

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2003 wurden in der Abteilung Pränatale Diagnostik (Leitung Prof. Dr. R. Bollmann), einem DEGUM III Zentrum, der Universitäts-frauenklinik der Charité Berlin 14.618 Schwangere insgesamt 25.334 mal untersucht.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Daten von 308 Frauen, bei deren 309 ungeborenen Kindern<sup>1</sup> für die vorliegende Arbeit relevante Fehlbildungen oder Chromosomenaberrationen diagnostiziert wurden. Als Einschlusskriterien galten alle Fehlbildungen und Anomalien folgender Bereiche bei lebend geborenen Kindern:

- 1) Atmungssystem
- 2) Verdauungssystem
- 3) Muskel- und Skelettsystem (inklusive Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten)
- 4) komplexe Fehlbildungssyndrome
- 5) Chromosomenanomalien
- 6) kongenitale Neubildungen gutartigen, unsicheren oder bösartigen Verhaltens
- 7) nicht-immunologischer Hydrops fetalis
- 8) kongenitaler Hydro- oder Chylothorax
- 9) Hygroma colli

Es wurden alle pränatal erkannten Anomalien ausgewertet und zusätzlich alle relevanten falsch negativen Diagnosen, soweit sie in Kombination mit anderen pränatal erkannten oder vermuteten Malformationen auftraten und somit Teil des untersuchten Patientengutes waren.

Ausschlusskriterien stellten alle Anomalien des ZNS und des kardiovaskulären Systems dar, da diese Fälle dem neurochirurgischem bzw. kardiologischem Fachgebiet zuzuordnen sind.

Fälle mit Fehlbildungen, die nicht mit dem Leben zu vereinbaren waren oder die elektiv terminiert wurden, wurden ebenso wenig berücksichtigt wie Kinder mit Anomalien des urogenitalen Systems, da die Auswertung dieser Fälle Gegenstand anderer Arbeiten waren.

---

<sup>1</sup> In einem Fall einer Mehrlingsschwangerschaft waren beide Zwillinge von einer Fehlbildung betroffen.

Alle verwendeten pränatalen Daten sowie ein Teil der postnatalen Angaben entstammen der Abteilung Pränatale Diagnostik der Universitätsfrauenklinik der Charité Berlin. Weiterhin fanden sich postnatale Informationen in der Klinik und Poliklinik der Kinderchirurgie, den Kliniken für Neonatologie, der Klinik für allgemeine Pädiatrie, der Klinik für pädiatrische Nephrologie, der Klinik für Frauenheilkunde sowie den Universitätsarchiven der Charité Berlin. Großer Dank für die Unterstützung bei der Informationsbeschaffung gilt daher Prof. Dr. R. Bollmann (Leiter der Abteilung für Pränatale Diagnostik, Charité Mitte) sowie seinem gesamten Team, Prof. Dr. J. W. Dudenhausen (Leiter der Geburtsmedizin, Charité Virchow-Klinikum), Prof. Dr. H. Mau (Leiter der Kinderchirurgie, Charité Virchow-Klinikum), Prof. Dr. Obladen (Leiter der Neonatologie, Charité), Prof. Dr. R. R. Wauer (Leiter der Neonatologie, Charité Mitte), Prof. Dr. G. Gädicke (Klinikdirektor der Allgemeinen Pädiatrie, Charité Virchow-Klinikum) sowie Prof. Dr. U. Querfeld (Leiter der Klinik für Nephrologie, Charité Virchow-Klinikum).

Darüber hinaus wurden alle Frauen angeschrieben, von deren Kindern postnatale Angaben fehlten oder ungenügend waren<sup>2</sup>. In einigen Fällen war es darüber hinaus notwendig, die behandelnden Kinderärzte unter Einverständnis der Eltern zu befragen<sup>3</sup>. Es wurden 163 Fragebögen verschickt, von denen 43 (26,4%) beantwortet zurückgesendet wurden (37 von den Müttern und 6 von den Kinderärzten) und 65 Briefe (39,9%) mit dem Hinweis retournierten, dass der Empfänger unbekannt oder verzogen sei.

Insgesamt konnten 244 von 309 Patienten in die Auswertung einbezogen werden, da sich in 65 Fällen (21%) keine bzw. ungenügende postnatale Daten fanden. Teilweise gab es mehrere relevante Diagnosen, was die Anzahl von 73 dropouts erklärt.

Die 65 pränatal als pathologisch im Sinne der Fragestellung diagnostizierten Schwangerschaften ließen sich aus verschiedenen Gründen nicht weiter nachvollziehen, z.B. weil die Mütter unbekannt verzogen waren, geheiratet oder einen anderen Familiennamen angenommen hatten, in anderen Krankenhäusern entbunden hatten, sich auswärtig einer Abortkürrettage unterzogen oder generell in anderen Kliniken weiterbehandeln ließen.

---

<sup>2</sup> In der Anlage finden sich das Anschreiben an die Mütter sowie der beiliegende Fragebogen.

<sup>3</sup> Den Kinderärzten wurde der Fragebogen, den bereits die Mütter erhalten hatten, mit einem kurzen Anschreiben zugesendet, welches ebenfalls in der Anlage zu finden ist.

## 2.2 Gruppeneinteilung

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 427 relevante Diagnosen ausgewertet, die 98 verschiedenen Einzeldiagnosen umfassten. Diese wurden auf der Grundlage der International Classification of Disease, 10th Revision (ICD10) untergliedert in 8 Hauptgruppen, die sich wiederum in 27 Unterdiagnosen unterteilen wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist.

Hauptgruppen	Untergruppen
Atmungssystem	Trachealatresie/-stenosen, Lungensequester, Lungenhypoplasie, zystische Lungenfehlbildungen (CCAM), unspezifische Diagnosen
Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten	keine
Verdauungstrakt	Ösophagusatresie/-stenosen, Duodenalatresie/-stenosen, Jejunal- und Ileumatresien, Kolonanomalien, Analtresien, Gallenblasen- und Gallengangsfehlbildungen, Leberanomalien, Mesenterialzysten, Mekoniumperitonitis und -zysten, unspezifische Diagnosen
Muskel-Skelett-System	Klumpfuß, Anomalien der unteren Extremität, Anomalien der oberen Extremität, Anomalien des Gesichtes und Halses, Anomalien der Wirbelsäule und des Thorax, generalisierte Skelettfehlbildungen, Zwerchfellhernien, Omphalozele, Gastroschisis
Komplexe Fehlbildungssyndrome	keine
Chromosomenanomalien	keine
Neubildungen	keine
Störungen in Zusammenhang mit fetalem Wachstum bzw. Beteiligung der Haut und Pleura	Hydro- und Chylothorax, Hydrops fetalis (nicht-immunologisch), Hygroma colli

Tabelle 2-1 Tabelle: Einteilung der relevanten Diagnosen in Ober- und Untergruppen

## 2.3 Diagnostische Mittel

Zu den für diese Arbeit relevanten Untersuchungsmethoden im Rahmen der pränatalen Feindiagnostik gehörten Sonographie, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutentnahme (Chordozentese) und Dopplersonographie.

Postnatale Informationen wurden Epikrisen, Operationsberichten, pathologischen Gutachten und Sektionsberichten entnommen, die sich als Untersuchungsmethoden unter anderem Röntgen, MRT, CT, Labor oder pathologisch-anatomischer Gutachten bedienen.

Im Durchschnitt und Median nahm das untersuchte Patientenkollektiv 3 Untersuchungstermine an der Charité Berlin wahr. Jeder Termin beinhaltete zur Diagnostik eine sonographische Untersuchung und soweit notwendig fakultativ eine oder mehrere der oben aufgeführten speziellen diagnostischen Verfahren. Die verwendeten Geräte in diesem Zeitraum an der Frauenklinik der Charité Berlin waren HDI 500, GE Logiq 9, GE Voluson Expert sowie Toshiba Aplio. Auf exaktere Beschreibungen wird an dieser Stelle verzichtet, da dies nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war.

## **2.4 Datenerfassung**

Die Datenverarbeitung erfolgte computergestützt mit Hilfe einer speziell erstellten Datenbank (SPSS Version 12.0). Um eine exakte Erfassung zu gewährleisten, wurden die Diagnosen nach der International Classification of Disease, 10th Revision (ICD-10), verschlüsselt. Außer den Hauptdiagnosen wurden folgenden Parameter erfasst:

- Daten der Mutter (Alter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, Gravida, Para)
- Daten des Kindes (Karyotyp, SSW der Geburt, Geburtsgewicht, Abweichungen der biometrischen Daten: BPD, FOD, KU, AU, FL, BPD/FOD, BPD/FL, KU/AU im Intervall 5.-95. Perzentile)
- Diagnostische Maßnahmen (Sonographie, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Chordozentese, Dopplersonographie)
- weitere Angaben (Entbindungsmodus, Untersuchungsindikation zur Feindiagnostik, pränatal therapeutische Maßnahmen)

## **2.5 Statistische Auswertung**

Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung des positiv prädiktiven Wertes für einzelne Diagnosegruppen pränatal diagnostizierter Fehlbildungen im Verhältnis zu den postnatalen Befunden. Der positiv prädiktive Wert ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass bei positiv getesteten Patienten der Befund tatsächlich positiv ist und wird geschätzt als Quotient aus der Anzahl der richtig positiv diagnostizierten durch die Gesamtzahl aller positiv getesteten Patienten.

Zusätzlich zum positiv prädiktiven Wert wurde sein 95%-Konfidenzintervall angegeben, das mit Hilfe der Methode für binomiale Proportionen nach Wilson bestimmt wurde. Das Konfidenzintervall gibt den Sicherheitsbereich an, der den positiv prädiktiven Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% überdeckt und ist abhängig vom Stichprobenumfang. Aus einem schmalen Konfidenzintervall lässt sich eine hohe Präzision ableiten und umgekehrt<sup>4</sup>.

Aufgrund des Studiendesigns konnten keine Aussagen hinsichtlich Spezifität, Sensitivität und negativ prädiktiven Wertes getroffen werden, da die vollständige Erfassung der falsch und richtig Negativen im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten war.

Die angewendeten statistischen Tests wurden ausgehend von der Fragestellung, dem Skalenniveau der Merkmalswerte, ihrer Verteilung bei intervallskalierten Merkmalen und der Anzahl der Stichproben ausgewählt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur unverbundene Stichproben betrachtet. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von  $<0,05$ . In Fällen, bei denen  $p < 0,0005$  war, wurde der Wert mit  $p = 0,000$  angegeben.

Zum Vergleich nominaler Daten zweier unverbundener Stichproben wurde der Chi-Quadrat-Test ebenso verwendet wie zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen 2 kategorialen Merkmalen. Bei sehr kleinen Stichproben wurde auf den exakten Test zurückgegriffen.

Die statistische Auswertung erfolgte in freundlicher Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Charité Berlin.

## **2.6 Methoden der Auswertung im Ergebnisteil**

Die erhobenen Ergebnisse wurden 31 Untergruppen zugeordnet und in diesen systematisch ausgewertet. Einige Kinder wurden in mehreren Diagnosegruppen erfaßt, da sie verschiedene Fehlbildungen aufwiesen. So traten teilweise Wiederholungen auf. Im Anhang findet sich eine Liste mit allen richtig Positiven (inklusive der Fälle mit erkannter Anomalie), falsch Positiven und falsch Negativen sowie einer Fallnummer für jedes Kind. Diese Nummern verweisen im laufenden Text auf konkrete Fälle. Eine Tabelle mit der Unterteilung aller Fälle hinsichtlich ihrer Treffsicherheit findet sich ebenso im Anhang.

Jede Untergruppe wurde nach dem folgenden System in vier Subthemen untergliedert und dargestellt:

---

<sup>4</sup> Dieses Konfidenzintervall findet sich in Klammern angegeben hinter der Beschreibung des positiv prädiktiven Wertes der einzelnen Diagnosegruppen.

#### a) Korrelation prä- und postnataler Befunde

Unter diesem Aspekt kam es zur tabellarischen Auflistung der erfassten Fälle, die unterteilt wurden in richtig Positive, Anomalie erkannt, falsch Positive, falsch Negative und dropouts. Die richtig positiven Fälle und solche, bei denen die Anomalie erkannt worden war, ergaben zusammen den positiv prädiktiven Wert der Diagnosegruppe, indem sie zu den gesamt positiv getesteten Fällen ins Verhältnis gesetzt wurden. Sogenannte dropouts waren laut pränataler Diagnose der entsprechenden Gruppe zugeordnete Fälle, deren postnataler Ausgang jedoch unklar bzw. nicht nachzuverfolgen war. Die Follow-up-Quote wurde errechnet aus der Differenz aller während der Schwangerschaft vermuteten Fehlbildungen einer Diagnosegruppe und den dropouts derselben.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit keine Aussagen hinsichtlich Sensitivität oder Spezifität erhoben wurden, sind in jeder Gruppe alle falsch negativen Fälle im Rahmen des untersuchten Patientenkollektivs aufgenommen worden. Dieser Wert hat jedoch nur eine begrenzte Aussagekraft, da nicht alle falsch und richtig Negativen im untersuchten Zeitraum erfasst werden konnten. Die Daten der falsch negativ erkannten Fälle wurden im Rahmen der Erörterung von Angaben zur Schwangerschaft und Geburt sowie postnatalen Angaben und Koinzidenzverhalten innerhalb einer Diagnosegruppe weiterverwendet. Somit fanden in den folgenden 3 Unterthemen alle Kinder mit richtig positiven und falsch negativen Diagnosen sowie richtig erkannten Anomalien Berücksichtigung, da falsch positive Fälle die entsprechende Anomalie nicht aufwiesen und entfielen.

#### b) Angaben zur Schwangerschaft

Unter dieser Überschrift wurde das Alter der Mütter während der Schwangerschaft angegeben, die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen an der Frauenklinik der Charité Berlin und die Gründe für eine erweiterte Pränataldiagnostik. Das maternale Alter wurde ebenso wie die Anzahl der durchgeführten Untersuchungstermine im Median sowie in einzelnen Diagnosegruppen im Durchschnitt angegeben.

Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen während der Schwangerschaft wie Dopplersonographie oder invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese) wurden ebenso aufgeführt wie veranlasste pränatal therapeutische Maßnahmen.

Außerhalb der Charité getätigte Karyotypisierungen und/oder AFP-Bestimmungen durch Fruchtwasser- oder Fetalblutentnahmen wurden zusätzlich erwähnt, da eine solche Untersuchung in der Regel nur einmal während der Gravidität durchgeführt wird.

Es wurde aufgezeigt, wie viele Schwangerschaften einen abweichenden Fruchtwasserindex oder andere Anomalien wie eine singuläre Nabelschnurarterie aufwiesen.

Auch Angaben von Differentialdiagnosen fanden Berücksichtigung und wurden speziell erwähnt.

Alle sonographisch gemessenen biometrischen Daten des Feten (BPD, FOD, KU, AU, FL, BPD/FOD, BPD/FL sowie KU/AU) wurden auf ihre Signifikanz hinsichtlich einer Abweichung von der Normalpopulation geprüft. Nur wenn es bei Parametern statistisch signifikante Unterschiede gab, wurden diese mitsamt dem zugehörigen p-Wert angegeben. Bei Diagnosegruppen ohne auffällige Ergebnisse wurde darauf verzichtet. In den Akten fanden sich zu den gemessenen biometrischen Daten Angaben in Form von „normal“ (innerhalb der 5. bis 95. Perzentile), „zu klein“ (< 5. Perzentile) bzw. „zu groß“ (> 95. Perzentile). Da die biometrischen Parameter eines Feten häufig zu mehreren Zeitpunkten gemessen wurden, konnte aus den Angaben zu jedem Fall eine mittlere Kategorie gefunden werden. Dabei wurde aus den Ergebnissen der Durchschnitt gebildet und nach den üblichen Regeln auf- (bei einer Nachkommastelle von größer 0,5) bzw. abgerundet (bei einer Nachkommastelle von kleiner 0,5). Im Falle von exakt ,5 wurde der Wert angenommen, welcher der Normalerwartung entsprach.

### c) Angaben zur Geburt

Die Angaben zur Geschlechterverteilung, der Anzahl der Frühgeborenen, dem Geburtsmodus und dem Geburtsgewicht wurden geprüft hinsichtlich einer statistisch signifikanten Abweichung von Werten gesunde Neugeborener. Nur wenn einzelne Parameter ein relevantes Ergebnis aufwiesen, wurde dies in einer Tabelle mit den entsprechenden p-Werten angegeben. Um im Falle des Geburtmodus eine Vergleichspopulation ansetzen zu können, wurden von der Arbeit von Bamberg, Christian („Die Barker Hypothese unter dem Aspekt einer genetisch determinierten Plazentaperfusion“) 500 Fälle ohne kongenitale Fehlbildungen aus dem gleichen Untersuchungszeitraum von der Universitätsfrauenklinik Charité Campus Mitte und deren Angaben hinsichtlich des Geburtsmodus benutzt (64% spontan vaginal, 22% Sectio caesarea, 14% vaginal eingeleitet), um Abweichungen von der normalen Verteilung der verschiedenen Geburtsmodi als statistisch signifikant erkennen und auswerten zu können. Wenn dies der Fall war, wurde eine Grafik zur Veranschaulichung der Unterschiede benutzt. Das Geburtsgewicht wurde in 2 Grenzen betrachtet: zum einen wurden alle Kinder unter der 10. Perzentile als hypotroph und alle über der 90. Perzentile als hypertroph eingeordnet. Bei 2 Standardabweichungen vom Mittelwert ergab sich die 3. bzw. 97. Perzentile als Grenze.

Neugeborene, die diese hinsichtlich ihres Geburtsgewichtes übertrafen bzw. unterboten, wurden als stark hyper- bzw. hypotroph klassifiziert. Da es in der Literatur unterschiedliche Angaben darüber gibt, welche Grenze die gebräuchliche ist, und die Signifikanz in beiden Gruppen gelegentlich variierte, wurden beide ausgewertet.

#### d) Postnatale Angaben und Koinzidenzverhalten

Es wurden Angaben gemacht, wie viele der ausgewerteten Kinder zusätzliche Malformationen aufwiesen. Alle diese koinzidenten Fehlbildungen und Chromosomenanomalien wurden geordnet nach Organsystemen aufgeführt.

Unter der Überschrift wurden Informationen zur Mortalität der Diagnosegruppe, zu postnatalen Komplikationen sowie über eventuelle Operationen und damit einhergehende Probleme geliefert. Des Weiteren gab es eine Aufschlüsselung zu einer eventuellen Seitenverteilung oder Prognosefaktoren. Die Angabe der Mortalität bezog sich auf ein Versterben bzw. Überleben der Kinder innerhalb der ersten 3 Lebensmonate.