

1 Einleitung

1.1 Die Sonographie als Goldstandard pränataler Diagnostik

Die pränatale Diagnostik hat in den vergangenen Jahrzehnten insbesondere bei der Erkennung fetaler Auffälligkeiten an Bedeutung gewonnen. Die rasante Entwicklung begann, als es Donald et al. 1958 erstmals gelungen war, sich mittels Ultraschall ein Bild vom Fetus im Mutterleib zu machen (1).

Heute stellt die Sonographie als nicht invasives Screening-Verfahren einen wichtigen Bestandteil in der Schwangerschaftsvorsorge dar. Neben der Bestimmung des Gestationsalters, dem Ausschluss oder Nachweis von Mehrlingen, dem Nachweis der fetalen Herzaktion, der Beurteilung des Fruchtwassers, dem Sitz der Plazenta sowie dem Wachstum des Feten ist die Abklärung der fetalen Morphologie von zentraler Bedeutung.

Generell ist in einer unselektierten Population mit 3–4% angeborenen Malformationen zu rechnen (2-5). Davon ist ein beträchtlicher Teil (etwa 100 Fehlbildungen) sonographisch erfassbar (4). Bei einigen Störungen wird das ungeborene Kind zum Patienten. In ausgewählten Fällen existiert bereits eine intrauterine Therapie, in anderen Fällen spielt die Wahl des richtigen Geburtszentrums für die sofortige Betreuung des Neugeborenen oder die Wahl des optimalen Geburtsmodus eine entscheidende Rolle (5). Um im individuellen Fall das beste Vorgehen zu gewährleisten, ist ein interdisziplinäres Team von Neonatologen, Genetikern, Kinderchirurgen sowie Pränataldiagnostikern erforderlich. Die Geburt eines Kindes mit einer kongenitalen Fehlbildung sollte an einem Perinatalzentrum erfolgen.

Weiterhin erlaubt die pränatale Diagnostik den werdenden Eltern im Falle einer angeborenen letalen Fehlbildung sich für einen Schwangerschaftsabbruch zu entscheiden. Damit wird die Prävalenz von geborenen Kindern mit infauster Prognose aufgrund einer Malformation gesenkt (2). Trotzdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass neben dem durchweg hohen Niveau der medizinischen Betreuung eine kompetente psychosoziale Begleitung vor und nach der Diagnostik von fetalen Fehlbildungen noch unzureichend gewährleistet wird. Dies stellte auch der Autor der vorliegenden Arbeit bei der Datenerhebung fest (3). Einige angeschriebene Frauen verliehen ihrer Unzufriedenheit in mehreren Briefen Ausdruck.

Ohne sonographische Vorsorgeuntersuchungen würden 90% der angeborenen Malformationen intrauterin übersehen werden, da die betroffenen Feten während der Schwangerschaft in der Regel klinisch asymptomatisch sind (5). Aus diesem Grunde wurden 1995 in Deutschland in

den Mutterschaftsrichtlinien die beiden ersten 1980 gesetzlich verankerten Ultraschall-Screening-Termine um eine weitere Untersuchung im dritten Trimenon ergänzt (6;7). Damit sollte die Basis geschaffen werden, Auffälligkeiten früher und gezielter zu erkennen, um gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen während der Schwangerschaft in die Wege leiten zu können (8). Da etwa 90% der kongenitalen Fehlbildungen bei Feten ohne bekanntem Risiko sporadisch entstehen, sind Routine-Ultraschall-Untersuchungen ein attraktives Konzept zum Screening und somit zur sekundären Prävention (9;10).

Der fetale Ultraschall stellt die Methode der Wahl für die Diagnose kongenitaler Fehlbildungen dar und erfreut sich einer hohen Akzeptanz in der Bevölkerung (5;7;9). Durch die Etablierung des 3-D- und 4-D-Ultraschalls in der Routinediagnostik sind entdeckte Fehlbildungen für die betroffenen Eltern besser visualisierbar und damit nachvollziehbarer geworden (11). Die Sonographie ist eine sichere Methode für Mutter und Kind. Sie ist überall durchführbar und erlaubt eine real-time-Darstellung des Ungeborenen (12). Allerdings screent man immer nach allen bekannten Anomalien und nicht wie z.B. bei Blutuntersuchungen nur nach den Dingen, die von Nutzen sind. Somit entsteht ein enormer Kosten-, Personal- und Zeitaufwand (4). Es werden viele Krankheiten erkannt, ohne dass sich daraus eine Folge in Form möglicher Interventionen ergibt. Es bleibt jedoch für die Mutter im Falle einer infausten Prognose des Feten die Wahl zur elektiven Terminierung der Schwangerschaft (4). Andererseits kommt es in manchen Fällen zu medizinischen Maßnahmen aufgrund einer diagnostizierten Fehlbildung, ohne dass diese notwendig gewesen wäre. Es existieren mehrere Malformationen, die sich im Laufe der Schwangerschaft ganz oder teilweise zurückbilden können wie z.B. eine CCAM der Lunge. Ein weiterer Nachteil der pränatalen Diagnostik stellt die falsch positive Diagnose einer Anomalie dar. In diesen Fällen werden die Eltern zu Unrecht in große Angst versetzt. Teilweise resultieren daraus Fehlentscheidungen wie ein ungerechtfertigter Schwangerschaftsabbruch.

1.2 Weitere pränatale Untersuchungsmethoden

Andere pränatal-diagnostische Untersuchungstechniken sind invasive Maßnahmen wie Chorionzottenbiopsie, Amniozentese und Chordozentese. Diese werden – sonographisch gesteuert – mit geringen fetalen und maternalen Risiken durchgeführt. Es wird dadurch eine zuverlässige und rasche Diagnostik ermöglicht sowie in ausgewählten Fällen therapeutische Maßnahmen wie Fruchtwasserauffüllungen oder fetale Transfusionen.

In der Arbeit von Stäubler et al. wurde geprüft, ob bei jeder entdeckten kongenitalen Fehlbildung das Risiko eines induzierten Abortes durch invasive Diagnostik gerechtfertigt ist. Im Falle multipler Malformationen ist diese Frage eindeutig positiv zu beantworten gewesen. Bei isolierten Anomalien konnten die Autoren jedoch herausfinden, dass einige Diagnosen fast nie mit Chromosomenanomalien assoziiert sind, so dass eine Karyotypisierung nicht sinnvoll scheint (CCAM, Lungensequester, Tumoren, Anomalien der Wirbelsäule). Aus diesem Grund sollten zusätzliche Aspekte in die Abwägung für oder gegen eine invasive Diagnostik einbezogen werden z.B. mütterliches Alter, Vorliegen von Softmarkern oder welches Organsystem von der Fehlbildung betroffen ist. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie haben laut Stäubler et al. Feten mit isolierten Fällen von bilateralen Hydronephrosen, Omphalozelen, unspezifischen Fehlbildungen der Extremitäten, Duodenalatresien oder kongenitalen Zwerchfellhernien. Sie empfehlen, die Aussagen in prospektiven Studien mit großen Fallzahlen auf ihre Validität hin zu prüfen (13).

	Chorionzottenbiopsie	Amniozentese	Chordozentese
Zeitpunkt (ca.)	10. SSW	14. SSW	> 16.SSW
Prozedur	transvaginale oder transabdominale Biopsie der Plazenta	transabdominale Punktion von Fruchtwasser	transabdominale Punktion der Nabelschnurgefäße
Zeitpunkt des Ergebnisses	Kurzzeitkultur 1-2 Tage, Langzeitkultur 1 Woche	1-2 Wochen für eine reliable Karyotypisierung	1-2 Tage für eine verlässliche Karyotypisierung
Vorteile	- frühe Durchführbarkeit erlaubt Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon	- zusätzliche Informationen im Vergleich zur CVS - geringeres Risiko im Vergleich zur CVS	- schnelle Karyotypisierung - zusätzliche Informationen - Möglichkeit der sofortigen Therapie (z.B. Transfusion)
Nachteile/ Risiken	- Abortrate 1,5 – 2% - bei früher CVS (8./9.SSW) sind Extremitätenanomalien des Feten möglich (14)	Abortrate 0,5%	Abortrate 1-2%

Tabelle 1-1 Eigenschaften der invasiven Diagnostik, modifiziert aus „Prenatal Diagnosis“ (4;15)

Die MRT während der Schwangerschaft zur Erkennung fetaler Malformation besitzt in der Routinediagnostik einen untergeordneten Stellenwert und wurde erstmalig 1983 in der pränatalen Diagnostik beschrieben. Studien wie die von Matsouka et al. und Frates et al. haben jedoch gezeigt, dass bei fragwürdigen Fällen oder atypischen Anomalien die Kombination aus Sonographie und MRT sehr sinnvoll zu sein scheint. Die Grenzen der MRT liegen in fetalen Bewegungen und wie beim Ultraschall bei Oligohydramnien (12;16).

1.3 Korrelation prä- und postnataler Befunde sowie deren Ursache

Kritiker zweifeln die Qualität der pränatalen Diagnostik häufig an. Tatsächlich gibt es nicht viele Arbeiten, die systematisch gestellte pränatale Diagnosen mit dem tatsächlichen Krankheitszustand postnatal vergleichen. Vielmehr wird in vielen Studien die Sensitivität der pränatalen Diagnostik angegeben. In der Gruppe um Queisser-Luft et al. lag diese für alle untersuchten Fehlbildungen bei 30,3% (6). Einen positiv prädiktiven Wert von 80% für angeborene Fehlbildungen konnten Stiller et al. eruieren (5). Die Arbeit von Carrera et al. brachte zutage, dass 78,3% der Anomalien pränatal erkannt werden konnten. Da sich der Inhalt der Studie über einen Zeitraum von 22 Jahren erstreckte war zu verfolgen, dass die Sensitivität von ca. 20% 1970 auf 96% 1991 anstieg (7). Boyd et al. konnten nachweisen, dass 55% der Kinder mit Fehlbildungen pränatal erkannt wurden. Den weitaus größten Teil der falsch positiven Fälle stellten Diagnosen aufgrund von sonographisch gesehenen Softmarkern dar (2). Garne et al. eruieren eine Sensitivität von 35% für die pränatale Entdeckung angeborener Fehlbildung (17).

Die Detektionsraten der pränatalen Diagnostik im Einzelnen wurden in der Arbeit von Strauss et al. mit 92% der Fehlbildungen des Respirationstraktes, 69% der Malformationen des Gastrointestinaltraktes sowie 35% der Anomalien des Muskel-Skelett-Systems angegeben (18). Diagnosen von Anomalien des gastrointestinalen Systems hatten bei Queisser-Luft eine Sensitivität von 42,3% (6). Eine bedeutend höhere Treffsicherheit bei Fehlbildungen des Magen-Darm-Traktes von 81,2% konnten bei Carrera et al. gesehen werden (7). In der Studie von Garne et al. konnte in 35% der gastrointestinalen Fälle eine korrekte pränatale Diagnose gestellt werden (17).

Generell am niedrigsten zu beziffern waren in der Arbeitsgruppe um Raupach die richtig positiven Diagnosen bei kardiovaskulären Anomalien (19). Skari et al. konnten die Diagnosen für ventrale Bauchwanddefekte am häufigsten als richtig positiv werten (20).

Gründe für das Nicht- oder Falscherkennen kongenitaler Fehlbildungen sahen Raupach et al., Park et al sowie Strauss et al. in technischen Schwierigkeiten, der Abwesenheit von sonographischen Zeichen (die mit der speziellen Malformation vergesellschaftet sind), der späten Manifestation einer Anomalie während einer Schwangerschaft, einer ungünstigen Kindslage bzw. Abweichungen des Fruchtwassers, der unterschiedlichen Qualität des Untersuchers oder fehlender Patientcompliance bzw. schlechten Sichtverhältnissen

aufgrund starker Adipositas der Schwangeren bzw. einer vernarbten mütterlichen Bauchdecke (9;18;19).

Die Studie von Skari et al. konnte bei 36 Fällen keinen Vorteil hinsichtlich Mortalität und Morbidität beim Vergleich der geborenen falsch negativen und richtig positiven Kinder eruieren (20). Dies zu beurteilen war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.4 Fragestellung

Kernpunkt der vorliegenden Arbeit war es, die klinische Diagnose postnatal mit der pränatalen Diagnose unter Zuhilfenahme von Gruppen retrospektiv zu vergleichen. Dabei wurden in die Studie nur Fehlbildungen eingeschlossen, die durch pränatalen Ultraschall oder invasive Maßnahmen diagnostizierbar waren. Ausgeschlossen wurden pränatale Probleme, die ohne strukturelle Anomalien der Feten einhergehen wie das feto-fetale Transfusionssyndrom, intrauterine Wachstumsretardierungen, fetale Herzrhythmusstörungen und ferner erst postnatal zu entdeckende Fehlbildungen. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Verbesserung der Treffsicherheit pränataler Diagnostik leisten, indem Schwächen und Stärken aufgezeigt und ausgewertet werden. Unter Berücksichtigung der Diagnosegruppen standen folgende Fragen im Vordergrund:

- (1) Wie hoch war die Treffsicherheit bzw. der positiv prädiktive Wert aller betrachteten Fälle insgesamt und in den einzelnen Diagnosegruppen?
- (2) Welche falsch positiven Diagnosen und Differentialdiagnosen wurden einbezogen?
- (3) Welche Risikofaktoren hinsichtlich des pränatalen Verlaufes und der postnatalen Prognose konnten eruiert werden?
- (4) Welche epidemiologischen Auffälligkeiten konnten in den einzelnen Diagnosegruppen gefunden werden (maternales Alter, Geschlechterverteilung etc.)?
- (5) Welche Untersuchungsmethoden wurden wie häufig angewendet zur Diagnosestellung?
- (6) Welche koinzidenten Fehlbildungen konnten in den einzelnen Diagnosegruppen gefunden werden?
- (7) Wie hoch war die Sterblichkeit lebend geborener Kinder in den einzelnen Diagnosegruppen?