglichen mit den klassischen Markern des zweiten Trimenons eine höhere Sensitivität im Screening auf Trisomie 21 und andere Aneuploidien erreichte. Unter diesen Markern war das hypoplastische Nasenbein der effektivste einzelne Marker.

7. Zusammenfassung

Im Studienkollektiv I zur Untersuchung des Einflusses von vorbestehender Einstellung, ergebnisoffener Beratung sowie detaillierter Ultraschalldiagnostik auf die Entscheidung bezüglich einer invasiven Pränataldiagnostik im zweiten Trimenon stellten sich 696 Schwangere vor. Zum Zeitpunkt der initialen Beratung waren 311 (44,7 %) Frauen a priori für eine invasive Diagnostik (Gruppe 1), 150 (21,5 %) dagegen (Gruppe 2) und 235 (33,8 %) wollten ihre Entscheidung in Abhängigkeit des Ultraschallbefundes treffen (Gruppe 3). Für eine Amniozentese entschieden sich 87,1 % in Gruppe 1, 5,3 % in Gruppe 2 und 13,6 % in Gruppe 3. Insgesamt wurde die a priori Einstellung nur wenig durch die Ultraschalluntersuchung beeinflusst. Lediglich 12,9 % der initial für eine Amniozentese und 5,3 % der initial ablehnend gegenüber einer Amniozentese eingestellten Schwangeren änderten ihre Einstellung. Im Gegensatz dazu entschieden sich in Gruppe 3 nach unauffälligem Ultraschall 86,7 % der Schwangeren gegen eine invasive Diagnostik. Die bereits bestehende Einstellung oder im Vorfeld gebildete Meinung der Schwangeren waren die stärksten Faktoren, die sich auf die Entscheidung für oder gegen eine Amniozentese auswirkten, während die Ultraschalluntersuchung nur einen unwesentlichen Einfluss hatte. Bei Schwangeren, die eine gezielte Ultraschalldiagnostik bewusst als Entscheidungshilfe in Anspruch nahmen, besaß sie jedoch einen hohen Stellenwert.

Das Studienkollektiv II zur Untersuchung der Effizienz und Sensitivität von etablierten Ersttrimestermarkern (NT, NB, DV, TR) bei der Detektion von fetalen Aneuploidien im frühen zweiten Trimenon beinhaltete 870 Feten, darunter 37 Feten mit Trisomie 21, acht mit Trisomie 18 und vier mit Trisomie 13. Unabhängig vom maternalen Alter konnten 64,9 % der Feten mit Trisomie 21 und 66,7 % der Feten mit Trisomie 18 und 13 (FPR 5,8 %) durch die Untersuchung des Nasenknochens und des Nackenödems detektiert werden. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Ductus venosus und der Trikuspidalregurgitation stieg die Entdeckungsrate auf 75,7 % für Trisomie 21 und 83,3 % für Trisomie 18 und 13 (FPR 10,8 %). Bei Hinzunahme der Strukturanomalien konnte die Detektionsrate auf 83,8 % für Trisomie 21 und 100 % für Trisomie 18 und 13 erhöht werden. Die Sensitivität der klassischen Marker des zweiten Trimenons erreichte 62,2 % für Trisomie 21 und 70,6 % für andere autosomale Aneuploidien (FPR 11,3 %). Unsere Studie zeigte, dass die Benutzung der vier etablierten Ersttrimestermarker verglichen mit den klassischen Markern des zweiten Trimenons eine höhere Sensitivität im Screening auf Trisomie 21 und andere Aneuploidien erreicht. Unter diesen Markern war das

hypoplastische Nasenbein der sensitivste einzelne Parameter zur Detektion von Feten mit Trisomie 21.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1:	Fet mit Trisomie 21 in der 18. SSW. Links ist das Profil ohne darstellbares Nasenbein zu sehen, rechts fallen eine brachycephale Kopfform und eine Ventrikulomegalie auf.	13
Abb. 2:	Links ein Fet mit darstellbarem Nasenbein in der 15. SSW, rechts ein Fet mit Nackenödem, ohne darstellbaren Nasenknochen.....	15
Abb. 3:	Darstellung des Ductus venosus im Farbdoppler, rechts mit normaler positiver und abnormaler negativer A-Welle.....	16
Abb. 4:	Beurteilung der Trikuspidalklappe mittels Spektraldoppler: rechts oben Darstellung von normaler E- und A- Welle (antegrad), rechts unten Darstellung der systolischen Trikuspidalklappenregurgitation (retrograd).....	17
Abb. 5:	Aufteilung des Gesamtkollektivs in das Studienkollektiv I und II	18
Abb. 6:	Indikation bei Schwangeren, die sich a priori zur AC vorstellten (Gruppe 1).....	21
Abb. 7:	Indikation bei Schwangeren, die eine invasive Diagnostik primär ablehnten (Gruppe 2).....	22
Abb. 8:	Verteilung der Indikation bei Schwangeren, die zur Entscheidungsfindung kamen (Gruppe 3).....	23
Abb. 9:	Prozess der Entscheidungsfindung bezüglich invasiver Pränataldiagnostik unter Berücksichtigung der a priori Meinung und des Ultraschallbefundes.....	24
Abb. 10:	Sonographische Untersuchungsergebnisse und Detektion von Aneuploidien.....	29

Tabellen

Tab. 1:	Checkliste für die gezielte Feindiagnostik im zweiten Trimenon.....	12
Tab. 2:	Strukturanomalien und Marker mit erhöhtem Risiko für fetale Aneuploidien.....	14
Tab. 3:	Charakterisierung des Studienkollektivs I zur Untersuchung der Entscheidungsfindung.....	20
Tab. 4:	Ultraschallergebnisse im Studienkollektiv I nach a priori Meinung	25
Tab. 5:	Charakterisierung des Studienkollektivs II.....	28
Tab. 6:	Anzahl der sonographischen Auffälligkeiten* bei Ultraschalluntersuchungen auf Aneuploidien	30
Tab. 7:	Inzidenz von Ersttrimestermarkern, klassischen Markern und Strukturanomalien bei euploiden und aneuploiden Feten.....	31
Tab. 8:	Inzidenz von klassischen Markern in aneuploiden und euploiden Feten	32

Tab. 9:	Positive LR [†] für Trisomie 21 und andere Aneuploidien beim Vorliegen sonographischer Auffälligkeiten	32
Tab. 10:	Inzidenz von Strukturanomalien in euploiden und aneuploiden Feten	33
Tab. 11:	Detektionsraten etablierter Ersttrimesterscreeningmarker im frühen zweiten Trimenon	34

9. Literaturverzeichnis

- Bahado-Singh R, Deren O, Oz U, Tan A, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple ultrasonographic markers. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 514–519
- Bahado-Singh RO, Oz U, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu CD, Copel J, Mahoney MJ. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 37–43
- Benacerraf BR, Barrs VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985a; 151: 1078–1079
- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda L. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985b; 153: 49–52
- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr. Soft tissue nuchal fold in the second-trimester fetus: standards for normal measurements compared with those in Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987a; 157: 1146–1149
- Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987b; 317: 1371
- Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005; 29: 386–394
- Berg C, Kremer C, Geipel A, Kohl T, Germer U, Gembruch U. Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 137–142
- Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Farguell T, Fortuny A. Criteria for fetal nuchal thickness cut-off: a re-evaluation. *Prenat Diagn* 1997; 17: 23–29
- Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 161–168

- Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145: 62–72
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1087–1096
- Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 156–160
- Cans C, Amblard F, Devillard F, Pison H, Jalbert P, Jouk PS. Population screening for aneuploidy using maternal age and ultrasound. *Prenat Diagn* 1998; 18: 683–692
- Caughey AB, Musci TJ, Belluomini J, Main D, Otto C, Goldberg J. Nuchal translucency screening: how do women actually utilize the results? *Prenat Diagn* 2007; 27: 119–123
- Chasen ST, McCullough LB, Chervenak FA. Is nuchal translucency screening associated with different rates of invasive testing in an older obstetric population? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 769–774
- Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109–114
- Cossi PS, Bussamra LC, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Moron AF. Ethnic variation and variability of fetal nasal bone length at 11–15 weeks of gestation in a Brazilian population: preliminary results. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 431–435
- Cusick W, Shevell T, Duchan LS, Lupinacci CA, Terranova J, Crombleholme WR. Likelihood ratios for fetal trisomy 21 based on nasal bone length in the second trimester: how best to define hypoplasia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 271–274
- Davies P, Dewar J, Tynan M, Ward R. Post-natal developmental changes in the length-tension relationship of cat papillary muscles. *J Physiol* 1975; 253: 95–102

- De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C, EUROSCAN Working Group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet* 2001; 44: 209–217
- DeVore GR, Alfi O. The use of color Doppler ultrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21: an alternative for high-risk patients who decline genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 378–386
- DeVore GR. Trisomy 21: 91 % detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 133–141
- DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; 21: 40–45
- Egan JF, Kaminsky LM, DeRoche ME, Barsoom MJ, Borgida AF, Benn PA. Antenatal Down syndrome screening in the United States in 2001: a survey of maternal-fetal medicine specialists. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1230–1234
- Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 22–27
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, Khoury MJ, Saker DM. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 213–217
- Geipel A, Gembruch U. Stellenwert der NT Messung - ist das Alter keine Indikation zur Amniozentese mehr? *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 636–638
- Geipel A, Daiss T, Katalinic A, Germer U, Kohl T, Krapp M, Gembruch U, Berg C. Changing attitudes towards non-invasive aneuploidy screening at advanced maternal age in a German tertiary care center. *Ultraschall Med* 2007a; 28:67–70
- Geipel A. Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im zweiten und dritten Trimenon. *CME Prakt Fortbild Gynekol Geburtsmed Gynekol Endokrinol* 2007b; 3: 38–51

- Gembruch U, Smrcek JM. The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 374–382
- Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1282–1286
- Halliday JL, Warren R, McDonald G, Rice PL, Bell RJ, Watson LF. Prenatal diagnosis for women aged 37 years and over: to have or not to have. *Prenat Diagn* 2001; 21: 842–847
- Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381–390
- Howe DT, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ* 2000; 320: 606–610
- Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071–1073
- Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J, Eik-Nes SH, Madsen M, Marsal K, Persson PH, Philip J, Bogstad JW, Nørgaard-Pedersen B. MULTISCAN--a Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 501–510
- Jung E, Won HS, Lee PR, Kim A. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone length in the second trimester in Korean population. *Prenat Diagn* 2007; 27: 154–157
- Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 18–22
- Kaufman TM, Horton JW, White DJ, Mahony L. Age-related changes in myocardial relaxation and sarcoplasmic reticulum function. *Am J Physiol* 1990; 259: H309–16
- Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338: 1412–1414

- Kocun CC, Harrigan JT, Canterino JC, Feld SM, Fernandez CO. Changing trends in patient decisions concerning genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1018–1020
- Kozlowski P, Knippel A, Stressig R. Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20,460 cases. *Ultraschall Med* 2008; 29: 165–172
- Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 666–670
- Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF. Acceptability of serum screening as an alternative to cytogenetic diagnosis of down syndrome among women 35 years or older in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2000; 20: 487–490
- Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S, Pezzullo JC. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 192–197
- Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 598–605
- Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512–517
- Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 307–310
- Maymon R, Zimerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 501–505
- Nadel AS, Bromley B, Frigoletto FDJ, Benacerraf BR. Can the presumed risk of autosomal trisomy be decreased in fetuses of older women following normal sonogram? *J Ultrasound Med* 1995; 14: 297–302

- Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704–707
- Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. *The 11-14-week scan*. New York, London: Parthenon Publishing Group, 1999
- Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005a; 25: 221–226
- Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Semin Perinatol* 2005b; 29: 190–194
- Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 8–14
- Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1053–1063
- Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Cahill A, Dunn L, Macones GA. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 361
- Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 281
- Offerdal K, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of trisomy 21 by second-trimester ultrasound examination and maternal age in a non-selected population of 49 314 births in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 493–500
- Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 957–962

- Priest JH, FitzGerald JM, Haag MM, Streets K, Vanisko M, Johnson JP. Acceptance of amniocentesis by women in the state of Montana (USA) who are screen positive for Down's syndrome. *J Med Screen* 1998; 5: 178–182
- Rosen DJ, Kedar I, Amiel A, Ben-Tovim T, Petel Y, Kaneti H, Tohar M, Fejgin MD. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60 %. *Prenat Diagn* 2002; 22: 59–63
- Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chan OK, Lau TK. First-trimester fetal nasal bone length in an ethnic Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34 : 33–37
- Santalahti P, Aro AR, Hemminki E, Helenius H, Rynänen M. On what grounds do women participate in prenatal screening? *Prenat Diagn* 1998; 18: 153–165
- Sharda S, Phadke SR. Uptake of invasive prenatal diagnostic tests in women after detection of soft markers for chromosomal abnormality on ultrasonographic evaluation. *J Perinatol* 2007; 27: 550–555
- Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002; 22: 296–307
- Shohat M, Akstein E, Davidov B, Barkai G, Legum C, David M, Dar H, Romem Y, Amiel A, Cohen H. Amniocentesis rate and the detection of Down syndrome and other chromosomal anomalies in Israel. *Prenat Diagn* 1995; 15: 967–970
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044–1055
- Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27: 535–544
- Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 898–903

- Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaidis KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1219–1230
- van den Berg M, Timmermans DR, Kleinveld JH, Garcia E, van Vugt JM, van der Wal G. Accepting or declining the offer of prenatal screening for congenital defects: test uptake and women's reasons. *Prenat Diagn* 2005; 25: 84–90
- van Splunder P, Stijnen T, Wladimiroff JW. Fetal atrioventricular flow-velocity waveforms and their relation to arterial and venous flow-velocity waveforms at 8 to 20 weeks of gestation. *Circulation* 1996; 94: 1372–1378
- Vergani P, Locatelli A, Biffi A, Ciriello E, Zagarella A, Pezzullo JC, Ghidini A. Factors affecting the decision regarding amniocentesis in women at genetic risk because of age 35 years or older. *Prenat Diagn* 2002; 22: 769–774
- Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth CV. Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 187–190
- Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, William E, Knuppel RA. Down syndrome risk estimation after normal genetic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1226–1229
- Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT. Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. *BMJ* 2002; 325: 15
- Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Ben Neriah Z. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 40–44
- Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. *Semin Perinatol* 2003; 27: 152–159
- Zelop CM, Milewski E, Brault K, Benn P, Borgida AF, Egan JF. Variation of fetal nasal bone length in second-trimester fetuses according to race and ethnicity. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1487–1489

Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 916–920

10. Danksagung

Für das entgegengebrachte Vertrauen, die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der gesamten Zeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch, Direktor der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Annegret Geipel, Leiterin des Zentrums für Pränatale Medizin des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für ihre engagierte wissenschaftliche Betreuung sowie für die Motivation und Bereitschaft, als Ansprechpartnerin jederzeit zur Verfügung zu stehen.

Für die gute Zusammenarbeit und Hilfestellungen sowie Anmerkungen und Korrekturen danke ich Dr. med. Arne Willruth. Des Weiteren gilt mein Dank dem Team der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin für ihre vielfältige Unterstützung.

Ich danke meinen Eltern, meinen Großeltern und meinem Bruder für die Ermöglichung meines Studiums sowie für ihren Rat und ihre Hilfe. Für die Geduld und vielen Bestärkungen in der vergangenen Zeit danke ich meiner Freundin Nora und meinen Freunden.