

## 5 Zusammenfassung

Obwohl 1-4% aller Neugeborenen kongenitale Fehlbildungen aufweisen, zeigt der Großteil keine pränatale Klinik. Zudem fehlt eine belastende Anamnese. Daraus lässt sich die Forderung nach einem Schwangerenscreening zur Entdeckung angeborener Anomalien ableiten. Der Ultraschall nimmt dabei die vorherrschende Stellung bei der Untersuchung ein. Das Auflösungsvermögen moderner Sonographie-Geräte, unterstützt durch Doppler-Technologie und 3-D- bzw. 4-D-Darstellung, vor allem aber die wachsende Erfahrung der Untersucher ermöglicht heute die Erkennung kleinster Anomalien. Die Mehrzahl der korrekten pränatalen Diagnosen beeinflussen das geburtshelferische Management. Es häufen sich Diagnosen, bei denen erfolgreich intrauterin chirurgisch interveniert werden kann. Kinder mit Fehlbildungen, deren pränatale Kenntnis und konsekutiv neonatale Behandlung lebensrettend sein kann (obere Atemwegsobstruktion, Zwerchfellhernie, Neubildungen), profitieren enorm von der ansteigenden Treffsicherheit der Pränataldiagnostik. Es existieren daneben Anomalien, bei denen das Screening während der Schwangerschaft den betreuenden Ärzten schlicht die Diagnose liefert und es somit möglich wird, elektiv zu operieren oder den Befund zu überwachen. Es existiert kein vergleichbares postnatales Screening, das alle Neugeborenen und deren Fehlbildungen erfassen könnte. Somit würden nicht diagnostizierte betroffene Kinder lange Zeit nicht erkannt und möglicherweise falsch behandelt werden. Dies könnte die Prognose erheblich verschlechtern. Um eine solche Hypothese hinreichend zu prüfen, müsste allerdings eine randomisierte prospektive Studie durchgeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, wie treffsicher die pränatale Diagnose einer angeborenen Fehlbildung in der Charité Berlin im Untersuchungszeitraum war. Die Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Analyse der pränatalen Diagnosen untersuchter Feten im Zeitraum 01.01.2000 bis 31.12.2003 an der Frauenklinik der Charité Mitte in Berlin. Von 309 pränatal eingeschlossenen Fällen konnten bei 65 Kindern keine oder nur unzureichende postnatale Angaben gefunden werden. Bei den verbleibenden 244 Neugeborenen wurde die kongenitale Fehlbildung mit der Diagnose während der Schwangerschaft verglichen und somit der positiv prädiktive Wert mit seinem entsprechenden Konfidenzintervall ermittelt.

- (1) Der positiv prädiktive Wert aller ausgewerteten Diagnosen der vorliegenden Studie lag bei 81,3%. Die Treffsicherheit variierte innerhalb der Hauptdiagnosegruppen stark (Atmungssystem 69%, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten 100%, Verdauungssystem 56%, Skelettanomalien 78%, Muskelsystem 100%, Komplexe Syndrome 88%, Chromosomenanomalien 95%, Neubildungen 70%). Im Falle der Muskelanomalien und fazialen Spalten erwiesen sich 100% der pränatalen Diagnosen als korrekt, während nur 56% der Erkenntnisse hinsichtlich des Verdauungstraktes richtig positiv waren. (Frage 1)
  
- (2) Das mediane und durchschnittliche Alter der werdenden Mütter am ersten Tag der Untersuchung an der Charité Berlin betrug 28 Jahre, wobei 19,5% der Frauen  $\geq 35$  Jahre alt waren. Da dies unter dem bundesdeutschen Durchschnitt im Jahre 2003 lag, konnte gezeigt werden, dass allein ein erhöhtes Alter der Schwangeren nur einen Bruchteil aller Schwangerschaften mit fehlgebildeten Feten darstellte. (Frage 4)
  
- (3) Abhängig von der Diagnose wurden betroffene Feten während der Schwangerschaft unterschiedlich häufig kontrolliert: 25% hatten nur 1 Termin, 20% 2 Termine, 20% 3 Termine, 12% 4 Termine und 23% hatten 5 oder mehr Termine. (Frage 4)
  
- (4) 72,7% der Feten erhielten pränatal eine Karyotypisierung, indem sich die Mutter einer invasiven Maßnahme unterzog. Besonders bei dem Vorliegen mehrerer Fehlbildungen muss eine Chromosomenanomalie als Ursache ausgeschlossen werden, um die Prognose des Kindes abschätzen zu können. In einigen seltenen Fällen wurde zusätzlich der AFP-Wert bestimmt, um eine Abweichung zu registrieren. Es fanden sich im Patientengut 17,3% Fälle mit einer Auffälligkeit der Chromosomen. (Frage 5)
  
- (5) Die Ultraschallkontrolle zeigte bei 9 Schwangeren (4,4%) eine singuläre Nabelschnurarterie. Die Assoziation zwischen fehlender Arterie der Nabelschnur und angeborenen Fehlbildungen konnte in der Studie bei einigen ausgewählten Fällen gezeigt werden. (Frage 4)

- (6) Kinder mit Fehlbildungen können Auffälligkeiten in der Biometrie haben. Die gemessenen biometrischen Daten während der Schwangerschaft wichen in den Parametern AU, FL, BPD/FOD, BPD/FL und KU/AU signifikant vom Mittelwert im Vergleich zu gesunden Feten ab. (Frage 4)
- (7) 21% der Schwangerschaften hatten eine auffällige Fruchtwassermenge (72% Polydramnion, 25,6% Oligohydramnion und 2,4% Anhydramnion). Bei vermehrtem oder vermindertem Fruchtwasser sollte sorgsam nach einer möglichen Ursache in Form einer fetalen Fehlbildung gesucht werden. (Frage 3)
- (8) 36,9% der Fälle wurden zu früh geboren. Das war statistisch als relevant zu bewerten. Obwohl bei einigen Diagnosegruppen eine prätermale Geburt angestrebt wird, sind die Kinder durch die Frühgeburtlichkeit neben ihrer angeborenen Fehlbildung zusätzlich gefährdet z.B. durch ein Atemnotsyndrom. (Frage 3)
- (9) Neugeborene mit kongenitalen Fehlbildungen zeigten in 4,1% der Fälle ein Geburtsgewicht über der 97. Perzentile und in 8,7% unter der 3. Perzentile. Insgesamt waren 9,7% der Kinder hypertroph (> 90. Perzentile) und 16,8% hypotroph (<10. Perzentile). Die Abweichung des Geburtsgewichtes von den Erwartungen war signifikant, so dass zumindest im Falle der Hypotrophie von einer zusätzlichen Gefährdung der Kinder auszugehen ist. (Frage 3)
- (10) Mit 119 Knaben und 85 Mädchen gab es einen statistisch relevanten Überschuss des männlichen Geschlechts, obwohl dies in den einzelnen Diagnosegruppen nie signifikant war, so dass die Aussagekraft dieser Erkenntnis als gering zu bewerten war. (Frage 4)
- (11) Mit 52,9% Schnittentbindungen betrug die Sectio-Rate fast das Doppelte wie bei gesunden Kindern. In vielen Fällen versprach man sich dadurch eine schonende Geburt für die Kinder und führte die Sectio caesarea elektiv durch. (Frage 4)

- (12) Die Mortalität unter den lebendgeborenen Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen betrug innerhalb der Neonatalperiode 14,1%, was verschiedene Ursachen hatte. Die meisten Neugeborenen verstarben aufgrund postoperativer Komplikationen oder wurden wegen der infausten Prognose nach der Geburt lediglich palliativ behandelt. Am höchsten war die Mortalität in den Diagnosegruppen der komplexen Fehlbildungen und Fehlbildungen des Atmungssystems. Sieht man davon ab, war die Überlebensrate in der vorliegenden Studie sehr gut. (Frage 7)
- (13) Keine der pränatal vermuteten Fälle einer Trachealatresie erwies sich als richtig, so dass man von einer nicht vorhandenen Treffsicherheit bei dieser Diagnose ausgehen muss. Es befanden sich im untersuchten Patientengut 2 übersehene Fälle einer solchen Fehlbildung. Da es sonographisch keine sicheren Zeichen gibt, ist die pränatale Diagnose einer Anomalie der Trachea weiterhin als schwierig einzustufen. (Frage 1)
- (14) Die korrekte Evaluation der Diagnose einer Lungensequestration stellte sich angesichts der vielen möglichen Differentialdiagnosen als schwierig dar. Der gemessene positiv prädiktive Wert lag bei 58,3%. Über ein Drittel der betroffenen Kinder hatten eine auffällige Fruchtwassermenge und 50% wurden zu früh geboren. Die Hälfte der Kinder wies nach der Geburt weitere Fehlbildungen auf. (Fragen 1, 2, 3, 4)
- (15) Wurde pränatal die Vermutung einer Lungenhypoplasie geäußert, stimmte dies in 92,3% der Fälle postnatal überein, so dass die Treffsicherheit dieser Diagnose als hoch einzustufen war. Problematisch blieb weiterhin die fehlende Diagnosestellung während der Schwangerschaft, die nicht erfasst wurde. Beim Ausbleiben der Diagnose dieser ernsthaften Erkrankung kann es nach der Geburt zu Überraschungen in Form von nicht beherrschbaren Atemstörungen kommen. (Frage 1)
- (16) Kongenitale hohe Atemwegsobstruktionen führen unerkannt innerhalb weniger Minuten nach der Geburt zum Tode. Sie bieten ein spektakuläres Beispiel für das lebensrettende Potential der Pränataldiagnostik, wenn keine koinzidenten Fehlbildungen vorliegen. (Frage 1)

- (17) Eine weitere Fehlbildung der Lungen – die CCAM – war ebenfalls nur in etwa der Hälfte der Fälle richtig diagnostiziert worden. Die Begründung hierfür fand sich in der häufigen Befundregredienz bis zur Geburt. Da es bei der pränatalen Diagnose einer CCAM zu einer stetigen Kontrolle der Schwangerschaft im Hinblick auf einen entstehenden Hydrops fetalis kommt, ist eine „Überdiagnose“ angesichts der sonst fatalen Prognose sinnvoll. Assoziierte Fehlbildungen waren extrem selten. (Fragen 1, 2)
- (18) Obwohl bei einigen Kindern mit fazialen Spalten ein Teil der Spaltbildung übersehen oder zusätzlich erkannt wurde, hatten alle Neugeborenen, die pränatal die Diagnose einer Gesichtsspalte erhielten, tatsächlich eine Lippen-, Kiefer- oder Gaumenspalte. Wird während der Schwangerschaft eine solche Fehlbildung diagnostiziert, ist die Sicherheit des positiv prädiktiven Wertes enorm hoch. Da es für die werdenden Eltern keine erhebliche Rolle spielt, ob nur die Lippe oder auch der Gaumen betroffen ist, können die Differenzen zwischen prä- und postnataler Diagnose als geringfügig betrachtet werden. 96% der Fälle erhielten eine pränatale Karyotypisierung, da beispielsweise die Trisomie 13 mit einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte assoziiert sein kann. Die betroffenen Kinder wurden signifikant zu früh geboren. Bei fast allen Neugeborenen (92%) handelte es sich um eine isolierte Fehlbildung. (Fragen 1, 2, 5)
- (19) Die Treffsicherheit im Fälle von Ösophagusatresien blieb gering, da es keine definitiven sonographischen Kriterien für eine solche Fehlbildung gibt. Diese Unsicherheit führte dazu, dass bei Kindern eine Atresie des Ösophagus allein aufgrund eines nicht darstellbaren fetalen Magens vermutet wurde. Wegen des häufig entstehenden Polyhydramnions wurden Betroffene signifikant zu früh geboren. (Fragen 1, 2)

- (20) Hohe Darmatresien wurden in 90% pränatal korrekt gesehen. Ein falsch positiver Fall war als Atresie an einem tieferen Abschnitt lokalisiert, so dass die Treffsicherheit bei Duodenal-, Jejunal- und Ileumatresien sehr hoch eingestuft werden konnte. Beim Vorliegen eines Polyhydramnions sollte eine Atresie des Dünndarms als Ursache ausgeschlossen werden. Da ein solches Ereignis häufig war, wurden Kinder mit einer solchen Fehlbildung signifikant häufig zu früh geboren. 2/3 der Neugeborenen zeigten koinzidente Fehlbildungen bzw. Chromosomenanomalien. (Fragen 1, 3, 7)
- (21) Die Diagnose einer tiefer gelegenen Atresie im Darmtrakt (Kolonatresie, Analatresie) war mit einem geringeren positiv prädiktiven Wert assoziiert. Eine Analatresie manifestierte sich in der untersuchten Population häufig im Rahmen von komplexen Syndromen. Aus diesem Grund hatten Betroffene mehrere koinzidente Fehlbildungen und die Mortalität lag mit 40% vergleichsweise hoch. Trat die Anomalie isoliert auf, war die Überlebensrate deutlich höher. (Fragen 1, 6, 7)
- (22) Eine Fehlbildung des Gallensystems war in 2/3 der Fälle pränatal korrekt erkannt worden. Diese Diagnose hatte insofern weitreichende Konsequenzen, dass eine hohe Mortalität damit vergesellschaftet war. Nur ein Kind überlebte ohne postoperative Komplikationen. Die Feten wurden signifikant zu früh geboren und zeigten beim gemessenen fetalen Abdomenumfang während der Schwangerschaft eine statistisch relevante Abweichung vom Erwartungswert. (Fragen 1, 3, 6)
- (23) Leberanomalien in Form von Verkalkungen hatten bei isolierten Fällen eine sehr gute Prognose. 3/4 der pränatalen Diagnosen stimmten nach der Geburt überein. Bei Verkalkungen der Leber sollten eine Infektion oder Begleitfehlbildungen ausgeschlossen werden. (Frage 1, 2)
- (24) Unerkannte Mesenterialzysten werden erst im Laufe des Lebens symptomatisch. Die pränatale Diagnose erspart Betroffenen die postnatale Suche. Die elektive Entfernung einer solchen Zyste wird durch die korrekte Pränataldiagnostik möglich. Da es mehrere Differentialdiagnosen gibt, sind nicht alle Diagnosen während der Schwangerschaft richtig positiv. In der vorliegenden Studie waren es 50%. (Fragen 1, 2)

- (25)  $\frac{3}{4}$  der Kinder mit der pränatalen Diagnose einer Mekoniumperitonitis wiesen diese nach der Geburt auf. Die Kinder präsentierten sich mit einem akuten Abdomen, so dass die Vorbereitung einer operativen Maßnahme durch das richtige Erkennen während der Schwangerschaft von enormer Bedeutung war. Ein Teil der Fälle hatte einen rückläufigen Befund während der Schwangerschaft, womit möglicherweise falsch positive Diagnosen erklärbar sind. (Fragen 1, 2)
- (26) Wird pränatal isoliert ein echogener Darm gesehen, ohne dass die Ursache dafür ausgemacht werden kann, ist die klinische Konsequenz gering. In der vorliegenden Studie waren 80% dieser Kinder vollkommen gesund. (Fragen 1, 2)
- (27) Ein fetaler Klumpfuß während der Schwangerschaft kann eine strukturelle Ursache haben oder aufgrund von Platzmangel entstehen. Das erklärt, warum es falsch positive Befunde gibt. Die untere Extremität stellt sich im fetalen Ultraschall in einer scheinbaren Fehllage dar. Die Treffsicherheit der Diagnose eines Klumpfußes lag mit 90,5% hoch. Die Kinder wurden signifikant zu früh geboren und wiesen bei 1/3 der Fälle koinzidente Fehlbildungen auf. Am häufigsten war dabei das Skelettsystem betroffen. (Fragen 1, 2, 3, 7)
- (28) Subsummiert unter „Anomalien der unteren Extremität“ konnten 85% der pränatalen Diagnosen als korrekt eingeschätzt werden. Da die Beurteilung der fetalen Extremitäten zum Routine-Screening der Sonographie im 2. Trimenon gehören, werden diese Befunde mit hoher Treffsicherheit beurteilt. (Frage 1)
- (29) Bei den „Anomalien der oberen Extremität“ lag der positiv prädiktive Wert mit 71,4% niedriger. Besonders die pränatal vermuteten Syndaktylien erwiesen sich als komplett falsch, hingegen waren 100% der Diagnosen einer Polydaktylie korrekt. Anomalien von Kopf, Gesicht oder Hals konnten in der Hälfte der Fälle während der Schwangerschaft korrekt diagnostiziert werden. Bei Fehlbildungen von Wirbelsäule oder Thorax waren es 100%. Da all diese Anomalien nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, ist die Treffsicherheit nicht von großer Bedeutung. (Frage 1)

- (30) Anders sieht die Situation bei generalisierten Skelettfehlbildungen aus. Da es letale Formen gibt, ist die korrekte pränatale Diagnose von immenser Wichtigkeit. In der vorliegenden Arbeit waren 2/3 der pränatalen Diagnosen richtig positiv. Immerhin waren 3 Kinder nach der Geburt vollkommen unauffällig, so dass die Treffsicherheit bei dieser Diagnose prospektiv verbessert werden muss. Die Eltern wurden zu unrecht in Angst versetzt. Die betroffenen Kinder wurden signifikant zu früh geboren. Die Mortalität während der Neugeborenenperiode lag mit 33% verhältnismäßig hoch, da nur eine letale Skelettfehlbildung unter den Diagnosen war. (Fragen 1, 2, 3, 7)
- (31) Bei muskulären Defekten wie einer Zwerchfellhernie, Omphalozele oder Gastroschisis war die Treffsicherheit der Pränataldiagnostik hervorragend und lag trotz hoher Fallzahl bei 100%. Es gab keine Verwechslungen zwischen den Befunden. (Fragen 1, 2)
- (32) Fälle mit diagnostizierten Zwerchfellhernien profitierten von der Pränataldiagnostik, da die Geburt entsprechend vorbereitet und zum optimalen Zeitpunkt, am besten Ort und mit dem sinnvollsten Modus durchgeführt werden konnte. Trotz der exzellenten Diagnostik war die Mortalität mit 36,4% innerhalb der Neonatalperiode in dieser Diagnosegruppe inakzeptabel hoch. Die Suche nach validen Prognosefaktoren gestaltet sich schwierig. In der vorliegenden Arbeit konnten eine Leberherniation und Lungenhypoplasie als Parameter eruiert werden. In prospektiven Studien mit großen Fallzahlen muss dies überprüft werden, um das ungelöste klinische Problem einer kongenitalen Zwerchfellhernie langfristig zu lösen. (Fragen 3, 7)
- (33) Da die Fehlbildung einer Omphalozele häufig Bestandteil einer Trisomie 13 ist, wurde bei allen Fällen eine Karyotypisierung der Feten durchgeführt. Obwohl bei 57% eine Herniation der Leber in den Bruchsack gesehen wurde und dies als prognostisch ungünstig gilt, hatte dies mit einer Überlebensrate von 100% keine Konsequenzen (Frage 3, 5, 7)
- (34) Bei Omphalozelen gab es doppelt so häufig assoziierte Fehlbildungen wie bei Gastroschisen. In der vorliegenden Arbeit hatten 60% der Kinder mit Omphalozele koinzidente Anomalien und nur 30% der Neugeborenen mit Gastroschisis. (Frage 7)

- (35) Komplexe Fehlbildungssyndrome korrekt zu diagnostizieren gelang in 87,5% der Fälle. Dieser Wert lag vergleichsweise hoch. Auch wenn einige Syndrome nicht näher bezeichnet wurden, ist allein die Beschreibung ohne einen konkreten Namen oft ausreichend. Die betroffenen Kinder wurden signifikant zu früh geboren. Die Komplexität der Malformationen in Verbindung mit der Frühgeburtlichkeit führten zu einer hohen Mortalität von 36,4%. (Fragen 1, 3, 7)
- (36) Mit einer durchgeführten invasiven Diagnostik waren 100% der diagnostizierten Chromosomenanomalien richtig positiv. Die falsch positiven Fälle waren das Resultat einer maternalen Ablehnung der pränatalen Karyotypisierung. In der Diagnosegruppe lag das mediane mütterliche Alter mit 35 Jahren über dem bundesdeutschen Durchschnitt. Trotzdem ist das erhöhte mütterliche Alter nicht der einzige Hinweisfaktor auf eine Aneuploidie, da ein beträchtlicher Teil der Kinder ansonsten übersehen worden wäre. (Fragen 1, 4, 5)
- (37) Die Kinder mit Chromosomenanomalien fielen durch eine statisch relevante Abweichung bei den meisten gemessenen biometrischen Parametern auf (FOD, AU, FL, BPD/FOD und BPD/FL). Aus diesem Grunde sollte bei einer Abweichung der Biometrie detailliert nach Fehlbildungen gesucht werden und gegebenenfalls eine Chromosomenanalyse stattfinden. (Frage 4)
- (38) Eine Auffälligkeit der Chromosomen führte zu einer signifikanten Frühgeburtlichkeit. Die Mortalität lag bei 20%, da einige Kinder mit einer letalen Anomalie (Trisomie 13) nur wenige Tage überlebten. (Frage 3, 7)
- (39) Pränatale maligne Tumoren waren extrem selten. Im Untersuchungszeitraum gab es ein Neuroblastom und einen Rhabdoid-Tumor der Niere. Die Treffsicherheit lag bei 66,7%. (Frage 1)

- (40) Gutartige Neubildungen wie Hämangiome sind sehr häufige, überwiegend spontan rückläufige Bagatellbefunde, deren pränatale Erkennung meist weder möglich noch notwendig ist. Lymphangiome können in allen Körperregionen auftreten. Eine Spezialform stellt das zystische Nackenhygrom dar. In der vorliegenden Studie lag der positiv prädiktive Wert für gutartige Neubildungen bei 66,7%, wobei sich im untersuchten Patientengut mehrere pränatal nicht erkannte Fälle fanden. (Frage 1)
- (41) Neubildungen unsicheren Verhaltens wie Teratome erhielten in 75% der Fälle die korrekte pränatale Diagnose. Die Prognose der Kinder hängt von der Größe und Lokalisation ab. Die Überlebensrate in der vorliegenden Arbeit betrug 100%. Während der Schwangerschaft müssen Kontrollen hinsichtlich einer Herzinsuffizienz durchgeführt werden, wenn der Befund besonders ausgeprägt erscheint. (Fragen 1, 3, 7)
- (42) Das zystische Hygrom ist eine häufige Erscheinung und während der Schwangerschaft gut diagnostizierbar. Es ist ein Softmarker für Aneuploidien oder schwerste kardiologische bzw. ZNS-Fehlbildungen. Eine Analyse der Chromosomen und eine intensive Suche nach strukturellen Anomalien sind obligat. Isolierte Nackenhygrome haben eine hohe Rate an falsch positiven Fällen, da es sich in den meisten Fällen um eine transiente Erscheinung handelt. (Fragen 1, 3, 5)

Ziel der Pränataldiagnostik ist eine Steigerung der Effizienz, welche die Zahl der falsch positiven und falsch negativen Diagnosen weiterhin reduziert und optimale Bedingungen für die richtig positiven Fälle schafft. Die physisch und psychische Belastung der werdenden Eltern sollte so gering wie möglich gehalten werden. In diesem Sinne ist eine frühzeitige und sichere Diagnose von Fehlbildungen erstrebens- und wünschenswert. Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, Schwachstellen aufzuzeigen und eine Verbesserung zu induzieren. Sie erlaubt Aussagen darüber, welche Anomalien sehr treffsicher erkannt werden. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollte die Beratung der Schwangeren durchgeführt werden im Hinblick auf Prognose, Sicherheit der Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten.