Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Konsanguinität und Major Anomalies – eine Auswertung von 35.391 Fällen aus pränatalmedizinischer Sicht

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Stärk

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Vorwort

Die hier vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Konsanguinität und Major Anomalies – eine Auswertung von 35.391 Fällen aus pränatalmedizinischer Sicht“ beschäftigt sich mit einem in Europa aus verschiedenen Gründen sehr sensitiven und zunehmend wichtigeren gesellschaftlichen Thema. Die für diese Dissertation gesammelten Daten und Schriften wurden unter wissenschaftlichen Aspekten erhoben, mit dem Ziel, als Grundlage einer wissenschaftlichen Diskussion zu dienen, die aber eventuell in den kulturellen, religiösen und politischen Bereich hereinragen könnte. Funktion dieser gesammelten Daten, deren Auswertung und Diskussion ist es auf keinen Fall zur Diskriminierung von Personengruppen beizutragen.

M. Stärk
Berlin, 2017

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis 1
II. Abkürzungsverzeichnis 3
III. Abbildungsverzeichnis 4
IV. Tabellenverzeichnis 4
1. Abstrakt 5
1.1. Deutsch 5
1.2. Englisch 6
2. Einleitung 8
2.1. Konsanguinität 8
2.1.1. Definition 8
2.1.2. Auszüge der Geschichte der Konsanguinität in Europa und Nordamerika 9
2.2. Konsanguinität: Demographie und Sozioökonomie 12
2.2.1. Weltweite Verteilung 12
2.2.2. Konsanguinität in arabischen Ländern und im Islam 13
2.2.3. Konsanguinität in den westlichen Ländern 14
2.2.4. Sozioökonomische Aspekte konsanguiner Beziehungen 15
2.3. Einfluss der Konsanguinität in der Medizin 18
2.3.1. Kongenitale Fehlbildungen 18
2.3.2. Frühgeburten und Geburtsgewicht 19
2.3.3. Fehlgeburten, Säuglings- und Kindersterblichkeiten 20
2.4. Pränataldiagnostik in der Schwangerenvorsorge in Deutschland 21
2.5. Fragestellungen dieser Arbeit 25
3. Patientinnen und Methodik 26
3.1. Patientenkollektiv 26
3.1.1. Anzahl und Zeitraum 26
3.1.2. Herkunft und Alter 27
3.2. Untersucher, Untersuchungsgerät und Untersuchungsverfahren 27
3.2.1. Untersucher und Untersuchungsgerät 27
3.2.2. Untersuchungszeitpunkt 28
3.2.3. Untersuchungsverfahren 28
3.2.3.1. Ultraschall 28
3.2.3.2. Invasive Diagnostik 29

3.3. Rückmeldungen 30
3.4. Datenerfassung, Klassifikation und Auswertung 31
3.4.1. Datenerfassung 31
3.4.2. Statistische Auswertung 31
3.4.3. Einteilung und Klassifikation „Major Anomaly“ 32
4. Ergebnisse 33
4.1. Herkunft 33
4.2. Alter 34
4.3. Invasive Diagnostik 35
4.4. Fehlbildungsfrequenzen 36
4.5. Major Anomalies bei Konsanguinität 38
4.5.1. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität sehr wahrscheinlich 38
4.5.2. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität möglich 42
4.5.3. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität unwahrscheinlich 44
4.6. Verlauf 45
5. Diskussion 46
5.1. Statistische Methoden und Berücksichtigung Einfluss nehmender Faktoren 46
5.2. Pränatal erhobene Fehlbildungsfrequenzen im wissenschaftlichen Vergleich 48
5.3. Einordnung der Herkunft und des Schwangerschaftsverlaufs 50
5.4. Vergleich invasiver pränataler Diagnostik 52
6. Anhang 54
6.1. Tabellenanhang 54
6.2. Anamnesebogen 57
6.3. Zustimmung Nachbefragung 59
7. Literaturverzeichnis 60
8. Eidesstattliche Versicherung 78
9. Anteilserklärung 79
10. Lebenslauf 80
11. Publikationsliste 81
12. Danksagung 82

II. Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese (engl.: „amniocentesis“)
AR	Autosomal-rezessiv
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMI	Body-Mass-Index
cf-DNA	zellfreie Desoxyribonukleinsäure (engl.: „cell-free DNA")
CVS	Chorionzottenbiopsie (engl.: „chorion villus sample“)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
e.g.	exempli gratia (lat.: „zum Beispiel“)
Engl.	englisch
Entb.	Entbunden
FBS	Fetalblutanalyse (engl.: „fetal blood sampling“)
fF	Familiärer Fall
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
Lat.	lateinisch
Max.	Maximum
Min.	Minimum
NIPT	Nicht-invasiver pränataler Test
NND	Neonataler Tod (engl.: „neonatal death“)
NT	Nackentransparenz (engl.: „nuchal transluceny“)
p.c.	post conceptionem (lat.: „nach Empfängnis“)
RGBl	Reichsgesetzblatt
SD	Standardabweichung (engl.: „standard deviation“)
SMA	Spinale Muskelatrophie
SS	Schwangerschaft
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
StGB	Strafgesetzbuch
US	Ultraschall
Wo.	Woche

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kategorien konsanguiner Ehen....9
Abbildung 2: Anteil konsanguiner Ehen weltweit....12
Abbildung 3: Anteile der Religionen weltweit im Vergleich 2010 und 2050....15
Abbildung 4: Autosomal-rezessive Vererbung bei elterlichen Konduktoren....18
Abbildung 5: Aufbau Rücksendeformular....30
Abbildung 6: Herkunft konsanguiner und nicht-konsanguiner Mütter in Prozent....33
Abbildung 7: Mütterliches Alter - Konsanguin vs. Nicht-Konsanguin....34
Abbildung 8: Durchführung invasiver Diagnostik im Vergleich....35

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Globale Prävalenz von konsanguinen Beziehungen....13
Tabelle 2: Anteil von Ehen zwischen Cousin/Cousinen ≥ 1. Grades....13
Tabelle 3: Überblick Schwangerschaftstyp und Anzahl....26
Tabelle 4: Einteilung der Herkunftsländer....27
Tabelle 5: Untersuchungszeitpunkte und Anzahl....28
Tabelle 6: Untersuchungsablauf....29
Tabelle 7: Mütterliches Alter in Jahren nach ethnischer Herkunft....34
Tabelle 8: Fehlbildungsfrequenzen und -arten im Vergleich....37
Tabelle 9: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität sehr wahrscheinlich....41
Tabelle 10: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität möglich....43
Tabelle 11: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität unwahrscheinlich....44
Tabelle 12: Verlauf (IUFT/Abort/Entbunden) im Vergleich....45
Tabelle 13: Angeglichene Fehlbildungsfrequenzen....48

Tabelle 1a: Konsanguinität und Herkunft von 35.201 Feten....54
Tabelle 2a: 22 Fälle mit AR Erbgang aus nicht-konsanguinen Partnerschaften....56
Tabelle 3a: Ratio Major Anomalies Konsanguin vs. Nicht-Konsanguin....56

1. Abstrakt

1.1. Deutsch

Einleitung: Derzeit leben ca. 10,4% der Weltbevölkerung in konsanguinen Partnerschaften und auch in Europa leben im Zuge der Globalisierung immer mehr Menschen aus Regionen, in denen konsanguine Ehen gehäuft vorkommen. Der Zusammenhang zwischen Konsanguinität und einer erhöhten Rate sog. Major Anomalies - definiert als Fehlbildungen, die intrauterin und/oder postpartal ohne therapeutisches Eingreifen zum Tod oder zu einer schweren Behinderung des Kindes führen - ist mehrfach durch Studien nachgewiesen worden, die jedoch lediglich kasuistischen Charakter hatten oder Kollektive beschrieben, die die Situation von Kindern postnatal aufarbeiteten. Dies ist jedoch von Bedeutung, da ein Teil der im Zusammenhang mit Konsanguinität auftretenden Anomalien zu intrauterinem Fruchttod oder neonatalem Tod führen und somit in der Betrachtung bisheriger Studien nicht auftauchen. Die vorliegende Studie diente daher der Erfassung des Risikos von Major Anomalies von Feten aus konsanguinen Partnerschaften unter Einbezug prä-, peri- und unmittelbar postnataler Daten.

Methodik: Über einen Zeitraum von 20 Jahren (1993-2012) wurden 35.391 Feten durch einen Arzt mittels pränatalen Ultraschalls untersucht. In 675 Fällen (1,9%) waren die Nachkommen von Eltern aus konsanguinen Partnerschaften, davon waren 307 Feten (45,5%) aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades (F=0,0625) und 368 (55,5%) aus Partnerschaften mit einem geringerem Verwandtschaftsgrad (F<0,0625). Rückmeldungen über den Verlauf erhielten wir in 31.709 der 35.391 Fälle (89,6%), davon 31.141 von 34.716 Feten (89,7%) nicht-konsanguiner Eltern und von 568 von 675 Feten (84,1%) konsanguiner Eltern (Cousin 1. Grades 275/307; Cousin <1. Grades 293/368).

Ergebnisse: Die Gesamtprävalenz für eine Major Anomaly lag in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen bei 2,9% (893/31.141), in der Gruppe der Konsanguinen bei 10,9% (62/568; Cousin 1. Grades 13,8% (38/275); Cousin <1. Grades 8,2% (24/293)). Die angepasste Prävalenz durch Ausschluss von Fällen mit einer Major Anomaly in vorhergegangenen Schwangerschaften und von Fällen mit möglichen beeinflussenden Variablen wie z.B. altersabhängigen Trisomien betrug in der Gruppe der Nicht-

Konsanguinen 2,0% (621/30.869), in der Gruppe der Konsanguinen 5,9% (32/538; Cousin 1. Grades 8,1% (21/258); Cousin <1. Grades 3,9% (11/280)). Dies bedeutet unter allen Konsanguinen eine mindeste Prävalenzsteigerung gegenüber Nicht-Konsanguinen von 3,9% (Cousin 1. Grades 6,1%; Cousin <1. Grades 1,9%).

Schlussfolgerung: Die Rate von Major Anomalies von Nachkommen aus konsanguinen Partnerschaften ist im Vergleich zu allen bisherigen Studien, die sich nur auf postnatale Daten bezogen, höher. Für eine bessere genetische Beratung ist diese Information für alle die Schwangerschaft betreffenden medizinischen Einrichtungen wichtig, vor allen in Gebieten mit einem hohen Anteil multi-ethnischer Zusammensetzung sowie mit einem hohen Anteil konsanguiner Beziehungen.

1.2. Englisch

Indroduction: Approximately 10.4% of the current world population is consanguineous. Due to the process of globalization an increasing number of people from regions where consanguineous marriage is widespread are now living in Europe. So far the connection of consanguineous marriage and an elevated risk for major anomalies - defined as malformations that lead to death or severe handicap without therapy - has been described by multiple studies either casuistic or focusing on the postnatal situation. But several of the anomalies related to consanguinity lead to intrauterine or early neonatal death and are not recorded in such studies. Therefore the aim of the study at hand is to assess the risk for major anomalies of the offspring from consanguineous parents including the data of the prenatal, perinatal and direct postnatal situation.

Methods: During a time interval of 20 years (1993-2012) a total of 35.391 fetuses were examined by a single physician using prenatal sonography. In 675 cases of these examinations (1.9%) the parents were consanguineous, in 307 of these cases (45.5%) the couples were related by means of first cousins (F=0.0625), in 368 cases (55.5%) the couples were related beyond the degree of first cousin (F<0.0625). Information on the course of pregnancy was obtained in 31.709 of all 35.391 cases (89.6%), 31.141/34.716 (89.7%) from non-consanguineous couples and 568/675 (84.1%) from consanguineous couples (first cousin 275/307; beyond first cousin 293/368).

Results: The overall prevalence of major anomalies among fetuses with non-consanguineous parents was 2.9% (893/31.141), the overall prevalence among fetuses with consanguineous parents was 10.9% (62/568; first cousin 13.8% (38/275); beyond first cousin 8.2% (24/293)). Excluding fetuses with a major anomaly because of an index case in a mothers' earlier pregnancy and extracting other cases probably influencing the statistics (e.g. age-dependent trisomies) the prevalence of major anomalies for non-consanguineous is 2.0% (621/30.869) and for consanguineous 5.9% (32/538; first cousin 8.1% (21/258); beyond first cousin 3.9% (11/280)). This results in a consanguinity-associated excess of at least 3.9% in comparison to a non-consanguineous population (first cousin 6.1%; beyond first cousin 1.9%).

Conclusion: Our data shows that the frequency of fetal major anomalies in the offspring of consanguineous couples is higher than suggested by studies that are solely based on postnatal data. For a better genetic counseling it is essential to share this information with all pregnancies related medical institutions especially in regions with multi-ethnic population or with a high frequency of consanguinity.

2. Einleitung

2.1. Konsanguinität

2.1.1. Definition

Der Begriff Konsanguinität stammt von dem lateinischen Wort „consanguinitas“ ab („con-“, lat.: „zusammen“/„mit“; „-sanguis“, lat.: „Blut“) und bedeutet in das Deutsche übersetzt „Blutsverwandtschaft“.

Im medizinisch-genetischen Sinne werden Partnerschaften oder Ehen dann als konsanguin definiert, wenn der Verwandtschaftsgrad der beiden Partner Cousin und Cousine 2. Grades oder höher und der sog. „Inzuchtkoeffizient“ der Nachkommen damit $F \geq 0{,}0156$ ist [1–3].

Der Inzuchtkoeffizient F spiegelt dabei die Wahrscheinlichkeit wieder, dass ein Individuum an einem Genlocus homozygot, bzw. Konsanguine betreffend, autozygot ist. Cousin und Cousine 1. Grades zum Beispiel teilen sich auf Grund ihrer großelterlichen Abstammung statistisch 1/8 ihres genetischen Materials, so dass ihre Nachfahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 1/16 autozygot sind, welches sich als Inzuchtkoeffizienten von $F=0{,}0625$ ausdrücken lässt [2, 3]. Dieser Wert sagt also voraus, dass ihre Nachkommen zu 6,25% identische Gen-Kopien haben, die sie von ihren Eltern vererbt bekommen haben, was über dem Durchschnitt an Homozygotie der Restbevölkerung liegt [2]. Allerdings konnte in einigen isolierten Subpopulationen wie in Finnland, wo Partnerschaften innerhalb einer definierten kleinen Bevölkerungsgruppe stattfinden, nachgewiesen werden, dass auch genetisch entferntere Ehen oder Partnerschaften zur erhöhten Homozygotie und damit zur Expression von seltenen rezessiv-vererbten Krankheiten führen können [4].

Rezessiv-vererbte Krankheiten sind insofern problemrelevant, da neben dem für die Erkrankung verantwortlichen mutierten Allel das andere Allel für die Gesundheit des Trägers verantwortlich ist, sich dieses fortpflanzen kann und sich die Krankheit erst bei zusammenführen beider Allele in der Nachkommenschaft bemerkbar macht. Dominant-vererbte Krankheiten, also Krankheiten, bei denen bereits ein für die Krankheit verantwortliches Allel ausreicht, sorgen in der Regel in frühen Lebensjahren zum Ausbrechen der jeweiligen Krankheit und limitieren sich meistens dadurch selbst, indem sie es dem Träger verwehren, sich fortzupflanzen und damit das krankheitsverursachende Allel weiterzuvererben [5].

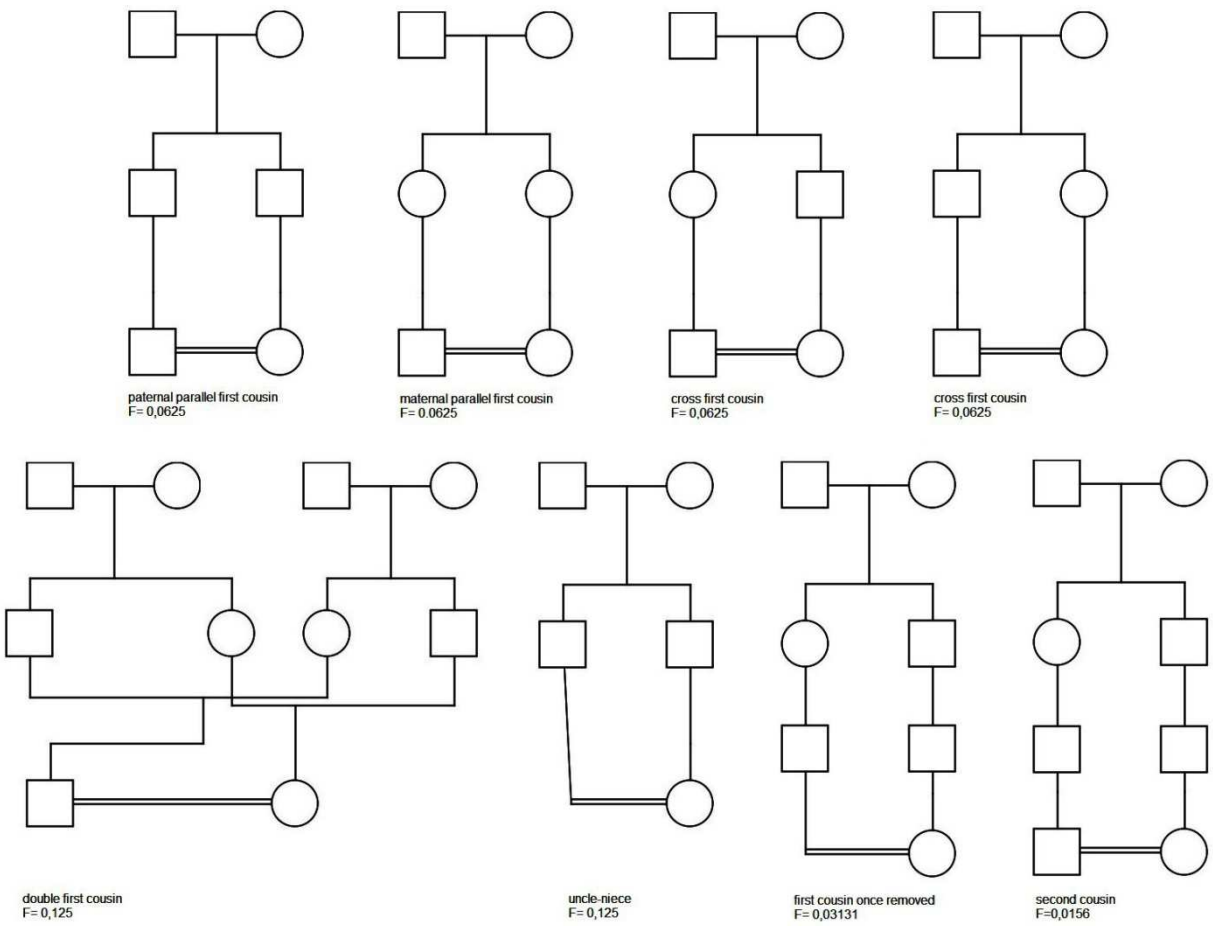

Abbildung 1: Kategorien konsanguiner Ehen [6]; F=Inzuchtkoeffizient

2.1.2. Auszüge der Geschichte der Konsanguinität in Europa und Nordamerika

Bereits in den Anfängen der Entwicklung des Homo sapiens vor 60.000-70.000 Jahren war eine Vermehrung aufgrund der geringen Anzahl an Individuen nur durch Inzucht möglich. So betrug die Anzahl der Ausgangspopulation, je nach Angaben, maximal 700 bis 10.000 Menschen [7–10]. Aber nicht nur die geringe Ausgangspopulation sondern auch das damalige Leben als Jäger und Sammler, das Leben in Stämmen, Hungersnöte, Kriege sowie die weite geographische Verstreuung trugen zu einem nur langsamen Populationswachstum und damit einem Fortführen der Inzucht bei [11].

Durch die Urbanisierung und die Gründung von Staaten wie Ägypten, Mesopotamien und der Indus-Kultur (Gebiet des heutigen Pakistan) vor ca. 3.000 Jahren wurde die Ehe institutionalisiert, mit dem Ergebnis, dass eine freie Partnerwahl eingeschränkt und Endogamie und Konsanguinität in den unterschiedlichen sozialen Klassen vorerst gefördert wurden [12].

In Europa gewannen durch die Verbreitung der katholischen Kirche auch deren Heiratsvorschriften zunehmend an Gültigkeit. Bereits seit dem vierten Jahrhundert nach Christus verfasste die Kirche Heiratsvorschriften bzw. Heiratsverbote für Ehen zwischen Verwandten [13]. Diese Vorschriften gaben der Kirche Kontrolle über ihre Kirchengemeinde, waren aber auch eine willkommene Einnahmequelle, bot die Kirche doch „Missetätern“ sog. Dispens an, um sich von ihren Sünden zu befreien [13]. Im Jahre 1059 konkretisierte Papst Nikolaus II. im Rahmen eines Konzils die Vorschriften zur Verwandtenehe, die von nun an besagten, dass ein Mann und eine Frau mindestens sieben Verwandtschaftsgrade getrennt sein müssen um eine Ehe schließen zu dürfen [13]. In den darauffolgenden Jahrhunderten wurden mehrere Systeme zur Berechnung des Verwandtschaftsgrades benutzt (das germanische und das römische) bis hin zu deren irrtümlicher Vermischung und der daraus resultierenden Vorschrift mindestens 14 Verwandtschaftsgrade getrennt zu sein um miteinander ehelichen zu dürfen [13].

Im 16. Jahrhundert folgte neben der Reformation auch die Abspaltung der Kirche in England durch König Heinrich VIII. Dieser hatte in einem Statut aus dem Jahre 1540 die Ehe sämtlicher Cousins und Cousinen, auch 1. Grades, legalisiert, um seine eigene Heirat mit der Cousine seiner wegen Ehebruchs hingerichteten zweiten Frau Anna Boleyn zu legitimieren, denn bereits Eheschließungen zwischen angeheirateter Verwandtschaft waren den Vorschriften nach verboten [13].

Die Pruritaner in Neuengland missbilligten diese nachlässige Haltung der Engländer gegenüber der „verbotenen Grade“ [13]. Sie setzten ein Gesetz gegen inzestuöse Eheschließungen in Kraft, welches, in Anlehnung an die Heirat zwischen Heinrich VIII. und seiner zweiten Frau Anna Boleyn, Ehen mit Schwestern oder Nichten einer ehemaligen Ehepartnerin verbot. Die Südstaaten der Vereinigten Staaten hingegen übernahmen die Vorschrift der englischen Kirche, die die Ehe zwischen Cousin und Cousine 1. Grades fortan erlaubten [13].

Die Heirat zwischen Cousin und Cousine 1. Grades war bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts sowohl in Europa als auch in Nordamerika, besonders in den sozial höheren Kreisen, favorisiert [14]. Ab dann folgte auf beiden Kontinenten eine Auseinandersetzung mit dem Thema der Konsanguinität. In Amerika war es unter anderem der Anwalt und Anthropologe Lewis Henry Morgan der, wahrscheinlich durch seine Posten als Mitglied der „National Academy of Science“ und als späterer Präsident

der „American Association for the Advancement of Science“, Einfluss auf ein Verbot von Ehen zwischen Cousin und Cousine 1. Grades in mehreren Bundesstaaten der Vereinigten Staaten von Amerika nahm. Der Grund für seine Abneigung gegenüber solchen Ehen war privater Natur, war er doch selber mit seiner Cousine 1. Grades verheiratet. Nachdem sein Sohn von Geburt an an einer geistigen Behinderung litt und seine beiden Töchter an Scharlach verstarben sah er den Grund dafür in seiner Ehe und lehnte fortan eben solche Ehen ab [14, 15]. In Europa ereilte im selben Jahrhundert dem wohl bekanntesten Evolutionstheoretiker, Charles Darwin, ein ähnliches Schicksal. Charles Darwin war seit 1839 mit seiner Cousine 1. Grades, Emma Wedgwood, verheiratet. Zusammen wurden sie Eltern von zehn Kindern. Nachdem drei seiner Kinder aber verstarben, darunter auch seine Lieblingstochter Annie im Jahr 1851, zweifelte Darwin vom biologischen Standpunkt her an der Richtigkeit seiner Ehe [11].

In Preußen waren durch das Preußische Allgemeine Landrecht (§§ 3-7 II 1) vom 1. Juni 1794 Ehen zwischen Cousins und Cousinen erlaubt. Nach der deutschen Reichsgründung 1871 wurde diese Erlaubnis mit § 1310 des 1896 verabschiedeten Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) (RGBl. 1896 S. 416–522) auf ganz Deutschland ausgedehnt.

Diese Regel gilt seit dem Inkrafttreten des BGB am 1. Januar 1900 bis heute. Seit der Neubekanntmachung des BGB vom 2. Januar 2002 findet sich die entsprechende Vorschrift in § 1307 BGB. Danach sind Ehen zwischen Verwandten (siehe hierzu § 1589 BGB) in gerader Linie (Elternteil/Kind; Großelternteil/Enkelkind) und zwischen Geschwistern verboten, die Ehen zwischen Cousins und Cousinen, egal welchen Abstammungsgrades, aber erlaubt.

2.2. Konsanguinität: Demographie und Sozioökonomie

2.2.1. Weltweite Verteilung

Weltweit leben derzeit ca. 10,4% der 7,2 Milliarden Menschen in konsanguinen Ehen, in denen die Ehepartner einen Verwandtschaftsgrad von mindestens Cousin und Cousine 2. Grades oder höher aufweisen(F ≥ 0,0156) [6, 11, 12].

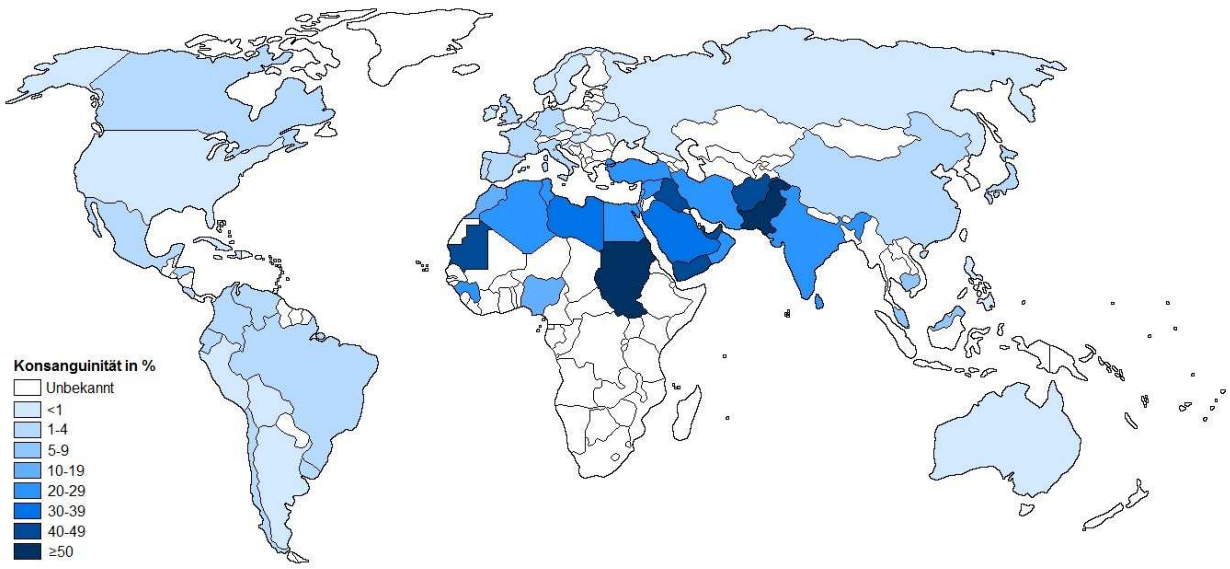

Abbildung 2: Anteil konsanguiner Ehen weltweit [2, 11, 16]

Besonders häufig sind Ehen zwischen Blutsverwandten in Süd-, Zentral- und West-Asien sowie in Nordafrika. Weltweit mit am häufigsten werden Ehen zwischen Blutsverwandten in Pakistan geschlossen. Hier werden über 61% aller Ehen zwischen Cousins und Cousinen 1. oder 2. Grades geschlossen. Genauere Daten zu Ehen zwischen Cousin und Cousine 1. Grades haben gezeigt, dass es hierbei regionale Unterschiede gibt und der Anteil dieser Ehen in ländlichen Gebieten Pakistans um bis zu 17% höher ist als in größeren Städten des Landes [17].

Wie man in der Abbildung 2 sieht, können Länder hinsichtlich ihres Anteils an Menschen in konsanguinen Partnerschaften verschiedenen Kategorien zugeteilt werden oder bleiben unbekannt, entweder weil keine oder nur unzuverlässige Daten über den Anteil Konsanguiner in den betreffenden Ländern vorhanden sind [2]. Bezieht man dieses Wissen auf die jeweilige Bevölkerungsanzahl, so lebten 2011 ca. 1,1 Milliarden Menschen in Staaten, in denen Konsanguine Ehen bevorzugt werden und diese in dem jeweiligen Land einen Anteil von über 10% aller Ehen ausmachen (Tabelle 1) [2, 12].

Konsanguinität in der Bevölkerung (%)	Anteil der Weltbevölkerung (%)	Anteil in Millionen
Unbekannt	25,1	1730
<1	15,5	1068
1-9	43,9	3026
10-19	0,5	35
20-29	6,5	448
30-39	2,1	145
40-49	3,2	221
50+	3,3	227

Tabelle 1: Globale Prävalenz von konsanguinen Beziehungen (Indien ist entgegen der Darstellung in Abbildung 2 für die hier gezeigten Daten zur Prävalenz in seine Staaten untergliedert worden) [2, 12]

2.2.2. Konsanguinität in arabischen Ländern und im Islam

Wie aus Abbildung 2 im vorherigen Kapitel ersichtlich, sind vor allem in der arabischen Welt (Staaten Nordafrikas und der arabischen Halbinsel) konsanguine Ehen, insbesondere zwischen Cousin und Cousine 1. Grades, sehr verbreitet und erreichen hierfür (F≥0,0625) Anteile von mehr als 20-30% Prozent bezogen auf alle Ehen (Tabelle 2) [2, 6, 18]. Hierbei ist in einigen arabischen Gesellschaften vor allem der paternale parallele Subtyp, also die Ehe zwischen den Kindern zweier Brüder, sehr bevorzugt (Kapitel 2.1.1 Abbildung 1) [6].

Land	Cousin ≥ 1.Grades in Prozent (%)	Land	Cousin ≥ 1.Grades in Prozent (%)
Afghanistan	25 - 30	**Marokko**	9 - 10
Ägypten	14 - 24	**Oman**	24 - 34
Bahrain	8 - 26	**Pakistan**	17 - 38
Indien (Süden)[1]	7 - 42	**Palästina**	14 - 34
Irak	29 - 33	**Katar**	27 - 35
Iran	6 - 26	**Saudi-Arabien**	25 - 42
Jemen	32 - 34	**Sudan**	44 - 49
Jordanien	19 - 39	**Syrien**	12 - 50
Kuweit	17 - 31	**Tunesien**	18 - 23
Libanon	7 - 31	**Türkei**	15 - 25
Libyen	25 - 30	**Vereinigte Arabische Emirate**	20 - 30

Die Anteile können in Abhängigkeit der untersuchten Gruppe und der benutzten Methode innerhalb der Länder variieren; [1]Hauptsächlich Ehen zwischen Onkel und Nichte

Tabelle 2: Anteil von Ehen zwischen Cousin/Cousinen ≥ 1. Grades (F ≥ 0,0625) in Ländern mit einem hohen Gesamtanteil Konsanguiner Ehen [2, 6, 18]

In den arabischen Ländern ist die Studienlage bezüglich der Entwicklung der Prävalenz konsanguiner Ehen uneins: während z.B. Studien aus Katar [19], dem Jemen [20] oder Saudi-Arabien [21] einen Anstieg bzw. eine unveränderte Prävalenz zeigen, ist bei Arabern in Israel, bei wenn auch immer noch hoher Prävalenz, eine Abnahme eben dieser zu verzeichnen [22]. In einigen arabischen Ländern ist die Prävalenz auch einfach deswegen unverändert, weil Konsanguinität als etwas Urtraditionelles angesehen wird und so allgemein Akzeptanz findet [18, 23].
Betrachtet man Konsanguinität unter religiösen Aspekten, so verbieten im Islam Heiratsvorschriften im Koran eine Heirat zwischen Onkel und Nichte, erlauben aber Hochzeiten sowohl zwischen einfachen als auch doppelten Cousins und Cousinen 1. Grades (Kapitel 2.1.1 Abbildung 1) [11]. Allerdings gibt es im Koran keine Textpassage, die aussagt, dass eine konsanguine Ehe bevorzugt werden soll [24]. Zwar verheiratete der im Islam als Prophet geltende Mohammed seine Tochter Fatima mit seinem Cousin Ali, doch selbst Angehörige, die der Sunna, also den Taten des Propheten Mohammed, im Islam folgen, sagen, dass „weniger der Glaube als die altehrwürdige Tradition der Grund ihrer konsanguinen Heirat wäre“ [25]. Der Glaube bleibt aber laut einer Studie ein möglicher Einflussfaktor [26].
Gesichert sind hingegen auch hier soziale und kulturelle Faktoren, die in den vornehmlich islamisch geprägten Ländern für den hohen Anteil konsanguiner Eheschließungen verantwortlich sind (siehe Kapitel 2.2.4) [24].

2.2.3. Konsanguinität in den westlichen Ländern

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts ist die Rate an konsanguinen Ehen in der Bevölkerung von Europa, Nord- und Südamerika und Ozeanien stetig zurückgegangen, so dass Ehen zwischen Cousin und Cousine 1. Grades in diesen Regionen nur 0,6% oder weniger ausmachen [12]. Konsanguine Ehen werden aber bevorzugt von Einwanderern auf diesen Kontinenten praktiziert, und es wird davon ausgegangen, dass, bezogen auf West-Europa, hier mindestens zehn Millionen Migranten aus Ländern und Regionen leben, in denen konsanguine Ehen gehäuft vorkommen [6, 11]. Eine Abnahme an Hochzeiten zwischen Cousin und Cousine 1. Grades scheint es, abgesehen von einer kleinen pakistanischen Gemeinde in Norwegen [27], bei europäischen Einwanderern nicht zu geben [28, 29]. Im Gegenteil: im Jahr 2010 lebten in Deutschland ca. 4.119.000 Muslime und machten damit ca. 5% der deutschen Bevölkerung aus [30].

Voraussagungen für das Jahr 2030 gehen davon aus, dass dieser Anteil in Deutschland bis dahin auf 7,1% (ca. 5.525.000) steigen wird [30]. Diese prognostizierten Anteile nehmen für das Jahr 2030 in anderen europäischen Ländern wie Frankreich (10,3%), Belgien (10,2), Österreich (9,3%) oder der Schweiz (8,1%) noch deutlicher zu [30], und es ist wird vermutet, dass im Jahr 2050 weltweit 2,76 Milliarden Muslime (29,7% der adjustierten Weltbevölkerung 2050) leben werden, womit der Islam die derzeit am stärksten wachsende Religionsgemeinschaft ist (Abbildung 3) [31].

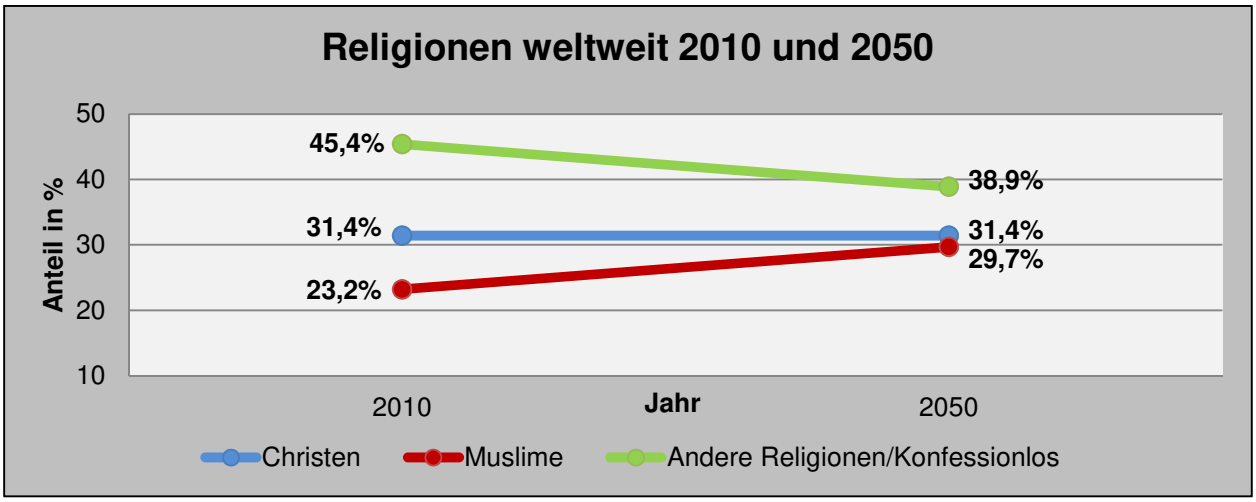

Abbildung 3: Anteile der Religionen weltweit im Vergleich 2010 und 2050 [31]

Es wird daher davon ausgegangen, dass, auch wenn der Anteil konsanguiner Ehen in einigen muslimisch-geprägten Ländern abnimmt, auf Grund der steigenden Anteile an Muslimen „konsanguine Heirat ein Thema von großem Interesse in West-Europa bis weit in die Zukunft sein wird“ [12].

2.2.4. Sozioökonomische Aspekte konsanguiner Beziehungen

In den westlichen Ländern werden konsanguine Partnerschaften gerade wegen ihrer medizinisch-genetischen Bedeutung kritisch diskutiert, doch gibt es auch viele Vorteile, die konsanguine Ehen mit sich bringen. So konnte zum Beispiel eine Analyse der „Born in Bradford“-Studie zeigen, dass in den westlichen Ländern nur jede zweite bis dritte nicht-konsanguine Partnerschaft in einer Ehe endet, während es bei den konsanguinen Partnerschaften nahezu 100% sind [32]. Gleichzeitig ist die Scheidungsquote bei den konsanguinen Ehen mit unter zwei Prozent sehr gering, hierzulande hingegen betrug die Scheidungsquote im Jahr 2012 über 46% [32, 33]. Dabei hat die Qualität der Ehe

aber keine Einbußen zu verzeichnen: sie ist genauso warmherzig und voller Zuneigung wie in den Ehen Nicht-Konsanguiner [32].

Bezüglich der Ausübung von häuslicher Gewalt und sexuellen Übergriffen durch den Ehemann ist die Studienlage uneinheitlich: während einige Studien ergeben, dass es keine Vor- oder Nachteile bezüglich dieser Kriterien in konsanguinen gegengenüber nicht-konsanguinen Ehen gibt [34–37], konnte in einer Studie aus Jordanien gezeigt werden, dass in konsanguinen Ehen weniger häusliche Gewalt durch den Ehemann ausgeübt wird als im Vergleich zu nicht-konsanguinen Ehen. Wahrscheinlich ist aber weniger die Konsanguinität an sich, sondern das Maß der väterlichen und mütterlichen Bildung der ausschlaggebende Faktor für verstärkte häusliche Gewalt [38].

Das Thema „Bildung“ wurde schon oft diskutiert, und es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass Frauen in konsanguinen Partnerschaften einen geringeren Grad an schulischer Ausbildung und seltener eine feste Arbeitsstelle haben als Frauen in nicht-konsanguinen Vergleichsgruppen [6, 20, 32].

Durch die vor der Ehe bereits vorhandene innerfamiliäre Bindung ist aber eine verbesserte Kompatibilität mit den Schwiegereltern wahrscheinlich. Nicht nur dies, sondern auch die ökonomischen Vorteile sind zu beachten: durch die interfamiliäre Bindung entsteht oft ein geringerer ökonomischer Verlust, da eine geringere Mitgift durch die Familie der Braut gezahlt werden muss [39].

Die Mitgift hat insofern einen bedeutenden Einfluss, da sie in Ländern wie Indien, durch ihren ökonomischen Nachteil für die Familie, mit ein Faktor für weibliche Kindstötungen und pränatal durchgeführte Fetozide ist [12, 40]. Die pränatalen Geschlechterbestimmungen (früher mittels Amniozentese und Chorionzottenbiopsie, nun hauptsächlich mittels Sonographie und NIPT) und die Abtreibungskliniken haben sich vor allem in den nördlicheren Staaten Indiens, in denen konsanguine Ehen verboten sind, etabliert. Diese führen dann in Abhängigkeit des Geschlechts des Ungeborenen, für ca. 500 Indische Rupien (umgerechnet 6,5-7 Euro; Umrechnung Stand 2016) einen Schwangerschaftsabbruch durch [40–43]. Dadurch existiert in diesen Staaten gegenüber solchen, in denen Konsanguinität erlaubt ist und damit vorhandenen ökonomischen Vorteile einer solchen Ehe gegeben sind, eine verminderte Rate an weiblichen und dafür eine erhöhte Rate an männlichen Nachkommen [44]. Eine solche Geschlechter-Imbalance zu Gunsten des Anteils des männlichen Geschlechts erhöht

jedoch nachweislich die Bereitschaft für kriminelle Handlungen wie z.B. für Vergewaltigungen [45].

Es existieren aber noch weitere finanzielle Vorteile: durch eine Studie über ein ländliches Gebiet in Bangladesch wurde dargelegt, dass Männer und Frauen in konsanguinen Ehen nach der Heirat sowohl von direkten Geschenken und Besitz der Eltern [37] als auch von einem höheren Erbe gegenüber nicht-konsanguinen Ehen profitieren [46]. Andere Familien mit Landbesitz versuchen gerade durch eine konsanguine Ehe einen ökonomischen Verlust zu vermeiden und ihre Ländereien dadurch innerhalb der Familie zu halten [47].

Daher stellen konsanguine Ehen vor allem in ärmeren Familien eine, vom ökonomischen Standpunkt her, sehr attraktive Variante dar [46].

2.3. Einfluss der Konsanguinität in der Medizin

2.3.1. Kongenitale Fehlbildungen

Wie eine große Studie 2014 errechnet hat [48] treten kongenitale Fehlbildungen in Europa insgesamt mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 2,53% (24.255/ 959.446) auf. Konsanguinität spielt dabei als Risikofaktor eine wichtige Rolle und erhöht, wie u.a. in einer relativ aktuellen Publikation zur „Born in Bradford"-Studie aus Großbritannien analysiert, die Prävalenz auf bis zu 6,1% bei Kindern aus Beziehungen von Cousin und Cousine 1. Grades, was einer höheren Rate gegenüber Nicht-Konsanguinen von etwa 3,7% entspricht [49]. Eine weltweite Metaanalyse von 17 Studien zeigte einen Prävalenzanstieg kongenitaler Fehlbildungen von durchschnittlich 4,1% in solchen Beziehungen gegenüber Nicht-Konsanguinen [12], die bei Konsanguinen häufig durch autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen verursacht werden [12, 18, 50–52].

Bei autosomal-rezessiven Erkrankungen liegt das für die Erkrankung verantwortliche Allel auf beiden homologen Chromosomen vor, um die entsprechende Krankheit auszulösen. Heterozygote Merkmalsträger (Konduktoren) besitzen hingegen nur ein zugehöriges Allel, so dass die Krankheit bei ihnen nicht in Erscheinung tritt.

Die Nachkommen zweier Konduktoren haben eine statistische 25 prozentige Wahrscheinlichkeit, dass das krankheitsauslösende Allel bei ihnen auf beiden Chromosomen vorliegt und die Krankheit vorhanden ist (Abbildung 4). „Mathematisch ausgedrückt erhöht Konsanguinität nicht die Frequenz für Allele von Krankheiten, erhöht aber die Wahrscheinlichkeit, dass zwei heterozygote Träger eines rezessiven mutierten Allels sich paaren" [18].

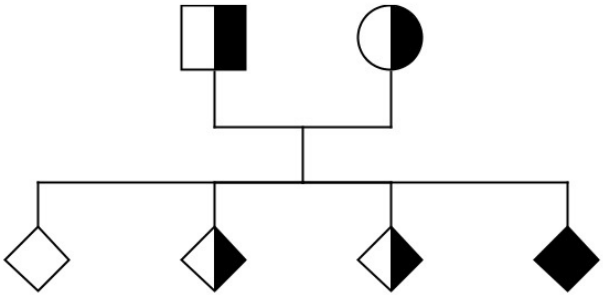

Abbildung 4: Autosomal-rezessive Vererbung bei elterlichen Konduktoren

Dies ist in der arabischen, überwiegend muslimischen, Welt weit verbreitet. Wie eine Analyse der Daten über genetische Erkrankungen der arabischen Bevölkerung zeigt, verfolgen ca. 65% der Krankheiten ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster, autosomal-dominante Erkrankungen kommen hingegen seltener vor (ca. 25%) [53]. Häufigste Krankheiten sind das Meckel-Gruber-Syndrom, die Spinale Muskelatrophie (SMA) oder die Osteopetrose [54], wobei das Meckel-Gruber-Syndrom im Unterschied zur SMA oder Osteopetrose nicht mit dem postnatalen Leben vereinbar ist.

Aber auch nicht autosomal-rezessiv vererbte Defekte wie kongenitale Herzerkrankungen treten in der Nachkommenschaft konsanguiner Paare häufiger auf als bei denen Nicht-Konsanguiner [55]. Der kongenitale Hydrozephalus scheint ebenfalls in Assoziation mit Konsanguinität zu stehen [56, 57], erst recht nachdem vermutet wird, dass es Formen gibt, die autosomal-rezessiv vererbt werden [58].
Bezüglich anderer kongenitaler Erkrankungen ist die Studienlage uneinheitlich: Eine Assoziation von Neuralrohrdefekten und Konsanguinität wurde in Studien aus dem Oman, Pakistan und Tunesien nachgewiesen [56, 59, 60], in einer indischen Studie wiederum nicht [61]. Das gleiche gilt für die bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, für die in Studien aus Latein-Amerika und dem Libanon eine Assoziation nachgewiesen wird [57, 62]. In einer anderen Studie konnte diese Assoziation nicht nachgewiesen werden [61].

2.3.2. Frühgeburten und Geburtsgewicht

Das Auftreten von Frühgeburtlichkeit, definiert als die Geburt eines Kindes vor Vollendung der 37. SSW, ist schon oft, u.a. bereits in den 1950er Jahren, auf eine mögliche Assoziation zu Konsanguinität untersucht worden [63]. Dass die Frühgeburt und auch das Geburtsgewicht wissenschaftlich tiefgehend untersuchte Themen sind, ist auch dem Umstand geschuldet, dass sie mit die Hauptgründe für erhöhte neonatale Sterblichkeit sind [64, 65]. Dass eine Frühgeburt sowohl von der Genetik als auch von Umwelteinflüssen abhängig ist, konnte bewiesen werden [66]. Das Geburtsgewicht wird hauptsächlich von der Ernährung, dem sozioökonomischen Status und dem BMI der Mutter sowie eventuellen Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. arterieller Hypertension oder Diabetes mellitus beeinflusst [67, 68].
Inwieweit eine Korrelation von Konsanguinität und Frühgeburten bzw. zum Geburtsgewicht besteht, ist durch viele weitere Studien, u.a. aus Ländern wie Indien [69, 70], Saudi Arabien [71, 72], Jordanien [73], Libanon [74, 75] oder der Türkei [76] - Länder, in denen Konsanguinität allgemein häufiger praktiziert wird - sowie vereinzelt auch aus Ländern mit geringeren Anteilen an konsanguinen Beziehungen wie Norwegen [77] oder Japan [63], untersucht worden.
Die Ergebnisse differieren: konstatieren die Studien aus Japan [63], Indien [69, 70], Saudi-Arabien [71], dem Libanon [74] und der Türkei [76], dass keine relevante Korrelation zwischen Frühgeburten und Konsanguinität besteht, so können andere

Studien, ebenfalls aus Saudi-Arabien [72] und dem Libanon [75] sowie aus Jordanien [73] und Norwegen [77], diese Korrelation sehr wohl aufzeigen.
Beim Geburtsgewicht sieht die Studienlage ebenfalls uneinheitlich aus:
es gibt mehrere von den oben bereits genannten Studien, die eine Korrelation zu Konsanguinität nachweisen können [70, 73, 75, 77], andere Studien wiederum nicht [63, 69, 71, 74, 76].
Bezüglich des Einfluss von Konsanguinität auf das Geburtsgewicht zeigen Ergebnisse einer zusammenfassenden Studienanalyse von 19 Studien, dass eine negative Assoziation möglicherweise existiert, der Effekt jedoch allenfalls sehr gering ist und in Studien mit kleiner Studienpopulation möglicherweise nicht erfassbar wäre [12].
Daher muss insgesamt festgehalten werden, dass auf Grund der aktuellen Studienlage keine eindeutige Aussage über einen signifikanten Einfluss von Konsanguinität auf das Geburtsgewicht oder das Auftreten einer Frühgeburt getroffen werden kann [67].

2.3.3. Fehlgeburten, Säuglings- und Kindersterblichkeiten

Im Rahmen einer ausführlichen Metaanalyse 2012 [12] wurden 64 Studien bezüglich eines möglichen Einfluss von Konsanguinität auf Fehlgeburten, Säuglings- sowie Kindersterblichkeiten untersucht.
Analysiert wurden Studien ab dem Jahr 1950 und mit Studienpopulationen von mindestens 750 Geburten. Insgesamt wurden so etwa 5 Millionen Geburten aus 14 Ländern von 4 Kontinenten in diese Metaanalyse einbezogen [12].
Bei der Datenanalyse wurde auch die jeweiligen beobachteten Verwandtschaftsgrade in den unterschiedlichen Studien berücksichtig: Onkel/Nichte (F=0,125), Cousin 1. Grades (F=0,0625), Cousin 1. Grades - einer entfernt (F=0,0313), Cousin 2. Grades (F=0,0156), Cousin < 2. Grades (F<0,0156) und nicht-konsanguin (F=0) (siehe auch Kapitel 2.1.1 Abbildung 1) [12].
Mit Ausnahme der Fehlgeburt, die eine mögliche Assoziation aufwies, zeigte Konsanguinität bei F=0,0625 einen signifikanten Einfluss auf Säuglings- und Kindersterblichkeit. Demnach erhöht Konsanguinität auf dem Level Cousin und Cousine 1. Grades gegenüber Nicht-Konsanguinen die Säuglingssterblichkeit um 1,3% (p<0,0001) sowie die Sterblichkeit von allen Kindern von der 28. SSW - 12. Lebensjahr um insgesamt sogar 3,7% (p<0,0001) [12].

2.4. Pränataldiagnostik in der Schwangerenvorsorge in Deutschland

In Deutschland wurde 1979 als erstem Land weltweit die Ultraschalluntersuchung als Routineuntersuchung in der Schwangerschaft eingeführt. Vorgesehen waren zuerst zwei Ultraschalluntersuchungen im Schwangerschaftsverlauf (16.-19 SSW sowie 29.-32. SSW), welche 1995 mit einer aktualisierten Mutterschafts-Richtlinie auf drei Ultraschalluntersuchungen erhöht wurde [78, 79]. Aktuell sind diese drei Ultraschalluntersuchungen laut Mutterschafts-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses wie folgt vorgesehen [80]:

1. **Screening (9. – 12. SSW)**

   Das Screening im sog. ersten Trimenon dient der Kontrolle der somatischen und zeitgerechten Entwicklung des Feten. Dies ist insofern von medizinischer Relevanz, da ca. 15% aller Schwangerschaften im ersten Drittel der Schwangerschaft mit einer Fehlgeburt enden [81].

   Ferner dient das 1. Screening der genauen Bestimmung des Gestationsalters mittels Messung der SSL, der Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen, dem frühzeitigen Erkennen von Mehrlingsschwangerschaften und dem Erkennen einer extrauterinen Gravidität.

2. **Screening (19. – 22. SSW)**

   Im zweiten Screening haben die werdenden Mütter die Wahl zwischen einer „Sonographie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie“ (IIa-Ultraschall) oder einer „Sonographie mit Biometrie und systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie“ (IIb-Ultraschall) durch einen qualifizierten Untersucher [80].

   In der Ultraschalluntersuchung ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie werden neben der fetalen Herzaktion und der Biometrie (Kopfumfang (KU), Abdomen/Thorax-Umfang (AU), Messung der Femurlänge (FL)), indirekte Hinweiszeichen für fetale Entwicklungsstörungen wie der Fruchtwassermenge oder der allgemeinen körperlichen Entwicklung untersucht.

   In der Ultraschalluntersuchung mit systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie (IIb-Ultraschall), auch „kleine Fehlbildungsdiagnostik“ genannt [78], werden zusätzlich zu dem vorhergenannten die einzelnen Organsysteme Kopf,

Hals/Rücken, Thorax inkl. Herz und Rumpf zielgerichtet auf Auffälligkeiten und bestimmte syndromale Erkrankungen untersucht.

3. **Screening (29. – 32. SSW ; Beurteilung des Wachstums)**
   Die dritte Screening-Untersuchung dient der nochmaligen Erfassung biometrischer Daten zur Beurteilung der zeitgerechten Entwicklung, um mögliche Störungen der fetalen Entwicklung wie z.B. durch eine Plazentainsuffizienz, einen Gestationsdiabetes oder erst spät aufgetretene Anomalien, zu erkennen, zu behandeln und intensiviert zu beobachten [78].

In der Mutterschafts-Richtlinie sind für den Bedarfsfall bereits seit über 20 Jahren Indikationen festgelegt, die eine weiterführende, die sog. „große Fehlbildungsdiagnostik“ im zweiten Trimenon zulassen und eine noch detailliertere Untersuchung der Schwangeren, des Feten und dessen Organsystem erlaubt [78, 80]. Diese Untersuchung erfolgt nach dem vorgegeben Ablauf der DEGUM-Leitlinien [82].
Weiterführende Ultraschalluntersuchungen haben sich auch bereits für das 1. Trimenon erfolgreich etabliert, dazu zählen das Ersttrimerster-Screening nach Nicolaides und das Ersttrimester-Screening mit detaillierter Fehlbildungsdiagnostik [78, 83].
Bereits seit 1992 ist die Assoziation zwischen der fetalen Nackentransparenz (NT) und chromosomalen Defekten bekannt [84]. Dieser sog. Ultraschall nach Nicolaides mit der Nackentransparenz als Marker wird inzwischen weltweit zunehmend von der 11+0 - 13+6 SSW (45-84mm SSL) durchgeführt, um schwere Anomalien frühzeitig zu erkennen sowie Risiken für chromosomale Veränderungen, aber auch manche Herzfehler und andere Erkrankungen, abzuschätzen [78, 85–87]. Die Nackentransparenz-Messung wird in Deutschland angeboten, zählt aber wie die invasiven Methoden, zur Diagnostik bzw. Risikoabschätzung genetischer Eigenschaften und unterliegt damit dem § 3 Absatz 3 des Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 31.07.2009 (in Kraft getreten am 01.02.2010) [88].
Noch genauer ist das Ersttrimester-Screening mit detaillierter Fehlbildungsdiagnostik, bei dem neben der NT-Messung die Organsysteme systematisch und frühzeitig sonographisch untersucht werden. Studien konnten zeigen, dass dadurch ca. 85% der schweren fetalen Fehlbildungen, die sonst erst im Zuge einer Fehlbildungsdiagnostik des zweiten Trimenons entdeckt worden wären, bereits im ersten Trimenon darstellbar

waren [83, 89] und auch bei schweren fetalen Fehlbildungen ohne Vergrößerung der Nackentransparenz noch über 50% der fetalen Fehlbildungen durch das Ersttrimester-Screening entdeckt werden [90].

In den Mutterschafts-Richtlinien festgehalten ist auch die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik. Sie sind dann zwar nicht mehr Bestandteil des eigentlichen Screenings, aber immer noch Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Zu dieser Diagnostik gehören neben zusätzlichen bzw. ergänzenden Ultraschalluntersuchungen auch die invasive Diagnostik mittels Chorionzottenbiopsie (CVS), Amniozentese (AC) oder der Fetalblutanalyse (FBS) [80].

Im Nachfolgenden sind die Indikation für eine CVS und AC aufgezählt, die von der DEGUM veröffentlicht [91] und zu größten Teilen von der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) übernommen wurde [92]:

1. <u>erhöhtes Risiko für eine fetale Chromosomenanomalie</u>
    - auffälliger sonografischer Befund mit Assoziation zu Aneuploidien, molekularzytogenetisch oder molekulargenetisch diagnostizierbaren Syndromen
    - Altersrisiko unter Einbeziehung schwangerschaftsspezifischer sonografischer und biochemischer Parameter
    - Chromosomenanomalien der Eltern (freie Trisomie, Translokation)

2. <u>erhöhtes Risiko für eine bekannte genetische oder biochemische Erkrankung des Fetus</u>
    - familiäre Erbkrankheiten mit bekannter Mutation bzw. biochemischen Veränderungen
    - vorausgegangene Schwangerschaften mit Chromosomenaberrationen
    - Carrierstatus der Schwangeren für eine Erkrankung mit X-chromosomalem Erbgang
    - Carrierstatus beider Eltern für eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung

3. <u>Infektionsdiagnostik</u>
    - Polymerase Chain Reaction (PCR) und Erregerkultur zum Nachweis viraler, bakterieller und parasitärer Erkrankungen

4. psychische Indikation
    - Angst vor fetaler Chromosomenanomalie

Die häufigste Indikation für eine FBS ist die Untersuchung chromosomaler Mosaike nach einer AC oder die Untersuchung des hämatologischen Status z.B. bei dem Verdacht einer schweren Anämie oder Thrombozytopenie des Fetus [92–94]. Andere Indikationen für eine FBS wie z.B. die Karyotypisierung sind in großen Teilen durch die CVS oder AC abgelöst worden [92–94].

War die invasive Diagnostik früher fester Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinie, gerade bei Frauen mit einem sog. „Altersrisiko“ (Alter der Schwangeren ≥ 35 Jahre) [80], so haben Weiterentwicklungen des Ultraschalls und die Einführungen wie z.B. des Ersttrimester-Screening, und die damit verbundene frühzeitige Entdeckung möglicher Fehlbildungen, zu einer massiven Abnahme der Inanspruchnahme invasiver Diagnostik geführt [95].

Im aktuellen Fokus der Forschung ist auch die Anwendung und Weiterentwicklung sog. nicht-invasiver pränataler Tests (NIPT). Neuere Metaanalysen zeigen, dass es bereits heute möglich ist bei hohen Detektionsraten und geringen falsch-positiven Ergebnissen mittels in dem venösen Blut der Mutter gewonnener cf-DNA unter anderem die häufigsten nummerischen Chrosomenaberrationen zu detektieren (Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21) [96, 97]. Die Detektionsrate für Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist hierbei besonders hoch und beträgt über 99% bei falsch-positiven Ergebnissen von weniger als 0,1% [97]. Auch wenn sich die Patientinnen eine solch sichere Methode der Diagnostik gegenüber den etablierten Methoden (CVS, AC) wünschen, ist sie zum jetzigen Zeitpunkt, auch auf Grund ihres geringen Spektrums, eher als eine diagnostische Ergänzung anzusehen, wobei natürlich jede Patientin individuell bezüglich über die für sie passende Diagnostik aufgeklärt werden muss [98, 99].

2.5. Fragestellungen dieser Arbeit

Konsanguinität ist auf Grund der geringen Gesamtprävalenz in Europa ein hier, mit einigen Ausnahmen, weniger betrachtetes Thema als in anderen, z.B. arabischen oder asiatischen Staaten, in denen konsanguine Ehen traditionell einen hohen Anteil ausmachen und wo sie daher für wissenschaftliche Analysen bisher interessanter ist.

Durch Globalisierung, Immigration und Flucht aber nimmt das kulturelle Erbe der Konsanguinität aus Ländern, in denen innerfamiliäre Partnerschaften bevorzugt werden auch in Europa zu.

Es ist gesichert, dass Konsanguinität für eine erhöhte Prävalenz von kongenitalen Anomalien verantwortlich ist. Eine Erklärung gegenüber nicht-konsanguinen Partnerschaften ist hier der autosomal-rezessive Erbgang. Die Zahlen aus Studien divergieren hier, da auch Faktoren wie Alter, Herkunft oder das Studiendesign an sich Einfluss auf die Art und die Anzahl erfasster kongenitaler Fehlbildungen haben.

Das erhöhte Risiko solcher Fehlbildungen ist aber ein wichtiger Bestandteil genetischer Beratung, allgemeiner Aufklärung und der diagnostischen Aufmerksamkeit z.B. bei der pränatalen Diagnostik. Wie hoch bzw. wieviel höher ist also die Fehlbildungsrate bei Feten aus konsanguinen Partnerschaften gegenüber Feten aus nicht-konsanguinen Partnerschaften tatsächlich? Mit welcher objektiven Methode lässt sich die Rate solcher Fehlbildungen erfassen? Und wie steht die Fehlbildungsrate im Verhältnis zu bereits publizierten Daten?

Zu Beantwortung dieser Fragen wurden 35.391 pränataldiagnostische Fälle aus den Jahren 1993-2012 einer europäischen Hauptstadt (Berlin) hinsichtlich der Frequenz von Major Anomalies aus nicht-konsanguinen Partnerschaften im Vergleich zu Feten/Neugeborenen aus konsanguinen Partnerschaften untersucht, um diese Daten mit bereits veröffentlichten und auf postnatalen Daten basierenden Studien zu vergleichen und sie zu diskutieren.

3. Patientinnen und Methodik

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Anzahl und Zeitraum

In dem Zeitraum vom 2. Januar 1993 bis zum 30. Dezember 2012 wurden bei insgesamt 34.265 Schwangerschaften 35.391 Feten sonographisch untersucht (Tabelle 3).

Schwangerschafts-Typ	Anzahl	Feten
Einlings-Schwangerschaften	33.218	33.218
Zwillings-Schwangerschaften	953	1.906
Drillings-Schwangerschaften	73	219
Vierlings-Schwangerschaften	12	48
Summe∑	34.256	35.391

Tabelle 3: Überblick Schwangerschaftstyp und Anzahl

Durch einen standardisierten Anamnesebogen (siehe Anhang Kapitel 6.2) wurden unter anderem die Informationen zum mütterlichen Alter, der Herkunft und eine evtl. Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern des jeweiligen Feten erfragt. Von den 35.391 untersuchten Feten waren 676 (1,9%) von konsanguinen Eltern. In einem dieser Fälle lag jedoch eine Schwangerschaft durch eine Eispende vor, so dass dieser Fetus als nicht-konsanguin eingeteilt wurde und sich daraus 675 Feten mit konsanguinem Hintergrund ergeben.

3.1.2. Herkunft und Alter

Die Patientinnen wurden bezüglich der Herkunft in fünf topographische Gruppen eingeteilt (Tabelle 4). Daten zur Herkunft und zum mütterlichen Alter lagen uns in der Gruppe der Feten mit konsanguinen Eltern in allen 675 Fällen vor, in der Gruppe der nicht-konsanguinen Feten in 34.526 Fällen (99,5%) [100].

Bezeichnung/Gruppe	Herkunftsländer
Europa	Europa, hauptsächlich aus Deutschland, oder aus Nord- und Südamerika, Russland und Australien
Türkei	Türkei inklusive kurdischer Ethnie
Östlicher Mittelmeerraum und Nordafrika	Iran, Irak, Israel, Kuweit, Libanon, Oman, Palästina, Syrien, Saudi-Arabien, Jemen, Ägypten und die nord-afrikanischen Länder Algerien, Libyen, Marokko, Tunesien sowie Pakistan und der Sudan
Sub-Sahara Afrika	Sub-Sahara (Afrika, exklusive der nord-afrikanischen Maghreb-Staaten)
Asien	Süd-, Südost- und Ostasien (Bangladesch, China, Indien, Indonesien, Nepal und die Philippinen)

Tabelle 4: Einteilung der Herkunftsländer [100]

3.2. Untersucher, Untersuchungsgerät und Untersuchungsverfahren

3.2.1. Untersucher und Untersuchungsgerät

Alle Untersuchungen wurden von einem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Dr. med. Rolf Becker) im Zentrum für Pränataldiagnostik in Berlin-Charlottenburg durchgeführt. Er verfügte zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits über eine 16-jährige ärztliche Berufserfahrung sowie über ca. 20.000 durchgeführte Ultraschalluntersuchungen. Diese Berufserfahrung ist wichtig, da sie Einfluss auf die Qualität der Untersuchung und die damit verbundenen Ergebnisse hat [101, 102], auch wenn es durch die technische Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte für unerfahrene Ärzte immer leichter wird, biometrische Daten via Ultraschall bei Schwangeren zu erfassen [103].

Als Ultraschallgeräte wurden in den 20 Jahren ein *Acuson 128XP10*, ein *Siemens Acuson Sequoia* und ein *GE Voluson E8* benutzt, alle inklusiver farbkodierter Dopplersonographie.

3.2.2. Untersuchungszeitpunkt

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden zwischen den 10+0 und 42+0 Schwangerschaftswochen (SSW) durchgeführt (Median 21+2 SSW). Die meisten davon beim Ersttrimester-Screening zwischen der 10+0 und 13+6 SSW und dem Zweittrimester-Screening zwischen der 20+0 und 23+6 SSW. Einen Überblick über den Untersuchungszeitpunkt und die genaue Anzahl gibt Tabelle 5. Wurde ein Fetus während des Untersuchungszeitraumes mehrmals untersucht, so wurde er nur einmal in die Studie mit aufgenommen.

Zeitpunkt (SSW)	Anzahl
10+0 – 13+6 (Ersttrimester-Screening)	11.108
14+0 – 19+6	4.771
20+0 – 23+6 (Zweittrimester-Screening)	16.814
24+0 – 41+3	2.698
Gesamt	**35.391**

Tabelle 5: Untersuchungszeitpunkte und Anzahl

3.2.3. Untersuchungsverfahren

Den Patientinnen wurde vor der Untersuchung ein detaillierter Anamnesebogen (siehe Anhang Kapitel 6.2) zum Ausfüllen ausgehändigt, der durch eine mündliche Kurzanamnese ergänzt wurde. Im Anschluss an die Untersuchung erfolgte die Aufklärung der Patientin über die Befunde, die Beratung und die Aushändigung des Arztbriefes.

3.2.3.1. Ultraschall

Eine Ultraschalluntersuchung dauerte zwischen 20 und 30 Minuten, abhängig von möglichen fetalen Auffälligkeiten, dem Untersuchungszeitpunkt (SSW) sowie in Abhängigkeit bestimmter Bedingungen und Einflüssen wie z.B. dem maternalen Body-Mass-Index [104], der Kindslage oder einer vernarbten maternalen Bauchdecke (z.B. bei Z.n. Sectio caesarea). Der Untersuchungsablauf richtete sich nach dem Überweisungsgrund und der SSW, erfasste aber in der Regel die in Tabelle 6 angegebenen Daten. In Abhängigkeit der Darstellbarkeit erfolgte der Ultraschall transabdominal, transvaginal oder in Kombination aus beiden Verfahren.

Untersuchungsablauf/erfasste Daten	
1.Orientierende Ultraschalluntersuchung	***4. Herz***
Kindslage	Länge und Weite rechter Ventrikel
Anzahl der Feten	Länge und Weite linker Ventrikel
Fetale Motilität	Durchmesser Aorta ascendens
Fruchtwasserbeurteilung	Durchmesser A. pulmonalis communis
Geschlecht (Auf Wunsch, nach GenDG § 15 (1) seit 2010 aber erst ab 12+0 SSW p.c. möglich)	FKDS der Herzklappen
	Vierkammerblick
	Ventrikel- und Vorhofseptum*
2. Plazenta	Überkreuzung der großen Arterien
Sitz der Plazenta	Darstellung des Aortenbogens*
Flow Aa. uterinae	Einmündung der Lungenvenen in den linken Vorhof*
3. Biometrische Daten	***5. Organstatus***
Biparietaler Durchmesser des Kopfes	Kopf (Seitenventrikel, Gesicht)*
Frontookzipitaler Durchmesser des Kopfes	Hals
Kopfumfang	Nackentransparenz**
Cerebellum	Nasenbein**
Thoraxumfang	Wirbelsäule*
Abdomenumfang	Thorax
Femur	Abdomen (Magen, Nieren, Blase)
Tibia	Nabel
Humerus	Nabelschnur
Ulna	Extremitäten
Scheitelsteißlänge**	

Tabelle 6: Untersuchungsablauf
* wurde bei einem Ultraschall in der 10+0 SSW - 13+6 SSW in der Regel nicht erfasst
** wurde bei einem Ultraschall nach der 14+0 SSW in der Regel nicht erfasst

3.2.3.2. Invasive Diagnostik

In Abhängigkeit von der Anamnese, zuvor gesammelten Ultraschallergebnissen oder vom Überweisungsgrund wurde bei bestimmten Patientinnen eine invasive Diagnostik durchgeführt. Hierzu zählten hauptsächlich die Amniozentese, die Chorionzottenbiopsie und die Fetalblutanalyse, in seltenen Fällen auch die Punktion von fetalen Körperhöhlen (fetale Harnblase, Ascites, Hydrothorax). Nach ausführlicher Aufklärung über die jeweiligen diagnostischen Möglichkeiten und Risiken wurde bei den Patientinnen, nach einer gegebenen Bedenkzeit, unter Ultraschallkontrolle und dem jeweiligen Verfahren entsprechend unter sterilen Bedingungen eine entsprechende Probe vom Untersucher entnommen. Die Proben wurden hauptsächlich in dem der Praxis angegliederten humangenetischen Labor untersucht und ausgewertet. Für komplexere Fragestellung wurden hierfür auch externe Laboratorien in Anspruch genommen.

NIPT wurden zum Untersuchungszeitpunkt auf Grund der bis dahin ungenügenden wissenschaftlichen Belege und auf Grund der ungenügenden Aussagekraft, unter anderem bezüglich autosomal-rezessiv vererbter Anomalien, im untersuchten Kollektiv nicht durchgeführt.

3.3. Rückmeldungen

Nach jeder Untersuchung wurde den Patientinnen ein Formular mit der Bitte um Rücksendung ausgehändigt (Abbildung 5). Dieses sollte entweder nach dem vorzeitigen Ende der Schwangerschaft (Abruptio, Abort, Totgeburt) oder frühestens nach der zweiten kinderärztlichen Untersuchung (U2) am 3.-10. Tag postnatal zurückgeschickt werden.

Informationen zum Schwangerschaftsausgang lagen uns bei insgesamt 31.709 der 35.391 Feten vor (89,6%). Davon 31.141 von 34.716 Feten (89,7%) nicht-konsanguiner Eltern und bei 568 von 675 Feten (84,1%) konsanguiner Eltern. 15.921 Rückmeldungen erhielten wir direkt von den Patientinnen durch das ausgehändigte Formular. Zu 15.788 Feten erhielten wir die Informationen zum Schwangerschaftsausgang meist durch aktiven telefonischen Kontakt der Ultraschallpraxis entweder mit den Patientinnen direkt oder den behandelnden Ärzten und Krankenhäusern [100], sofern die Patientin einer solchen Kontaktaufnahme im Vorhinein schriftlich zugestimmt hat (siehe Anhang Kapitel 6.3).

Ende der Schwangerschaft am:_____ Männlich ☐ Weiblich ☐

Kind gesund: ja – nein Kindsgewicht:_____ Kindslage:_____

Geburtsort/Krankenhaus:_____Entbindungsart:_____

Besonderheiten in der Schwangerschaft_____

Diabetes: ja – nein vorzeitige Plazentalösung: ja – nein

Schwangerschaftsvergiftung („Präeklampsie“): ja – nein HELLP: ja – nein

Besonderheiten der Geburt:_____

Besonderheiten beim Kind:_____

Abbildung 5: Aufbau Rücksendeformular

3.4. Datenerfassung, Klassifikation und Auswertung

3.4.1. Datenerfassung

Sowohl die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen als auch die Informationen aus den Rückmeldungen der Patientinnen wurden im elektronischen Datenverarbeitungsprogramm dBASE IV gespeichert. Das Ordnen der Daten in Hinblick auf bestimmte Fragestellungen erfolgte mittels Microsoft® Excel 2010 für Windows®.

3.4.2. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SAS® 9.2 benutzt. Ein Großteil der Statistik ist in absoluten Zahlen oder in Angaben in Prozent dargestellt. Bei Zahlen mit Maßeinheit wurde Durchschnitt, Median, Standardabweichung (SD) und Breite ermittelt [100].

Das mütterliche Alter wurde mittels unabhängigem Student´s t-Test für unterschiedliche Stichprobengrößen analysiert. Verlauf und kongenitale Anomalien wurden einem Chi-Quadrat-Test unterzogen. Dabei gilt $p < 0,05$ als signifikant, $p < 0,01$ als hochsignifikant und $p < 0,001$ als höchstsignifikant.

Um den gesuchten Einfluss von Konsanguinität auf das Auftreten von Major Anomalies zu berechnen wurden mögliche Variablen (mütterliches Alter, Herkunft, Schwangerschaftsanzahl) mittels multivariabler Poisson-Regression rechnerisch miteinbezogen. Einheit dieser Analyse war die „Schwangerschaft.“ Bei möglichen Mehrlingsschwangerschaften wurde der Fetus mit dem medizinisch schlechtestem Outcome in die Analyse miteinbezogen [100].

Als weitere Sensitivitäts-Analyse wurden mögliche fehlende Informationen über den Schwangerschaftsausgang mittels wiederholender Poisson-Regression unter Verwendung multipler Imputation analysiert (SAS® Prozeduren PROC MI und PROC MIANALYZE). Dies wurde unter der Annahme durchgeführt, dass Konsanguinität, Herkunft, mütterliches Alter und Schwangerschaftsanzahl (erste Schwangerschaft ja/nein) die fehlenden Informationen erklären („missing at random“ MAR) [100, 105, 106].

Einen Teil der o.g. statistischen Analyse wurde auf Grund der Komplexität und im Rahmen der Publikation [100] durch Dr. rer. nat. Thomas Keller (Leipzig) auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität geprüft.

3.4.3. Einteilung und Klassifikation „Major Anomaly“

Die Feten wurden in Abhängigkeit der Schwere von pathologischen Befunden aus den Ultraschallergebnissen und den Rückmeldungen der Mütter in die Gruppen „Major Anomaly“ und „Minor Anomaly“ eingeteilt. Als eine „Minor Anomaly“ wurde eine Abweichung von der Norm definiert, die keine erhöhte Morbidität verursacht, wie z.B. die Polydaktylie. Eine „Major Anomaly“ wurde als eine Fehlbildung definiert, die intrauterin und/oder postpartal ohne therapeutisches Eingreifen zum Tod oder zumindest zu einer schweren Behinderung des Kindes führt und während der zweiten Kinderärztlichen Untersuchung am 3.-10. Tag postnatal erkennbar ist [83, 90, 100].

Um zu überprüfen, ob eine Assoziation zwischen einer „Major Anomaly“ und Konsanguinität besteht, wurden die Daten in Abhängigkeit der Fehlbildung und des Erbgangs in drei Kategorien eingeteilt [100]:

I. Assoziation - Sehr Wahrscheinlich

Die Krankheit/Fehlbildung hat einen gut beschriebenen autosomal-rezessiven Erbgang und/oder es gab bereits Krankheiten/Fehlbildungen bei Feten in vorhergegangenen Schwangerschaften der Patientin oder bei direkten Verwandten, die einen möglichen aber noch nicht bewiesenen autosomal-rezessiven Erbgang haben. Bsp.: Meckel-Gruber-Syndrom

II. Assoziation - Möglich

Die Krankheit/Fehlbildung kommt bei autosomal-rezessiv-vererbten Krankheiten vor, der genaue Erbgang ist aber unklar und es ist kein Wiederholungsfall bei der Patientin bekannt. Bsp.: Heterotaxie-Syndrom

III. Assoziation - Unwahrscheinlich

Die Krankheit/Fehlbildung hat keinen bekannten autosomal-rezessiven Erbgang oder es handelt sich um eine strukturelle oder numerische Chromosomenaberration. Bsp.: Down-Syndrom (Trisomie 21)

4. Ergebnisse

4.1. Herkunft

Daten zur Herkunft und zum mütterlichen Alter lagen uns in der Gruppe der Feten mit konsanguinen Eltern in allen 675 Fällen (100%) vor, in der Gruppe der nicht-konsanguinen Feten in 34.526 Fällen (99,5%). Der Hauptanteil an Frauen in nicht-konsanguiner Partnerschaft war europäischer Herkunft (89,9%) (Abbildung 6). Frauen in konsanguiner Partnerschaft lebend kamen hauptsächlich aus der Türkei (61,5%) und aus Ländern des östlichen (insb. Libanon) und nordafrikanischen Mittelmeerraumes (33,6%). Weitere und absolute Zahlen sind Tabelle 1a zu entnehmen [100].

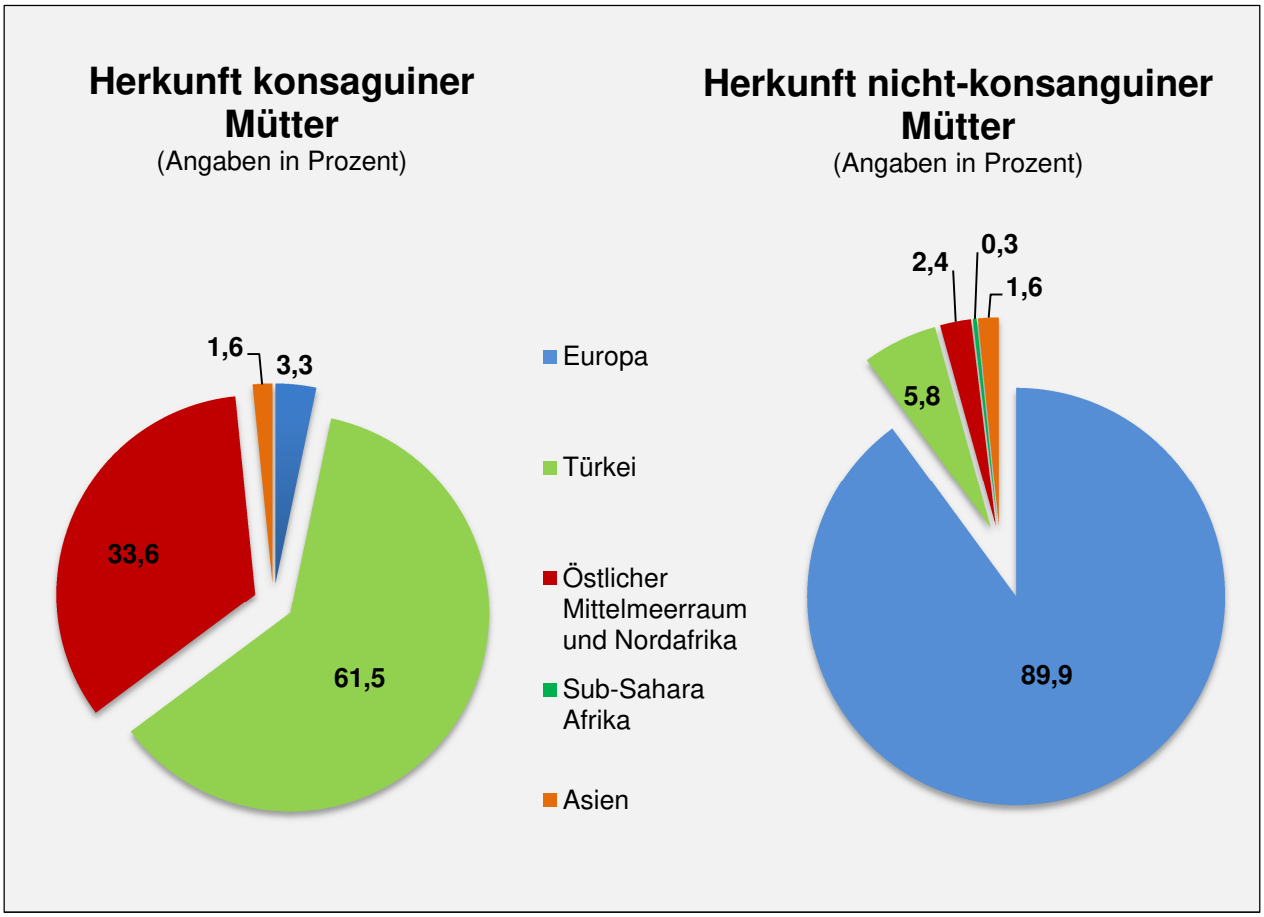

Abbildung 6: Herkunft konsanguiner und nicht-konsanguiner Mütter in Prozent [100]

4.2. Alter

Frauen in einer konsanguinen Partnerschaft waren im Vergleich zu Frauen in nicht-konsanguinen Partnerschaften höchstsignifikant jünger (Abbildung 7; t-Test, $p < 0{,}0001$). Das Durchschnittsalter in der Gruppe der konsanguinen Mütter lag bei 28,0 Jahren (SD ± 5,6 Jahre; Min.: 16 Jahre; Max.: 44 Jahre). Das Durchschnittsalter der nicht-konsanguinen Mütter lag mit 31,6 Jahren (SD ± 5,3 Jahre; Min.: 15 Jahre; Max.: 50 Jahre) 3,6 Lebensjahre darüber [100].

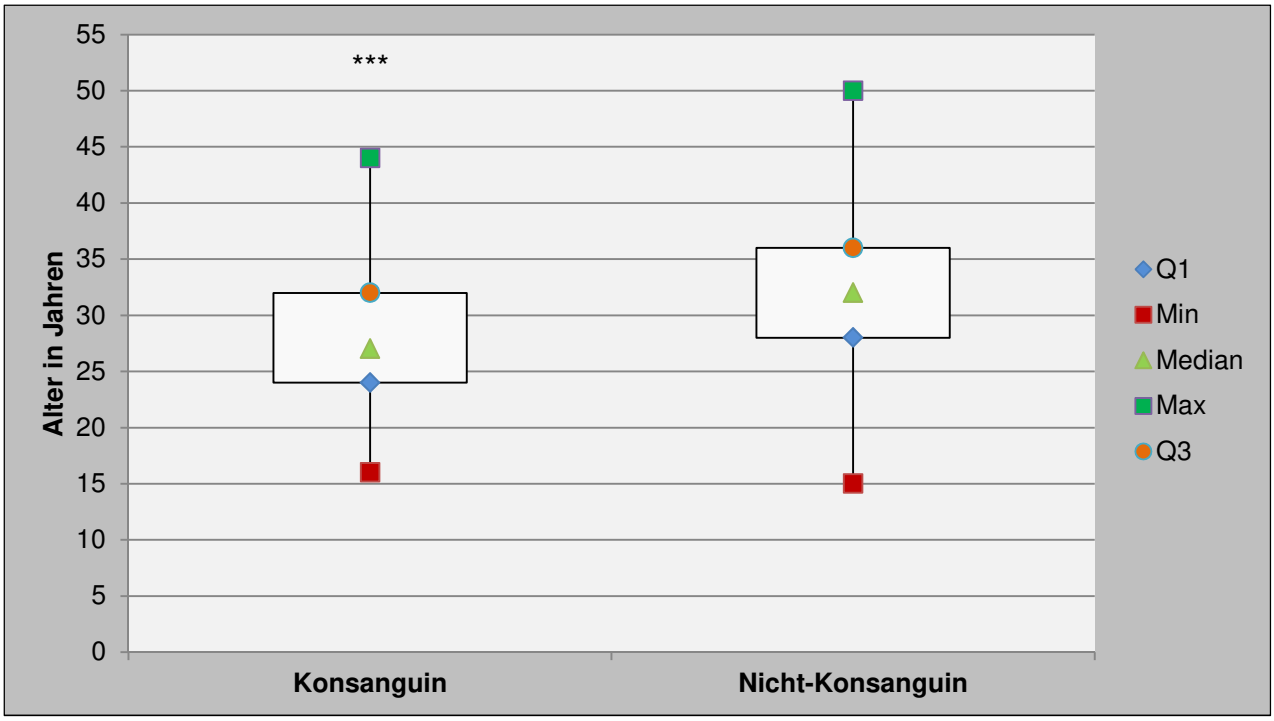

Abbildung 7: Mütterliches Alter - Konsanguin vs. Nicht-Konsanguin

Bezogen auf die ethnische Herkunft der Mütter ist das jeweilige Alter in der Tabelle 7 dargestellt:

Herkunft	Mütterliches Alter, SD und Messbreite (in Jahren)
Europa	31,9 ; SD ± 5,2 ; 15 – 50 Jahre
Türkei	28,9 ; SD ± 5,6 ; 15 – 47 Jahre
Östliches Mittelmeer	29,5 ; SD ± 6,4 ; 16 – 44 Jahre
Afrika	29,9 ; SD ± 5,2 ; 18 – 41 Jahre
Asien	31,6 ; SD ± 5,2 ; 15 – 47 Jahre

Tabelle 7: Mütterliches Alter in Jahren nach ethnischer Herkunft

4.3. Invasive Diagnostik

Eine invasive Diagnostik wurde in insgesamt 4.110 (11,6%) der 35.391 Fälle in der Praxis durchgeführt. Hier nicht miterfasst sind evtl. extern durchgeführte invasive Prozeduren.

In der Gruppe der Konsanguinen, sowohl gesamt als auch mit einer Major Anomaly, wurde eine invasive Diagnostik seltener in Anspruch genommen als in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen. Unter allen Konsanguinen betrug der Anteil der Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik 7%, während er bei allen Nicht-Konsanguinen bei 11,7% lag [100]. Patientinnen mit einer Major Anomaly ließen in beiden Gruppen mehr als doppelt so häufig eine invasive Diagnostik durchführen (konsanguin 14,5%; nicht-konsanguin 30,7%) [100]. In drei Fällen aus der Gruppe der Konsanguinen mit einer Major Anomaly (Tabelle 9, Fälle 5, 22 und 23) war eine invasive Diagnostik indiziert, wurde aber von den Patientinnen abgelehnt [100].

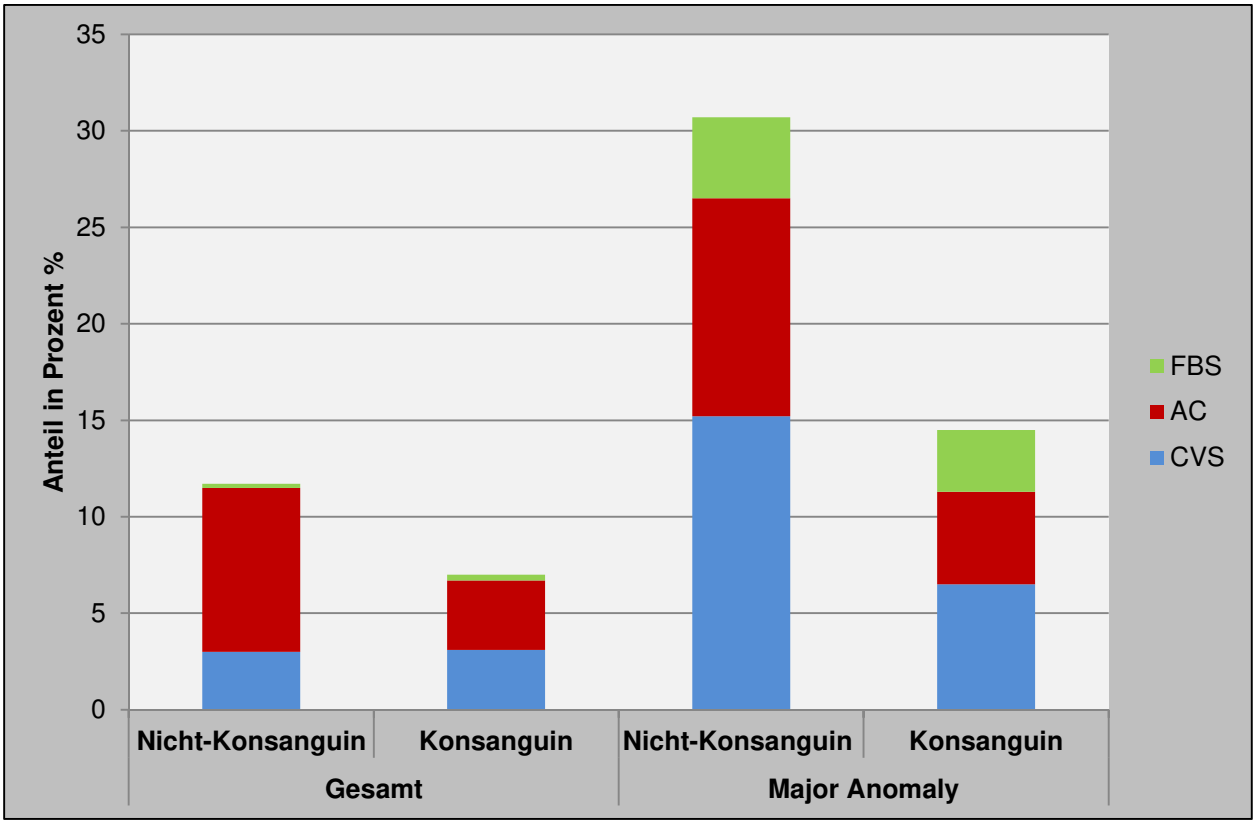

Abbildung 8: Durchführung invasiver Diagnostik im Vergleich von Fällen aus konsanguinen und nicht-konsanguinen Partnerschaften

4.4. Fehlbildungsfrequenzen

Von den 675 Feten aus konsanguinen Partnerschaften waren in 307 (45,5%) Fällen die Partner Cousin und Cousine 1. Grades. In 368 (54,5%) Fällen lag der Verwandtschaftsgrad darunter. Die Rückmeldung zum Schwangerschaftsausgang aus den Partnerschaften von Cousins und Cousinen 1. Grades erhielten wir in 275 (89,6%) Fällen, zum Schwangerschaftsausgang aus Partnerschaften mit einem geringeren Verwandtschaftsgrad in 293 (79,6%) Fällen [100].

Major Anomalies traten in dieser Gruppe bei 62 von den 568 bekannten Fällen auf (10,9%), in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen bei 893 von 31.141 bekannten Fällen (2,9%). 29 der 62 Fälle mit Major Anomalies aus der Gruppe der Konsanguinen sind aufgeführt, weil es in einer der vorhergegangenen Schwangerschaften der Patientin eine identische Fehlbildung bei einem Fetus gab (Tabelle 9).

In der Gruppe der nicht-konsanguinen Beziehungen traten insgesamt 22 Major Anomalies mit einem autosomal-rezessiven Erbgang auf, von denen zehn eine solche Wiederholung zeigten (Tabelle 2a) [100].

Ohne Betrachtung der Fälle mit Major Anomalies in vorhergegangenen Schwangerschaften beträgt die Fallanzahl der Fehlbildungen bei den nicht-konsanguinen Feten und Neugeborenen 883 von 31.131 (2,8%) und bei den konsanguinen Feten und Neugeborenen 33 von 539 (6,1%), davon 22/259 (8,5%) aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades (F=0,0625) und 11/280 (3,9%) aus Partnerschaften mit geringerem Verwandtschaftsgrad (F<0,0625) [100].

In der Gruppe der Konsanguinen traten außerdem häufiger komplexe anatomische Fehlbildungen auf (3,7%) als in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen (1,5%) (Tabelle 8) [100].

Andersherum traten in der der Gruppe der Konsanguinen weniger Chromosomenaberrationen auf als in der Gruppe der Nicht–Konsanguinen. Hier lag der Anteil bei 1,2%, unter anderem mit 177 Fällen einer Trisomie 21, 56 Fällen einer Trisomie 18 und 29 Fällen einer Trisomie 13. In der Gruppe der Konsanguinen lag der Anteil bei 0,7% mit nur einem Fall von Trisomie 21 und keinem Fall von Trisomie 18 oder Trisomie 13 [100].

Nähere Einzelheiten sind der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 8) zu entnehmen.

	Konsanguin	%	Nicht-Konsanguin	%	Alle	%
Gesamte Fälle	675	*100*	34.716	*100*	35.391	*100*
Rückmeldung vorhanden	568	*84,1*	31.141	*89,7*	31.709	*89,6*
Rückmeldung nicht vorhanden	107	*15,9*	3.575	*10,3*	3.682	*10,4*
Keine Fehlbildung	506		30.248		30.754	
Alle kongenitalen Fehlbildungen	**62**	***10,9***	**893**	***2,9***	**955**	***3,0***
Gen-Defekte	37	*6,51*	40	*0,13*	77	*0,24*
Autosomal-rezessiv	37	*6,51*	22	*0,07*	59	*0,19*
Autosomal-dominant	0		15	*0,05*	15	*0,05*
X-rezessiv	0		3	*0,01*	3	*0,01*
Alle chromosomalen Aberrationen	4	*0,70*	367	*1,18*	371	*1,17*
Numerische Chromosomenabberation	2	*0,35*	322	*1,03*	324	*1,02*
Nicht-gonosomal	1	*0,18*	280	*0,90*	281	*0,89*
Gonosomal	1	*0,18*	42	*0,13*	43	*0,14*
Strukturelle Chromosomenabberation	1	*0,18*	23	*0,07*	24	*0,08*
Mosaik	1	*0,18*	22	*0,07*	23	*0,07*
Molekular-genetische Fehlbildungen	0		5	*0,02*	5	*0,02*
Anatomisch-komplexe Fehlbildungen	21	*3,70*	481	*1,54*	502	*1,58*

Tabelle 8: Fehlbildungsfrequenzen und -arten im Vergleich von Fällen aus konsanguinen und nicht-konsanguinen Partnerschaften [100]

4.5. Major Anomalies bei Konsanguinität

Auf die im Methodik-Teil (3.4.3) aufgeführte Weise wurden die 62 Fälle von Major Anomalies bei Feten aus konsanguinen Partnerschaften ihrer wahrscheinlichen Assoziation entsprechend in die Kategorien „sehr wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“ eingeteilt, die in den drei nachfolgenden Kapiteln detailliert aufgelistet sind.

4.5.1. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität sehr wahrscheinlich

Insgesamt 37 der 62 Fälle (Fall 1-37) mit einer Major Anomaly zeigten eine sehr wahrscheinliche Assoziation zu Konsanguinität, entweder, weil eine autosomal-rezessive Vererbung bei dem Krankheitsbild bekannt war oder, wie in den Fällen 1-16 und 22-34, bereits eine identische Major Anomaly in einer vorhergegangenen Schwangerschaft vorlag.

Die Feten der Fälle 1-21 stammten aus Partnerschaften von Cousins und Cousinen 1. Grades. In den Fällen 22-37 lag ein geringerer Verwandtschaftsgrad vor.

Die Einzelheiten zu den Fällen, Diagnosen und dem Verlauf sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
1	Arthrogryposis multiplex congenita	AR/Wdh.	2	US 32. SSW	●	NND 6. Wo.
2	Arthrogryposis multiplex congenita	AR/Wdh.	3	US 29. SSW	●	NND 3. Tag
3	Hydrops unklarer Herkunft	Wdh.	2	US 13. SSW	●	Abort 19.SSW
4	Hydrops unklarer Herkunft	Wdh.	2	US 28. SSW	●	IUFT 30.SSW
5	Mitochondriopathie	AR/Wdh.	2	Invasive Dia-gnostik abgelehnt	●	NND 11. Mo.
6	Glykogenose Typ II (Morbus Pompe)	AR/Wdh.	2	US 21. SSW	●	Entb.

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
7	Meckel-Gruber-Syndrom	AR	2	US 22. SSW	●	Abort 22. Wo.
8	Multizystische Nierenerkrankung	AR/Wdh.	2	US 21. SSW	●	NND 1. Tag
9	Multiples Pterygium-Syndrom	Wdh.	2	FBS + US 31. SSW	●	IUFT 33. SSW
10	Multizystische Nierenerkrankung	AR/Wdh.	2	US 23. SSW	●	Abort 23. SSW
11	β-Thalassämie	AR/Wdh.	2	CVS 13. SSW	●	Abort 17. SSW
12	Galaktosämie	AR/Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Abort 15. SSW
13	Osteopetrose	AR/Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Abort 13. SSW
14	Fanconi-Anämie	AR/Wdh.	2	CVS 13. SSW	●	Abort 15. SSW
15	Micro-Syndrom	AR/Wdh.	6	CVS 15. SSW	●	Abort 16. SSW
16	Mucopoly-saccharidose	AR	2+fF	AC 16. SSW	●	Abort 22. SSW
17	Surfactantmangel	AR	1	Postnatal	●	NND 2. Wo.
18	Citrullinämie	AR	1	Postnatal	●	Entb.
19	Meckel-Gruber-Syndrom	AR	1	US 12. SSW	●	Abort 13. SSW
20	Pierre-Robin-Syndrom	AR	1	US 21. SSW	●	Entb.

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
21	Arthrogryposis, renale tubuläre Dys-funktion, Cholestase (ARC)-Syndrom	AR	1	Postnatal	●	NND 3. Wo.
22	Glykogenose Typ II (Morbus Pompe)	AR/Wdh.	2	Invasive Dia-gnostik abgelehnt	●	NND 7. Mo.
23	Glykogenose Typ IV (Morbus Anderson)	AR/Wdh.	2	Invasive Dia-gnostik abgelehnt	●	NND 14. Wo.
24	SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann)	AR/Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Abort 17. SSW
25	SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann)	AR/Wdh.	3	CVS 12. SSW	●	Abort 14. SSW
26	SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann)	AR/Wdh.	3	CVS 20. SSW	●	Abort 23. SSW
27	Adams-Oliver-Syndrom	Wdh.	2	US 22. SSW	●	Abort 23. SSW
28	Adams-Oliver-Syndrom	Wdh.	3	US 13. SSW	●	Abort 14. SSW
29	Unbekanntes Syndrom mit massiver mentaler Retardierung	AR/Wdh.	2	Postnatal	●	Entb.
30	Cockayne-Syndrom	AR/Wdh.	2	CVS 11. SSW	●	Abort 19. SSW
31	Microzephalie	Wdh.	2	US 37. SSW	●	Abort 37. SSW
32	Zerebro-okulo-fazio-skelettales Syndrom	AR/Wdh.	2	US 31. SSW	●	Abort 31. SSW

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
33	Unbekanntes Syndrom mit Gaumenspalte & Skelett-Dysplasie	AR/Wdh.	2	US 16. SSW	●	Abort 16. SSW
34	Unbekannte Skelett-Dysplasie	AR/Wdh.	2	US 26. SSW	●	Entb.
35	Glykogenose Typ IV (Morbus Anderson)	AR/Wdh.	1	Postnatal	●	NND 10. Wo.
36	Meckel-Gruber-Syndrom	AR	1	US 12. SSW	●	Abort 14. SSW
37	Microzephalie	Wdh.	1+fF	US 21. SSW	●	Entb.

Tabelle 9: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität sehr wahrscheinlich

Cousin/Cousine 1. Grades mit Major Anomaly in der Schwangerschafts-Anamnese
Cousin/Cousine 1. Grades ohne Major Anomaly in der Schwangerschafts-Anamnese
Cousin/Cousine <1. Grades mit Major Anomaly in der Schwangerschafts-Anamnese
Cousin/Cousine <1. Grades ohne Major Anomaly in der Schwangerschafts-Anamnese
●/● Major Anomaly im Ultraschall sichtbar; ●=ja; ●=nein

4.5.2. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität möglich

19 der 62 Fälle (Fall 38-56) mit einer Major Anomaly zeigten eine mögliche Assoziation zu Konsanguinität, entweder, weil ein autosomal-rezessiver Erbgang nicht sicher vorlag bzw. dieser nicht ausgeschlossen werden konnte oder es sich nicht um eine numerische Chromosomenaberration handelte. Die Feten der Fälle 38-48 stammten aus Partnerschaften von Cousins und Cousinen 1. Grades. In den Fällen 49-56 lag ein geringerer Verwandtschaftsgrad vor.

Die Einzelheiten zu den Fällen, Diagnosen und dem Verlauf sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Nr.	Diagnose	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
38	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 23. SSW + CVS + FBS	●	IUFT 30. SSW
39	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 11. SSW + CVS	●	Abort 14. SSW
40	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 19. SSW	●	Abort 22. SSW
41	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 20. SSW	●	IUFT 28. SSW
42	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 23. SSW	●	IUFT 23. SSW
43	Hydrops unklarer Herkunft	1	US 16. SSW	●	IUFT 16. SSW
44	Hydrops, angeborener Herzfehler	1	US 19. SSW	●	Abort 20. SSW
45	Heterotaxie-Syndrom	1	US 22. SSW	●	Abort 22. SSW
46	Angeborener Herzfehler (Taussig-Bing-Komplex)	1	US 22. SSW	●	Abort 23. SSW
47	Komplexes Syndrom (Herz, ZNS); Vorherige SS: Hydrozephalus	1 + 1	US 20. SSW + AC	●	Abort 23. SSW

Nr.	Diagnose	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
48	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	1	US 21. SSW + AC	●	Entb.
49	Unklares Syndrom mit Hydrothorax	1	US 14. SSW + CVS	●	Entb.
50	Unklares Syndrom, Herzfehler, Singuläre A. umbilicalis, Stigmata	1	US 22. SSW	●	Abort 22. SSW
51	Komplexe ZNS-Anomalie	1	US 24. SSW	●	Entb.
52	Angeborener Herzfehler + AV-Septum-Defekt	1	US 22. SSW	●	Entb.
53	Komplexe urogenitale Anomalie	1	US 21. SSW	●	Entb.
54	Heterotaxie-Syndrom	1	US 22. SSW	●	Entb.
55	Angeborener Herzfehler (fünf Aborte in Anamnese)	1(+5)	US 22. SSW	●	NND 1. Tag
56	Hydrozephalus (vorherige SS: unklares Syndrom, † 1.Jahr)	1+1	US 16. SSW + AC	●	Abort 17. SSW

Tabelle 10: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität möglich

Cousin/Cousine 1. Grades

Cousin/Cousine <1. Grades

●/● Major Anomaly im Ultraschall sichtbar; ●=ja; ●=nein

4.5.3. Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität unwahrscheinlich

Sechs der 62 Fälle (Fall 57-62) mit einer Major Anomaly zeigten eine unwahrscheinliche Assoziation zu Konsanguinität, entweder, weil kein autosomal-rezessiver Erbgang bei der Krankheit/Fehlbildung bekannt war oder es sich um eine numerische Chromosomenaberration handelte. Alle diese Fälle stammten aus Partnerschaften von Cousins und Cousinen 1. Grades.

Die Einzelheiten zu den Fällen, Diagnosen und dem Verlauf sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Nr.	Diagnose	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
57	Klinefelter-Syndrom (keine klin. Symptome)	1	US 17. SSW + AC	●	Entb.
58	Paternale balancierte Translokation (XXY)	1	US 13. SSW + CVS	●	Abort 14. SSW
59	Bilaterale Renale Agenesie	1	US 21. SSW	●	Abort 22. SSW
60	Down-Syndrom (47,XY+21)	1	US 13. SSW + CVS	●	Abort 18. SSW
61	Adaktylie (Dig. 2-4 rechte Hand)	1	US 21. SSW	●	Entb.
62	Ebstein-Anomalie / Chromosomen-Anomalie (Mosaik 46,XY/47,XY+6)	1	US 21. SSW + CVS + FBS	●	Entb.

Tabelle 11: Fälle Assoziation Major Anomaly/Konsanguinität unwahrscheinlich

Cousin/Cousine 1. Grades

●/● Major Anomaly im Ultraschall sichtbar; ●=ja; ●=nein

4.6. Verlauf

Von den 62 Schwangerschaften mit einem Fetus mit einer Major Anomaly in der Gruppe der Konsanguinen endeten 31 (50%) mit einem Schwangerschaftsabbruch. In der Gruppe der Nicht-Konsanguinen wurde in insgesamt 60,9% der Fälle die Schwangerschaft vorzeitig beendet (Tabelle 12).

Das postnatale Überleben der Feten mit Major Anomalies von mehr als einer Woche war mit 35,5% in der Gruppe der Konsanguinen ähnlich wie in allen Fällen mit einer Major Anomaly (32,2%). Allerdings verstarben in der Gruppe der Konsanguinen sechs weitere Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres.

	Konsanguin	Nicht-Konsanguin	Alle
Fallanzahl Major Anomalies	62	893	955
Intrauteriner Fruchttod (IUFT)	6 (9.7%)	44 (4.9%) **	50 (5.2%)
Abort	31 (50.0%)	544 (60.9%)	575 (60.2%)
Entbunden	25 (40.3%)	305 (34.2%)	330 (34.6%)
NND innerhalb der 1. Woche	3 (4.8%)	20 (2.2%)	23 (2.4%)
Postnatales Überleben über 1. Woche	22 * (35.5%)	285 (31.9%)	307 (32.2%)

Tabelle 12: Verlauf (IUFT/Abort/Entbunden) im Vergleich von Fällen mit Major Anomalies aus konsanguinen und nicht-konsanguinen Partnerschaften
*in sechs Fällen (Fall Nr. 1, 5, 17, 22, 23 und 35) starben die Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres aber nach der ersten Lebenswoche
** Chi^2-Test, p=0,12

5. Diskussion

5.1. Statistische Methoden und Berücksichtigung Einfluss nehmender Faktoren

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der ein einzelner Untersucher über einen Zeitraum von 20 Jahren Daten von 35.391 Feten ab der 10. SSW sammelte. Damit ist sie die erste publizierte Studie, die das Auftreten von Major Anomalies unter Berücksichtigung der konsanguinen Abstammung und, neben Einbeziehung von peri- und unmittelbar postnatalen Daten, auch den pränatalen Status in dieser zahlenmäßigen Größenordnung untersucht [100].

Die Menge der Daten und die Länge des Beobachtungszeitraums lassen aber auch Spielraum für Messfehler zu. Daher wurden die Daten einer multivariablen Analyse unterzogen, um mögliche Einflüsse auf das Auftreten von Major Anomalies in der Gruppe der Feten aus konsanguinen Partnerschaften zu untersuchen. Dabei wurde neben dem Alter und der Ethnie auch der Einfluss, ob eine Frau bereits in der ersten Schwangerschaft pränataldiagnostisch untersucht wurde, geprüft. Bezogen auf diesen Einfluss (erste Schwangerschaft: ja/nein) betrug das Verhältnis 1,03 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,90-1,19 und p=0,62, weshalb dieser Einfluss als vernachlässigbar zu betrachten ist (Tabelle 2a) [100].

Da außerdem die Feedback-Rate in der Gruppe der Konsanguinen geringer war und gegenüber der Gruppe der Nicht-Konsanguinen weniger Rückmeldungen und damit weniger Informationen über den Schwangerschaftsausgang vorlagen (84,1% vs. 89,6%), wurde untersucht, ob auch dies einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Daher wurde mittels multipler Imputation untersucht, ob die Rate fehlender Informationen durch die in der der Studie gesammelte Informationen über Konsanguinität, Alter, Ethnie und Schwangerschaftsanzahl erklärt werden kann [100, 105, 106]. Die Analyse zeigte, dass, obwohl alle Variablen Einfluss auf die Rate fehlender Informationen haben können, das Gesamtergebnis in etwa identisch bleibt (Multiple Imputation: Ratio konsanguin ja/nein=3,00; 95%-Konfidenzintervall: 2,15-4,19; p<0,0001; **vs.** Vorhandene Informationen zum Schwangerschaftsausgang: Ratio konsanguin ja/nein=3,00; 95%-Konfidenzintervall: 2,17-4,14; p<0,0001) (Tabelle 3a) [100].

Diese Analyse zeigte dadurch aber auch auf, dass das Verhältnis von Major Anomalies in den Gruppen Konsanguine (10,9%) vs. Nicht-Konsanguine (2,9%) nicht allein auf dem Faktor Konsanguinität für sich beruht, sondern Konsanguinität zusammen mit

anderen Faktoren für den hohen Anteil an Major Anomalies in der Gruppe der Feten aus konsanguinen Partnerschaften mitverantwortlich ist [100]. Hierzu gehörten unter anderem die Faktoren, ob in einer vorhergegangenen Schwangerschaft bereits eine Major Anomaly vorlag oder nicht und der Grad (Cousin/Cousine < 1. Grades) der konsanguinen Partnerschaft aus dem der Fetus entspringt. Ohne Betrachtung der Fälle mit Major Anomalies in vorhergegangenen Schwangerschaften beträgt die Fallanzahl der Fehlbildungen bei den Konsanguinen so nur 33 von 539 (6,1%). Betrachtet man dazu noch die Fallzahlen von Major Anomalies in Abhängigkeit vom Grad der konsanguinen Partnerschaft, so fällt auf, dass 22/259 (8,5%) Fälle aus Partnerschaften von Cousin und Cousinen 1. Grades und 11/280 (3,9%) Fälle aus Partnerschaften mit geringerem Verwandtschaftsgrad stammen und der Verwandtschaftsgrad somit einen wichtigen Einfluss auf die Frequenz von Major Anomalies in konsanguinen Schwangerschaften hat [100]. In der Gruppe der Feten aus nicht-konsanguinen Partnerschaften waren, wie in Tabelle 2a aufgeführt, 22 Fälle mit einer Major Anomaly, von denen zehn wegen einer in einer vorhergegangenen Schwangerschaft aufgetretenen Fehlbildung aufgeführt sind und man daher, in Anlehnung an das oben genannte und damit unter Ausschluss dieser Fälle, eine angeglichene Fallzahl von 883 von 31.131 (2,8%) in dieser Gruppe erhält [100].

Auch das signifikant jüngere Alter der Mütter in der Gruppe der Feten aus konsanguinen Partnerschaften hat Auswirkungen auf das altersabhängige Auftreten von Trisomien und damit auf das Gesamtauftreten von Major Anomalies in dieser Gruppe [100, 107]. In der Gruppe der Nicht-Konsanguinen traten insgesamt 262 Fälle an Trisomien auf, davon 177 Fälle von Trisomie 21, 56 Fälle von Trisomie 18 und 29 Fälle von Trisomie 13. Betrachtet man diese Häufigkeiten von Trisomien am Gesamtauftreten von Major Anomalies in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen, so erhält man eine Frequenz von 262/893 (29,3%). In der Gruppe der Feten aus konsanguinen Partnerschaften hatte nur ein Fetus eine Trisomie 21, und es trat keine Trisomie 18 oder Trisomie 13 auf [100].

Wenn man nun für die Berechnung des Auftretens einer Major Anomaly diese Faktoren berücksichtig und die Fallzahlen der jeweiligen Wiederholungsfälle und der Trisomien für beide Gruppen herausrechnet, so erhält man die angeglichene Prävalenz für eine Major Anomaly von 2,0% für die Gruppe der Nicht-Konsanguinen und 5,9% für die Gruppe der Konsanguinen (Tabelle 13) [100]. Unterteilt man die Gruppe der

Konsanguinen noch in Cousin 1. Grades und Partnerschaften mit einem geringeren Verwandtschaftsgrad, so erhält man eine Prävalenz für eine Major Anomaly von 8,1% für Feten aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades und 3,9% für Feten aus Partnerschaften mit geringerem Verwandtschaftsgrad [100].

Gruppe	Major Anomalies (n)	Wdh.-Fälle (n)	Trisomien (n)	Anzahl gesamt (n)	Angeglichene Frequenz
Nicht-Konsanguin	893	10	262	31.141	$\left(\frac{893-10-262}{31141-10-262}\right) \times 100 =$ **2,0%**
Konsanguin	62	29	1	568	$\left(\frac{62-29-1}{568-29-1}\right) \times 100 =$ **5,9%**
Cousin 1. Grades	38	16	1	275	$\left(\frac{38-16-1}{275-16-1}\right) \times 100 =$ **8,1%**
Cousin ≤ 1. Grades	24	13	0	293	$\left(\frac{24-13}{293-13}\right) \times 100 =$ **3,9%**

Tabelle 13: Angeglichene Fehlbildungsfrequenzen für Konsanguine (inkl. Subgruppen) und Nicht-Konsanguine unter Eliminierung der Fälle von Major Anomalies in vorausgegangenen Schwangerschaften (Wdh.-Fälle) und der Trisomien (Trisomie 13/18/21) [100].

Ins Verhältnis gesetzt bedeutet dies eine Prävalenzsteigerung von Major Anomalies für Feten aus konsanguinen Partnerschaften von 3,9%. Bezogen auf Feten aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades ergibt sich eine Prävalenzsteigerung von 6,1%, für Feten aus Partnerschaften mit geringerem Verwandtschaftsgrad eine Prävalenzsteigerung von 1,9% [100].

5.2. Pränatal erhobene Fehlbildungsfrequenzen im wissenschaftlichen Vergleich

Eine Metaanalyse von 17 Studien zur Erfassung der Prävalenz von kongenitalen Anomalien bei Feten aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades im Vergleich zu Nicht-Konsanguinen zeigte eine durchschnittliche Prävalenzsteigerung von 4,1% und einem Median von 3,3% bei den Nachkommen aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades [12].

Eine andere sehr aktuelle Studie, die sich mit der Assoziation von kongenitalen Anomalien und Konsanguinität auseinandersetzt, ist die bereits erwähnte Analyse der „Born in Bradford“-Studie [49]. Diese zeigte mit einer Prävalenzsteigerung von 3,7% bei den Nachkommen aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades ebenfalls geringere Zahlen (Prävalenz kongenitale Anomalie: Cousin/Cousine 1. Grades 6,1%; Cousin/Cousine ≤ 1. Grades 5,3%; Nicht-Konsanguin 2,4%), und das ohne Adjustierung der Ergebnisse durch Einbeziehung des Alters und der Fälle von Major Anomalies in vorherigen Schwangerschaften [49].

Ohne Betrachtung möglicher Einflussfaktoren wie u.a. dem mütterlichen Alter liegt in der hier präsentierten Studie die Prävalenz für kongenitale Anomalien bei Feten aus Partnerschaften von Cousin und Cousinen 1. Grades bei 13,8% ((38/275)x100), mit Betrachtung möglicher Einflussfaktoren bei 8,1% ((21/258)x100), was gegenüber den Nicht-Konsanguinen eine Prävalenzsteigerung von 10,9% bzw. 6,1% ergibt.

Die Daten der „Born ins Bradford“-Studie [49] entstanden, wie in den 17 Studien der Metaanalyse, ohne vollständiges Einbeziehen von in der Pränataldiagnostik gesammelten Daten, sondern hauptsächlich durch mit den Eltern durchgeführte Interviews [49]. In der hier vorliegenden Studie hingegen wurden die Daten vollständig durch pränatalen Ultraschall ergänzt [100]. Es ist daher zu hinterfragen, inwieweit die höhere Rate kongenitaler Anomalien von mindestens 2,0 % bei Nachkommen aus Partnerschaften von Cousin und Cousine 1. Grades, selbst unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren, gegenüber der Analyse der „Born in Bradford“-Studie und der Metaanalyse durch den Einsatz pränataler Medizin zu erklären ist.

Ein vorsichtiger Erklärungsansatz liegt vielleicht in der Betrachtung der generellen Inanspruchnahme pränataler Diagnostik und der damit fehlenden Vollständigkeit. Es wurde schon oft gezeigt, dass die Inanspruchnahme pränataler Diagnostik an sich als auch die Frequenz der ärztlichen Besuche von Faktoren wie niedriger Schulbildung, jungem mütterlichen Alter oder einer nicht-europäischen Herkunft abhängt und damit negativ korreliert [108–118].

Weiter ist es wichtig zu wissen, dass sowohl kongenitale Fehlbildungen als auch der Mindergebrauch medizinscher Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft zu häufigeren Fehl- und Totgeburten führen [119–124].

Dies alles zusammen sind Faktoren, die auch Mütter, bzw. deren Feten, aus konsanguinen Partnerschaften häufiger auf sich vereinen [6, 20, 32, 100]. Betrachtet

man als Beispiel die Datengewinnung der „Born in Bradford“-Studie, deren Daten auf Interviews basieren, so kann es gut passieren, dass eine Fehl- oder Totgeburt von der Mutter bewusst oder unbewusst nicht genannt wird oder, wie es in einigen Ländern in bis zu über 50% der Fälle sein kann, die Gründe für eine Fehl- oder Totgeburt ungeklärt bleiben [120, 125–127] und sie damit als mögliche kongenitale Anomalie einer Schwangerschaft in einem Interview unbenannt bleibt. Die Pränataldiagnostik in gut ausgebildeten Händen hingegen ist eine früh in der Schwangerschaft anwendbare und objektivierbare Methode zur Gewinnung und Reproduzierung von Daten, die wahrscheinlich, in Verbindung mit einer standardisierten und vollständigen Anamnese, lückenlosere Ergebnisse hinsichtlich dieses Themas erzielen kann und damit eine höhere Rate gegenüber bisherigen Studien erklärt.

5.3. Einordnung der Herkunft und des Schwangerschaftsverlaufs

Aufgrund des Studienstandortes (Berlin, Deutschland) war im Vergleich zum weltweiten Vorkommen und zu Ländern, in denen konsanguine Partnerschaften Anteile von 20-50% und sogar bis zu über 60 % einnehmen können [2, 17] der Anteil von Feten aus konsanguinen Partnerschaften mit 1,9% in dieser Studie gering [100]. In Anlehnung an diese weltweite Verteilung waren 96,7% der Feten aus konsanguinen Partnerschaften nicht-europäischer Herkunft und kamen hauptsächlich aus der Türkei (61,5%) oder aus Ländern des östlichen und nordafrikanische Mittelmeerraums (33,6%) [100]. Dass die türkische Abstammung den Großteil der nicht-europäischen Abstammung stellt, ist insofern nicht verwunderlich, da, bezogen auf alle Menschen mit Migrationshintergrund, die türkische Herkunft sowohl in Deutschland (17,9%) als auch insbesondere auf die Hauptstadt Berlin bezogen (25,4%) den Hauptanteil ausmacht [128].

Es ist daher davon auszugehen, dass, da die Türkei ein Land mit einer fast 100%igen islamischen Religionszugehörigkeit ist, ein Großteil der in dieser Studie erfassten Mütter und Väter mit konsanguinem Verhältnis ebenfalls dem Islam angehören [129]. Mit diesem Hintergrund ist es umso interessanter, dass die Prävalenz für einen gewollten Schwangerschaftsabbruch sowohl in der Gruppe der Konsanguinen (50,0%) als auch in der Gruppe der Nicht-Konsanguinen (60,9%) ein hohes Maß erreicht [100]. Entgegen dem weitverbreiteten Glauben sind Schwangerschaftsabbrüche innerhalb des muslimischen Glaubens nicht verboten, sie wurden allerdings erst 1990 im Zuge einer Fatwa (ein islamisches Rechtsurteil) durch den „Islamic Jurisprudence Council of the

Islamic World League“ unter bestimmten Bedingungen erlaubt [12]. Trotz dieser Erlaubnis glauben weiterhin viele Muslime an das religiöse Verbot eines „medizinisch-sozial“-induzierten Schwangerschaftsabbruchs, hierzulande nach § 218a Absatz 2 StGB [130, 131], und es steht fest, dass in vielen arabischen Ländern diese medizinische Möglichkeit bisher nicht verfügbar ist [12, 132]. Dies könnten mit Gründe sein, wieso es, trotz der hohen Prävalenz für einen Schwangerschaftsabbruch, in dieser Studienpopulation einen über 10%igen Prävalenzunterschied gegenüber Nicht-Konsanguinen gibt (50% vs. 60,9%).

Und obwohl es hier Prävalenzunterscheide gibt, war doch der Schwangerschaftsausgang bezüglich des neonatalen Überlebens sehr ähnlich (Tabelle 12). So überlebten 307/955 (32,2%) der Feten mit einer Major Anomaly aus der gesamten Studienpopulation die erste neonatale Woche, bei den Feten aus konsanguiner Partnerschaft 22/62 (35,5%) und bei Feten aus nicht-konsanguiner Partnerschaft 285/893 (31,9%) [100]. Diese Daten entsprechen primär nicht den Ergebnissen der in der Einleitung (Kapitel 2.3.3) vorgestellten Metaanalyse [12], die jedoch die allgemeine Säuglingssterblichkeit im ersten Lebensjahr bei Konsanguinen analysierte und einen erhöhte Sterblichkeit bei Säuglingen aus Beziehungen von Cousin und Cousine 1. Grades um 1,3% gegenüber Nicht-Konsanguinen nachwies. In der hier vorgestellten Studie wurde - mit Ausnahme von Feten mit Major Anomaly aus konsanguinen Beziehungen auf Grund ihrer intensiven Analyse - nur das Überleben der ersten neonatalen Woche erfasst und ausgewertet. Wir wissen in sechs Fällen der Kinder aus konsanguinen Beziehungen und mit einer Major Anomaly (Fall Nr. 1, 5, 17, 22, 23 und 35), dass sie nach der ersten Lebenswoche aber innerhalb des ersten Lebensjahres verstarben. Durch das Fehlen solcher Informationen aus der Gruppe der Kinder aus nicht-konsanguinen Beziehungen ist ein direkter interner Vergleich der postnatalen Sterblichkeitszahlen für das erste Lebensjahr und der anschließende Vergleich zur umfassenden Metaanalyse nicht vollends möglich. Aber sowohl in der Metaanalyse als auch in anderen Publikationen [1, 133] wird darauf hingewiesen, dass neben Konsanguinität an sich, weitere Faktoren, besonders sozioökonomische, einen großen Einfluss auf das postnatale Sterblichkeit haben. Solche Faktoren auf den Studienstandort bezogen, könnten in einem Industrieland wie Deutschland, mit einem im Vergleich hohen pro Kopf Einkommen und gut ausgestattetem Gesundheitssystem,

die nicht erhöhte neonatale Sterblichkeit in der Gruppe der Kinder aus konsanguinen gegenüber nicht-konsanguinen Beziehungen erklären.

5.4. Vergleich invasiver pränataler Diagnostik

Die Inanspruchnahme invasiver Diagnostik (CVS, AC, FBS) differierte zwischen der Gruppe der Konsanguinen und der Nicht-Konsanguinen sehr stark. Unter allen Konsanguinen betrug der Anteil der Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik 7%, während er bei allen Nicht-Konsanguinen bei 11,7% lag [100]. In der Gruppe mit einer Major Anomaly nahmen Eltern aus nicht-konsanguinen Partnerschaften eine invasive Diagnostik sogar mehr als doppelt so häufig (30,7%) in Anspruch als Eltern aus konsanguinen Partnerschaften (14,5%) [100]. Eine Aussage über die absolute Inanspruchnahme kann auf Grund möglicherweise extern durchgeführter invasiver Diagnostik nicht vollends getroffen werden. Das Verhältnis, bezogen auf die in beiden Gruppen im Studienzeitraum am Studienstandort durchgeführten Prozeduren, zeigt jedoch, dass Eltern in konsanguinen Beziehungen eine invasive Diagnostik seltener in Anspruch nehmen. Ein Grund dafür könnte in der Herkunft der Konsanguinen aus überwiegend islamisch geprägten Ländern und Regionen (Türkei, östliches Mittelmeer, Nordafrika) sein, da Moslems in Studien im Vergleich zu Menschen aus weniger islamisch-geprägten Ländern [134, 135] ebenfalls seltener eine invasive Diagnostik in Anspruch nehmen [136].

Grund für die geringere Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik durch die werdende Mutter ist laut einer Studie z.B. die in arabischen, und damit größtenteils islamischen, Ländern patriarchisch beherrschte Lebensweise und die Abneigung des Kindsvaters gegenüber einem Schwangerschaftsabbruch bei einer möglichweise diagnostizierten Fehlbildung [136]. Dass der Partner allgemein, ob in einer konsanguinen oder nicht-konsanguinen Partnerschaft, Einfluss auf diese Entscheidungsfindung hat, ist bereits bekannt [137]. Der Grund in einer islamischen Partnerschaft aber könnte auch hier u.a. der vom Kindsvater gelebte Glaube an ein religiöses Verbot eines medizinisch induzierten Schwangerschaftsabbruches sein [130, 131].

In Entwicklungsländern wird eine invasive Diagnostik oft auch ohne ausführliche Aufklärung durchgeführt, so dass Informationen zwischen Arzt und Patient bezüglich falsch-positiver oder falsch-negativer Ergebnisse, im Hinblick der Risiken eines solchen Eingriffs oder auch hinsichtlich der Einstellung der werdenden Eltern gegenüber eines

Aborts bei einem möglicherweise „schlechten“ Ergebnisses, nicht ausreichend kommuniziert werden [12, 138].

Der Unterschied in der Inanspruchnahme invasiver Diagnostik der beiden Gruppen in der vorliegenden Studie spiegelt jedoch eher das Gegenteil wieder, nämlich dass ein Informationsfluss, entweder durch Recherche der Patientin selbst oder durch die behandelnden Ärzte, stattgefunden haben muss, erst recht da drei Patientinnen in konsanguiner Partnerschaft und mit einer Major Anomaly eine invasive Diagnostik klar abgelehnt haben.

Die genauen Gründe für die Ablehnungen invasiver pränataler Diagnostik bleiben an dieser Stelle durch die vorliegende Studie nicht erfasst. Aber es steht außer Frage, dass die Inanspruchnahme oder Nicht-Inanspruchnahme invasiver Diagnostik multifaktorieller Genese ist und kulturelle, soziale, religiöse und psychische Faktoren für diese Entscheidung eine Rolle spielen [139–142].

Es ist daher umso wichtiger, gerade bei Schwangeren in konsanguinen Beziehungen, aufgrund ihrer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Major Anomaly, eine ausführliche genetische Beratung, auch unter Einbezug des Partners, durchzuführen.

6. Anhang

6.1. Tabellenanhang

Herkunft	Konsanguin	Nicht-Konsanguin	Gesamt	Konsanguinität in Prozent
Europa	22 (3,3%)	31.042 (89,9%)	31.064 (88,3%)	0,07%
Türkei	415 (61,5%)	1.994 (5.8%)	2.409 (6,9%)	17,23%
Östliches Mittelmeer und Nordafrika	227 (33,6%)	817 (2,4)	1.044 (3,0%)	21,75%
Sub-Sahara Afrika	0	112 (0,3%)	112 (0,3%)	0%
Asien	11 (1,6%)	561 (1,6%)	572 (1,6%)	1,92%

Tabelle 1a: Konsanguinität und Herkunft von 35.201 Feten [100]

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
1	Mukoviszidose	AR/Wdh.	2	Nach der Geburt/ Invasive Diagnostik abgelehnt	●	Entbunden
2	Mukoviszidose	AR/ Wdh.	2	CVS 11. SSW	●	Abort 12. SSW
3	Mukoviszidose	AR/ Wdh.	2	CVS 13. SSW	●	Abort 14. SSW
4	Mukoviszidose	AR	1	Nach der Geburt	●	Entbunden
5	Meckel-Gruber-Syndrom	AR	1	US 19. SSW	●	Abort 19. SSW
6	Meckel-Gruber-Syndrom	AR	1	US 28. SSW	●	Abort 29. SSW
7	Thalassaemia major	AR/ Wdh.	2	CVS 16. SSW	●	Abort 19. SSW

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
8	Thalassaemia major; beide Elternteile mit Thalassaemia minor	AR	1	CVS 16. SSW	●	Abort 19. SSW
9	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung	AR	1	US 22. SSW	●	NND 1. Tag
10	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung	AR	1	US 23. SSW	●	Entbunden 35. SSW, NND 1. Wo.
11	Mukopolysaccharidose Typ III	AR/ Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Abort 19. SSW
12	Hydrops unklarer Genes	AR/ Wdh.	2	US 13. SSW	●	Abort 14. SSW
13	Hyperketotische Glycinämie	AR/ Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Entbunden NND 1. SSW
14	SMA	AR/ Wdh.	2	CVS 12. SSW	●	Abort 19. SSW
15	SMA Typ I Werdnig-Hoffmann	AR/ Wdh.	4	CVS 12. SSW	●	Abort 13. SSW
16	Niemann-Pick-Krankheit	AR/ Wdh.	2	CVS 11. SSW	●	Abort 15. SSW
17	Komplexe Skelettdysplasie	AR	1	US 21. SSW	●	Abort 22. SSW
18	Osteogenesis imperfecta	AR	1	US 23. SSW	●	Abort 23. SSW
19	Nager-Syndrom	AR	1	US 26. SSW	●	Abort 27. SSW
20	Ellis-van-Creveld-Syndrom	AR	1	US 22. SSW	●	Entbunden
21	Ichthyose	AR	1	Nach der Geburt	●	Entbunden

Nr.	Diagnose	Vererbung/ Wdh.	Fet-Nr.	Modus/Zeitpunkt der Diagnose	●/●	Verlauf
22	Citrullinämie	AR	1	Nach der Geburt	●	Entbunden NND 1. Wo.

Tabelle 2a: 22 Fälle mit AR Erbgang aus nicht-konsanguinen Partnerschaften
Zwei Fälle wurden aufgrund einer 25%igen Wahrscheinlichkeit von Thalassaemia major miteinbezogen. In 10 der 22 Fälle handelt es sich um Wiederholungsfälle, entweder wegen eines in einer vorherigen Schwangerschaft betroffenen Fetus (n=9) oder weil beide Elternteile Symptome einer Thalassaemia minor zeigen und damit sehr wahrscheinlich Träger der Mutation im β-Thalassämie-Gen sind (n=1) [100].
●/● Major Anomaly im Ultraschall sichtbar; ●=ja; ●=nein

		Analyse der Schwangerschaften mit Informationen über das Outcome				Sensitivitätsanalyse: Multiple Imputation von fehlende Daten			
Variable		Ratio	95% Konfidenzintervall		p	Ratio	95% Konfidenzintervall		p
Konsang.	ja	3.00	2.17	4.14	<0.0001	3.00	2.15	4.19	<0.0001
Alter	≤ 20LJ	1.54	1.05	2.27	0.028	1.63	1.11	2.38	0.012
	>20-25LJ	1.36	1.08	1.71	0.009	1.32	1.05	1.67	0.016
	>30-35LJ	1.07	0.89	1.28	0.486	1.05	0.88	1.25	0.617
	>35-40LJ	1.46	1.21	1.77	0.0001	1.45	1.19	1.76	0.0002
	>40LJ	2.95	2.26	3.84	<0.0001	2.89	2.20	3.80	<0.0001
Ethnie	2	1.41	1.10	1.80	0.006	1.41	1.10	1.80	0.007
	3	1.29	0.92	1.81	0.146	1.29	0.91	1.84	0.158
	5	1.46	0.92	2.30	0.104	1.42	0.90	2.23	0.127
1. SS	ja	1.03	0.90	1.18	0.623	1.02	0.90	1.17	0.724

Tabelle 3a: Ratio Major Anomalies Konsanguin vs. Nicht-Konsanguin berechnet aus einer multivariabler Poisson Regression (Analyseeinheit: Schwangerschaft) [100];
Auf der linken Seite: Analyse der Schwangerschaften mit bekanntem Schwangerschaftsoutcome (n=30.451 Schwangerschaften);
Auf der rechten Seite: Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation fehldender Daten; es wurden 33.966 von allen 34.256 Schwangerschaften in die Analyse einbezogen, kleine Gruppen (fehlende Ethnie und afrikanische Ethnie; n= 290) wurden aus technischen Gründen ausgeschlossen.
Jede Variable und Untergruppe wurde mit folgenden Kategorien ins Verhältnis gesetzt:
Konsang. (Konsanguin) **vs.** Nicht-Konsanguin
Alter **vs.** 25-30 LJ
Ethnie **vs.** Ethnie (Weiß)
1. SS **vs.** Nicht 1.SS

6.2. Anamnesebogen

Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin

Sehr geehrte Schwangere, DAVID DATUM
zur optimalen Gestaltung der vor Ihnen liegenden Untersuchung und der damit zusammenhängenden Beratung würden wir Sie bitten, uns einige wichtige Informationen zu geben. Diese Informationen sind sehr persönlich, aber aus unserer Sicht notwendige Voraussetzung dafür, daß wir uns bei dieser - ebenfalls sehr persönlichen - Untersuchung möglichst weitgehend auf Sie und Ihre individuelle Situation einstellen können.

Angaben zu Ihrer Person

Name _____ Vorname _____

Geburtsname _____ Geburtsdatum _____ Größe: _____ Gewicht jetzt: _____

Anschrift
PLZ, Wohnort _____ Straße, Hausnr. _____

Tel priv. _____ Tel. dienst: _____ Handy _____

Staatsangehörigkeit _____ Muttersprache _____ Religion _____

Ausbildung _____ derzeitige Berufstätigkeit _____

Betreuender Frauenarzt _____ Betreuender Hausarzt _____

e-Mail _____ Krankenkasse _____

Gab es in Ihrer Familie - Erbkrankheiten ? _____ - Thrombosen _____

"Schwangerschaftsvergiftung" ? _____ - anderes ? _____

Angaben zum Kindsvater (KV)

Alter ☐ Größe ☐ Beruf _____

Wichtige Erkrankungen des KV _____

Erbkrankheiten in der Familie des KV _____

Sind Sie mit dem Kindsvater blutsverwandt (z.B. Cousin/Cousine) ? ☐ ja ☐ nein

Fragen zu vorherigen Schwangerschaften: wieviele Schwangerschaften hatten Sie bisher (ohne diese)? ☐

Geburten: ☐ lebende Kinder: ☐ Fehlgeburten: ☐ Abbrüche: ☐ Eileiterschwangerschaften: ☐

Wieviele Schwangerschaften hatten Sie mit dem derzeitigen Partner (ohne die jetzige)?: ☐

Besonderheiten bei vorherigen Schwangerschaften:

sehr leichte Kinder: ☐ Frühgeburten (vor 33 Wochen): ☐ "Schwangerschaftsvergiftung": ☐

sonstige _____

Wichtige Erkrankungen bei bisherigen Kindern _____

Erbkrankheiten in Ihrer Familie _____

Zentrum für Pränataldiagnostik, Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin

Fragen zur jetzigen Schwangerschaft

DAVID _____ DATUM _____

Erster Tag der letzten Regelblutung _____ Abstand der Blutungen _____

Wann wurden Sie schwanger? _____

Entstand die Schwangerschaft durch Kinderwunschbehandlung ja ☐ nein ☐

welche Art von Kinderwunschbehandlung _____

Mit wie vielen Kindern sind Sie schwanger? Ich erwarte ein Kind ☐ Zwillinge ☐ Drillinge ☐ mehr ☐

Besonderheiten in dieser Schwangerschaft
(z.B. Blutungen, Erkrankungen) _____

Welche pränataldiagnostischen Untersuchungen und Maßnahmen wurden bei Ihnen in der jetzigen Schwangerschaft bereits vor der heutigen Untersuchung durchgeführt (Mehrfachnennungen möglich)

- ☐ Erster Ultraschall beim Frauenarzt
- ☐ Blutuntersuchungen zur Risikoabschätzung (1.Trim.Scr.)
- ☐ Nackentransparenzmessung im Ultraschall
- ☐ Dopplersonographie der Blutgefäße
- ☐ Chorionzottenbiopsie
- ☐ Amniocentese
- ☐ Fetalblutentnahme
- ☐ Feindiagnostik ("Organultraschall")
- ☐ Ultraschalluntersuchung des Herzens
- ☐ psychosoziale Beratung
- ☐ genetische Beratung
- ☐ keine
- ☐ ich weiß es nicht
- ☐ sonstige _____

Angaben zur derzeitigen Situation

Leiden Sie unter wichtigen Erkrankungen? wenn ja, welche ?

Akute Erkrankungen: _____

Chronische Erkrankungen: _____

Zweck der vorgesehenen Untersuchung: _____

Nehmen Sie Medikamente ein? wenn ja, welche? _____

Nehmen Sie Folsäure ein ? ☐ ja ☐ nein Falls ja: welches Präparat? _____ Seit wann ? _____

Rauchen Sie ? Wieviele Zig.pro Tag? ☐ Wieviel Alkohol trinken Sie pro Woche ?
- ☐ gar nicht
- ☐ 1-5 Glas Wein
- ☐ über 5 GlasWein

Ich wünsche eine Mitteilung des Geschlechtes (ab der 15. Woche möglich) ☐ ja ☐ nein

Ich wünsche **KEINE** 3- oder 4-D-Aufnahmen ☐

Auf einer Skala von 1 bis 10 (1 = entspannt 10 = sehr angespannt) befinde ich mich bei ☐

Berlin, den _____

_____
Unterschrift der Schwangeren

6.3. Zustimmung Nachbefragung

DAVID _____ DATUM _____.

ZENTRUM FÜR PRÄNATALDIAGNOSTIK UND HUMANGENETIK
KURFÜRSTENDAMM 199, 10719 Berlin

Allgemeine Informationen zur Untersuchung

Sehr geehrte Patientin,

Sie sind von Ihrem behandelnden Arzt zur Durchführung einer (meist vorgeburtlichen) Ultraschalluntersuchung überwiesen worden. Die Rahmenbedingungen für diese Untersuchungen sind inzwischen durch sehr strenge gesetzliche Vorgaben geregelt (Schwangerschaftskonfliktgesetz, Gendiagnostikgesetz, Patientenrechtegesetz). Dies hat unmittelbare Konsequenzen für die Art, wie wir die Situationen vor, während und nach der Untersuchung zu gestalten haben. Dies betrifft insbesondere einen hohen Bedarf an schriftlicher Information, die wir Ihnen zu geben haben, sowie von Unterschriften, die wir von Ihnen vor und auch nach der Untersuchung benötigen. Sie erhalten daher von uns Informationsbroschüren, in denen Sie mit wichtigen Informationen zu Ihrer Untersuchung vorinformiert werden. Sollten Sie weitergehenden Informationsbedarf haben, würden wir Sie bitten, uns anzusprechen. Des weiteren erhalten Sie Fragebögen, mit denen wir für die Untersuchung wichtige Vorinformationen erfragen. Wir würden Sie bitten, diese möglichst sorgfältig auszufüllen.

Da wir nahezu ausschließlich als Zuweisungspraxis arbeiten, können wir leider nicht exakt im voraus die für die Patientinnen notwendigen Untersuchungszeiten vorkalkulieren. Auch sind wir häufiger mit Notfällen konfrontiert. Daher sind **Wartezeiten** bis zu einer Stunde häufig, bis zu zwei Stunden und mehr leider in Ausnahmefällen ebenfalls möglich.

Wir geben Ihnen die Möglichkeit **Begleitpersonen** Ihrer Wahl zur Untersuchung mitzunehmen. Wir weisen allerdings darauf hin, dass ein Behandlungsvertrag im Normalfall lediglich mit der von uns behandelten Frau zustandekommt und dass sehr wohl Situationen entstehen können, in denen wir uns veranlaßt sehen, die Untersuchung ohne Begleitpersonen durchzuführen.

Im Zusammenhang mit Ihrer Betreuung in dieser fachübergreifenden Partnerschaft werden Sie nicht mit allen Partnern in Kontakt kommen. Wir würden Sie bitten, durch Unterschrift zu bestätigen, dass Sie im Falle von **Haftpflichtansprüchen** diese lediglich gegenüber den Mitgliedern der Partnerschaft geltend machen, bei denen Sie in Betreuung waren.

Uns interessiert, was aus den Patientinnen wird, die wir untersuchen. Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie selber evtl. vom Ausgang Ihrer Schwangerschaft bzw. einer Operation Mitteilung machen könnten. Das klappt erfahrungsgemäß nicht immer. Wir würden Sie daher bitten uns zu gestatten, bei Ihnen selber oder evtl. bei Ihrem Frauenarzt bzw. Arzt nach Ende einer Schwangerschaft oder eventuellen operativen Maßnahmen **Nachbefragungen** durchzuführen und die Daten (in anonymisierter Form) zu wissenschaftlichen Auswertungen zu benutzen.

Wir würden Sie bitten durch Unterschrift zu bestätigen, dass Sie diese Informationen zur Kenntnis genommen haben und damit einverstanden sind.

10719 Berlin, den_____ _____
Patientin

7. Literaturverzeichnis

1 Bittles, A. H. (2001): *Consanguinity and its relevance to clinical genetics.* Clinical Genetics; 60 (2): 89–98.

2 Bittles A.H. and Black M.L. (Stand 09.06.2015): *Global Patterns & Tables of Consanguinity*. URL: http://consang.net.

3 Bittles, A. H. (2008): *A community genetics perspective on consanguineous marriage.* Community genetics; 11 (6): 324–330.

4 Bittles, A. H. (2010): *Consanguinity, Genetic Drift, and Genetic Diseases in Populations with Reduced Numbers of Founders.* Springer Berlin Heidelberg: 507–528.

5 Anwar, W. A; Khyatti, M; Hemminki, K. (2014): *Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe.* The European Journal of Public Health; 24 (suppl 1): 57–63.

6 Hamamy, H; Antonarakis, S. E; Cavalli-Sforza, L. L; Temtamy, S; Romeo, G; Kate, Leo P. Ten; Bennett, R. L; Shaw, A; Megarbane, A; van Duijn, C; Bathija, H; Fokstuen, S; Engel, E; Zlotogora, J; Dermitzakis, E; Bottani, A; Dahoun, S; Morris, M. A; Arsenault, S; Aglan, M. S; Ajaz, M; Alkalamchi, A; Alnaqeb, D; Alwasiyah, M. K; Anwer, N; Awwad, R; Bonnefin, M; Corry, P; Gwanmesia, L; Karbani, G. A; Mostafavi, M; Pippucci, T; Ranza-Boscardin, E; Reversade, B; Sharif, S. M; Teeuw, M. E; Bittles, A. H. (2011): *Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report.* Genetics in Medicine; 13 (9): 841–847.

7 Tenesa, A; Navarro, P; Hayes, B. J; Duffy, D. L; Clarke, G. M; Goddard, M. E; Visscher, P. M. (2007): *Recent human effective population size estimated from linkage disequilibrium.* Genome Research; 17 (4): 520–526.

8 Harpending, H. C; Batzer, M. A; Gurven, M; Jorde, L. B; Rogers, A. R; Sherry, S. T. (1998): *Genetic traces of ancient demography.* Proceedings of the National Academy of Sciences; 95 (4): 1961–1967.

9 Liu, H; Prugnolle, F; Manica, A; Balloux, F. (2006): *A geographically explicit genetic model of worldwide human-settlement history.* American journal of human genetics; 79 (2): 230–237.

10 Zhivotovsky, L. A; Rosenberg, N. A; Feldman, M. W. (2003): *Features of evolution and expansion of modern humans, inferred from genomewide microsatellite markers.* American journal of human genetics; 72 (5): 1171–1186.

11 Bittles, A. H; Black, M. L. (2010): *Consanguinity, human evolution, and complex diseases.* Proceedings of the National Academy of Sciences; 107 (suppl_1): 1779–1786.

12 Bittles, A. H. (2012): *Consanguinity in context.* Cambridge University Press.

13 Goody, J. (1989): *Die Entwicklung von Ehe und Familie in Europa.* Suhrkamp. 1. Aufl.

14 Bittles, A. H. (2003): *The bases of western attitudes to consanguineous marriage.* Developmental Medicine & Child Neurology; 45 (2): 135–138.

15 Ottenheimer, M. (1990): *Lewis Henry Morgan and the Prohibition of Cousin Marriage in the United States.* Journal of Family History; 15 (1): 325–334.

16 Romeo, G; Bittles, A. H. (2014): *Consanguinity in the Contemporary World.* Human Heredity; 77 (1-4): 6–9.

17 National Institute of Population Studies (NIPS) [Pakistan], and Macro International Inc. (2008): *Pakistan Demographic and Health Survey 2006-07.* Islamabad, Pakistan.

18 Tadmouri, G. O; Nair, P; Obeid, T; Al Ali, Mahmoud T; Al Khaja, N; Hamamy, H. A. (2009): *Consanguinity and reproductive health among Arabs.* Reproductive health; 6: 17.

19 Bener, A; Alali, K. A. (2006): *Consanguineous marriage in a newly developed country: the Qatari population.* Journal of biosocial science; 38 (2): 239–246.

20 Jurdi, R; Saxena, P. C. (2003): *The prevalence and correlates of consanguineous marriages in Yemen: similarities and contrasts with other Arab countries.* Journal of biosocial science; 35 (1): 1–13.

21 Warsy, A. S; Al-Jaser, M. H; Albdass, A; Al-Daihan, S; Alanazi, M. (2014): *Is consanguinity prevalence decreasing in Saudis?: A study in two generations.* African health sciences; 14 (2): 314–321.

22 Na'amnih, W; Romano-Zelekha, O; Kabaha, A; Rubin, L. P; Bilenko, N; Jaber, L; Honovich, M; Shohat, T. (2015): *Continuous decrease of consanguineous marriages among Arabs in Israel.* American journal of human biology; 27 (1): 94–98.

23 Jaber, L; Halpern, G. J; Shohat, M. (1998): *The Impact of Consanguinity Worldwide.* Community genetics; 1 (1): 12–17.

24 Akrami, S. M; Osati, Z. (2007): *Is consanguineous marriage religiously encouraged? Islamic and Iranian considerations.* Journal of biosocial science; 39 (2): 313–316.

25 Hussain, R. (1999): *Community perceptions of reasons for preference for consanguineous marriages in Pakistan.* Journal of biosocial science; 31 (4): 449–461.

26 Barbour, B; Salameh, P. (2009): *Consanguinity in Lebanon: prevalence, distribution and determinants.* Journal of biosocial science; 41 (4): 505–517.

27 Grjibovski, A. M; Magnus, P; Stoltenberg, C. (2009): *Decrease in consanguinity among parents of children born in Norway to women of Pakistani origin: a registry-based study.* Scandinavian journal of public health; 37 (3): 232–238.

28 Shaw, A. (2001): *Kinship, Cultural Preference and Immigration: Consanguineous Marriage among British Pakistanis.* The Journal of the Royal Anthropological Institute; 7 (2): 315–334.

29 Reniers, G. (2001): *The post-migration survival of traditional marriage patterns: Consanguineous marriages among Turks and Moroccans in Belgium.* Journal of Comparative Family Studies: 21–45.

30 Pew Research Center (Stand 22.06.2015): *The Future of the Global Muslim Population*. URL: http://www.pewforum.org/2011/01/27/the-future-of-the-global-muslim-population/.

31 Pew Research Center (Stand 22.06.2015): *The Future of World Religions: Population Growth Projections, 2010-2050*. URL: http://www.pewforum.org/2015/04/02/religious-projections-2010-2050/.

32 Bhopal, R. S; Petherick, E. S; Wright, J; Small, N. (2014): *Potential social, economic and general health benefits of consanguineous marriage: results from the Born in Bradford cohort study.* The European Journal of Public Health; 24 (5): 862–869.

33 Statistisches Bundesamt (Stand 10.06.2015): *Scheidungsquote in Deutschland von 1960 bis 2012*. URL: http://de.statista.com/statistik/daten/studie/76211/umfrage/scheidungsquote-von-1960-bis-2008/.

34 Khawaja, M; Hammoury, N. (2008): *Coerced sexual intercourse within marriage: a clinic-based study of pregnant Palestinian refugees in Lebanon.* Journal of midwifery & women's health; 53 (2): 150–154.

35 Khawaja, M; Tewtel-Salem, M. (2004): *Agreement between husband and wife reports of domestic violence: evidence from poor refugee communities in Lebanon.* International journal of epidemiology; 33 (3): 526–533.

36 Maziak, W; Asfar, T. (2003): *Physical abuse in low-income women in Aleppo, Syria.* Health care for women international; 24 (4): 313–326.

37 Joshi, S; Iyer, S; Do, Q. T. (2009): *Why Marry A Cousin? Insights from Bangladesh.* Washington DC: The World Bank.

38 Clark, C. J; Hill, A; Jabbar, K; Silverman, J. G. (2009): *Violence during pregnancy in Jordan: its prevalence and associated risk and protective factors.* Violence against women; 15 (6): 720–735.

39 Bittles, A. H; Mason, W. M; Greene, J; Rao, N. A. (1991): *Reproductive behavior and health in consanguineous marriages.* Science; 252 (5007): 789–794.

40 Sherma OP, Haub C (Stand 23.06.2015): *Sex Ratio at Birth Begins to Improve in India*. URL: http://www.prb.org/Publications/Articles/2008/indiasexratio.aspx.

41 Jha, P; Kumar, R; Vasa, P; Dhingra, N; Thiruchelvam, D; Moineddin, R. (2006): *Low male-to-female sex ratio of children born in India: national survey of 1·1 million households.* The Lancet; 367 (9506): 211–218.

42 Arnold, F; Kishor, S; Roy, T. K. (2002): *Sex-Selective Abortions in India.* Population and Development Review; 28 (4): 759–785.

43 Sahni, M; Verma, N; Narula, D; Varghese, R. M; Sreenivas, V; Puliyel, J. M. (2008): *Missing girls in India: infanticide, feticide and made-to-order pregnancies? Insights from hospital-based sex-ratio-at-birth over the last century.* PloS one; 3 (5): e2224.

44 International Institute for Population Sciences (IIPS) and Macro International (2007): *National Family Health Survey (NFHS-3), 2005-2006: India.* Mumbai.

45 Hudson, V. M; Boer, A. D. (2002): *A Surplus of Men, A Deficit of Peace: Security and Sex Ratios in Asia's Largest States.* International Security; 26 (4): 5–38.

46 Do, Q.-T; Iyer, S; Joshi, S. (2013): *The Economics of Consanguineous Marriages.* Review of Economics and Statistics; 95 (3): 904–918.

47 Bittles, A. H. (1994): *The Role and Significance of Consanguinity as a Demographic Variable.* Population and Development Review; 20 (3): 561–584.

48 Calzolari, E; Barisic, I; Loane, M; Morris, J; Wellesley, D; Dolk, H; Addor, M.-C; Arriola, L; Bianchi, F; Neville, A. J; Budd, Judith L S; Klungsoyr, K; Khoshnood, B; McDonnell, B; Nelen, V; Queisser-Luft, A; Rankin, J; Rissmann, A; Rounding, C; Tucker, D; Verellen-Dumoulin, C; Walle, H. de; Garne, E. (2014): *Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study.* Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology; 100 (4): 270–276.

49 Sheridan, E; Wright, J; Small, N; Corry, P. C; Oddie, S; Whibley, C; Petherick, E. S; Malik, T; Pawson, N; McKinney, P. A; Parslow, R. C. (2013): *Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study.* The Lancet; 382 (9901): 1350–1359.

50 Jaber, L; Merlob, P; Bu, X; Rotter, J. I; Shohat, M. (1992): *Marked parental consanguinity as a cause for increased major malformations in an Israeli Arab community.* American journal of medical genetics; 44 (1): 1–6.

51 Stoltenberg, C; Magnus, P; Lie, R. T; Daltveit, A. K; Irgens, L. M. (1997): *Birth defects and parental consanguinity in Norway.* American journal of epidemiology; 145 (5): 439–448.

52 Zlotogora, J. (2002): *What is the birth defect risk associated with consanguineous marriages?* American journal of medical genetics; 109 (1): 70–71.

53 Tadmouri GO (Stand 26.06.2015): *Genetic Disorders in Arab Populations: A 2006 Update*. URL: http://www.cags.org.ae/publications/details.aspx?id=10.

54 Teebi, A. S; Teebi, S. A. (2005): *Genetic Diversity among the Arabs.* Community genetics; 8 (1): 21–26.

55 Shieh, J. T; Bittles, A. H; Hudgins, L. (2012): *Consanguinity and the risk of congenital heart disease.* American Journal of Medical Genetics Part A; 158A (5): 1236–1241.

56 Rajab, A; Vaishnav, A; Freeman, N. V; Patton, M. A. (1998): *Neural tube defects and congenital hydrocephalus in the Sultanate of Oman.* Journal of tropical pediatrics; 44 (5): 300–303.

57 Rittler, M; Liascovich, R; Lopez-Camelo, J; Castilla, E. E. (2001): *Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies.* American journal of medical genetics; 102 (1): 36–43.

58 Al-Dosari, M. S; Al-Owain, M; Tulbah, M; Kurdi, W; Adly, N; Al-Hemidan, A; Masoodi, T. A; Albash, B; Alkuraya, F. S. (2013): *Mutation in MPDZ causes severe congenital hydrocephalus.* Journal of medical genetics; 50 (1): 54–58.

59 Perveen, F; Tyyab, S. (2007): *Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors.* Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan; 17 (6): 340–343.

60 Nasri, K; Ben Fradj, Mohamed Kacem; Hamdi, T; Aloui, M; Ben Jemaa, N; Nahdi, S; Guesmi, R; Masmoudi, A; Elmay, M. V; Marrakchi, R; Siala Gaigi, S. (2014): *Epidemiology of neural tube defect subtypes in Tunisia, 1991-2011.* Pathology, research and practice; 210 (12): 944–952.

61 Allagh, K. P; Shamanna, B. R; Murthy, Gudlavalleti V. S; Ness, A. R; Doyle, P; Neogi, S. B; Pant, H. B. (2015): *Birth prevalence of neural tube defects and orofacial clefts in India: a systematic review and meta-analysis.* PloS one; 10 (3): e0118961.

62 Kanaan, Z. M; Mahfouz, R; Tamim, H. (2008): *The prevalence of consanguineous marriages in an underserved area in Lebanon and its association with congenital anomalies.* Genetic testing; 12 (3): 367–372.

63 Morton, N. E. (1958): *Empirical risks in consanguineous marriages: birth weight, gestation time, and measurements of infants.* American journal of human genetics; 10 (3): 344–349.

64 Lawn, J. E; Cousens, S; Zupan, J. (2005): *4 million neonatal deaths - When? Where? Why?* The Lancet; 365 (9462): 891–900.

65 McCormick, M. C. (1985): *The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity.* The New England journal of medicine; 312 (2): 82–90.

66 Goldenberg, R. L; Culhane, J. F; Iams, J. D; Romero, R. (2008): *Epidemiology and causes of preterm birth.* The Lancet; 371 (9606): 75–84.

67 Abbas, H. A; Yunis, K. (2014): *The Effect of Consanguinity on Neonatal Outcomes and Health.* Human Heredity; 77 (1-4): 87–92.

68 Kramer, M. S. (1987): *Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis.* Bulletin of the World Health Organization; 65 (5): 663–737.

69 Rao, P. S; Inbaraj, S. G. (1980): *Inbreeding effects on fetal growth and development.* Journal of medical genetics; 17 (1): 27–33.

70 Bellad, M. B; Goudar, S. S; Edlavitch, S. A; Mahantshetti, N. S; Naik, V; Hemingway-Foday, J. J; Gupta, M; Nalina, H. R; Derman, R; Moss, N; Kodkany, B. S. (2012): *Consanguinity, prematurity, birth weight and pregnancy loss: a prospective cohort study at four primary health center areas of Karnataka, India.* Journal of perinatology; 32 (6): 431–437.

71 Saedi-Wong, S; al-Frayh, A. R. (1989): *Effects of consanguineous matings on anthropometric measurements of Saudi newborn infants.* Family practice; 6 (3): 217–220.

72 al-Eissa, Y. A; Ba'Aqeel, H. S. (1994): *Risk factors for spontaneous preterm birth in a Saudi population.* European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 57 (1): 19–24.

73 Obeidat, B. R; Khader, Y. S; Amarin, Z. O; Kassawneh, M; Al Omari, M. (2010): *Consanguinity and adverse pregnancy outcomes: the north of Jordan experience.* Maternal and child health journal; 14 (2): 283–289.

74 Khlat, M. (1989): *Inbreeding effects on fetal growth in Beirut, Lebanon.* American journal of physical anthropology; 80 (4): 481–484.

75 Mumtaz, G; Nassar, A. H; Mahfoud, Z; El-Khamra, A; Al-Choueiri, N; Adra, A; Murray, J. C; Zalloua, P; Yunis, K. A. (2010): *Consanguinity: a risk factor for preterm birth at less than 33 weeks' gestation.* American journal of epidemiology; 172 (12): 1424–1430.

76 Başaran, N; Artan, S; Yaziciogllu, S; Şayli, B. S. (1994): *Effects of consanguinity on anthropometric measurements of newborn infants.* Clinical Genetics; 45 (4): 208–211.

77 Magnus, P; Berg, K; Bjerkedal, T. (1985): *Association of parental consanguinity with decreased birth weight and increased rate of early death and congenital malformations.* Clinical Genetics; 28 (4): 335–342.

78 Stumm, M; Entezami, M. (2013): *Pränataldiagnostik.* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz; 56 (12): 1662–1669.

79 Berufsverband der Frauenärzte e.V. (Stand 06.02.2016): *Historie Schwangerenvorsorge*. URL: http://www.bvf.de/pdf/aktion/ Historie_Schwangerenvorsorge.pdf.

80 Gemeinsamer Bundesausschuss (Stand 06.02.2016): *Mutterschafts-Richtlinien*. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/.

81 Borrell, A; Stergiotou, I. (2013): *Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: targeting clinical dilemmas.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 42 (5): 491–497.

82 Merz, E; Eichhorn, K.-H; Kaisenberg, C. von; Schramm, T. (2012): *Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21 + 6 Schwangerschaftswochen.* Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound; 33 (06): 593–596.

83 Becker, R; Wegner, R.-D. (2006): *Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11–13-week scan.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 27 (6): 613–618.

84 Nicolaides, K. H; Azar, G; Byrne, D; Mansur, C; Marks, K. (1992): *Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.* BMJ; 304 (6831): 867–869.

85 Bindra, R; Heath, V; Liao, A; Spencer, K; Nicolaides, K. H. (2002): *One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 20 (3): 219–225.

86 Brady, A. F; Pandya, P. P; Yuksel, B; Greenough, A; Patton, M. A; Nicolaides, K. H. (1998): *Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation.* Journal of medical genetics; 35 (3): 222–224.

87 Crossley, J. A; Aitken, D. A; Cameron, A. D; McBride, E; Connor, J. M. (2002): *Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology; 109 (6): 667–676.

88 Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (Stand 06.02.2016): *GenDG - Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen*. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/.

89 Timor-Tritsch, I. E; Fuchs, K. M; Monteagudo, A; D'alton, M. E. (2009): *Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening.* Obstetrics and gynecology; 113 (2 Pt 1): 402–407.

90 Becker, R; Schmitz, L; Kilavuz, S; Stumm, M; Wegner, R.-D; Bittner, U. (2012): *‘Normal’ nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects.* Prenatal Diagnosis; 32 (6): 550–556.

91 Kahler, C; Gembruch, U; Heling, K.-S; Henrich, W; Schramm, T. (2013): *DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling.* Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound; 34 (5): 435–440.

92 Ghi, T; Sotiriadis, A; Calda, P; Da Silva Costa, F; Raine-Fenning, N; Alfirevic, Z; McGillivray, G. (2016): *ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 48 (2): 256–268.

93 *ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy.* Obstetrics and gynecology; 110 (6): 1459–1467.

94 Berry, S. M; Stone, J; Norton, M. E; Johnson, D; Berghella, V. (2013): *Fetal blood sampling.* American journal of obstetrics and gynecology; 209 (3): 170–180.

95 Hagen, A; Entezami, M; Gasiorek-Wiens, A; Albig, M; Becker, R; Knoll, U; Stumm, M; Wegner, R.-D. (2011): *The Impact of First Trimester Screening and Early Fetal Anomaly Scan on Invasive Testing Rates in Women with Advanced Maternal Age.* Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound; 32 (03): 302–306.

96 Gil, M. M; Akolekar, R; Quezada, M. S; Bregant, B; Nicolaides, K. H. (2014): *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis.* Fetal diagnosis and therapy; 35 (3): 156–173.

97 Gil, M. M; Quezada, M. S; Revello, R; Akolekar, R; Nicolaides, K. H. (2015): *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 45 (3): 249–266.

98 Barrett, A. N; Advani, H. V; Chitty, L. S; Su, L. L; Biswas, A; Tan, W. C; Hill, M; Choolani, M. (2016): *Evaluation of preferences of women and healthcare professionals in Singapore for implementation of noninvasive prenatal testing for Down syndrome.* Singapore medical journal [Epub ahead of print]: DOI 10.11622/smedj.2016114.

99 Ingvarsdottir, S; Stefansdottir, V; Gottfredsdottir, H. (2016): *Women s preferences for prenatal tests A discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal testing with current invasive tests.* Laeknabladid; 102 (6): 277–282.

100 Becker, R; Keller, T; Wegner, R.-D; Neitzel, H; Stumm, M; Knoll, U; Stärk, M; Fangerau, H; Bittles, A. (2015): *Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population.* Prenatal diagnosis; 35 (1): 81–89.

101 Wong, S. F; Chan, F. Y; Cincotta, R. B; Lee-Tannock, A; Ward, C. (2003): *Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 21 (1): 19–25.

102 Tegnander, E; Eik-Nes, S. H. (2006): *The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 28 (1): 8–14.

103 Yang, F; Leung, K. Y; Lee, Y. P; Chan, H. Y; Tang, M. H. Y. (2010): *Fetal biometry by an inexperienced operator using two- and three-dimensional ultrasound.* Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 35 (5): 566–571.

104 Hunsley, C; Farrell, T. (2014): *The influence of maternal body mass index on fetal anomaly screening.* European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology; 182C: 181–184.

105 Rubin, D. B. (1976): *Inference and missing data.* Biometrika; 63 (3): 581–592.

106 Rubin, D. B. (1987): *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.* John Wiley & Sons, Inc.

107 Loane, M; Morris, J. K; Addor, M.-C; Arriola, L; Budd, J; Doray, B; Garne, E; Gatt, M; Haeusler, M; Khoshnood, B; Klungsøyr Melve, K; Latos-Bielenska, A; McDonnell, B; Mullaney, C; O'Mahony, M; Queisser-Wahrendorf, A; Rankin, J; Rissmann, A; Rounding, C; Salvador, J; Tucker, D; Wellesley, D; Yevtushok, L; Dolk, H. (2013): *Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening.* European journal of human genetics; 21 (1): 27–33.

108 Alexandre, P. K; Saint-Jean, G; Crandall, L; Fevrin, E. (2005): *Prenatal care utilization in rural areas and urban areas of Haiti.* Revista Panamericana de Salud Pública; 18 (2).

109 Celik, Y; Hotchkiss, D. R. (2000): *The socio-economic determinants of maternal health care utilization in Turkey.* Social Science & Medicine; 50 (12): 1797–1806.

110 Gage, A. J. (2007): *Barriers to the utilization of maternal health care in rural Mali.* Social science & medicine (1982); 65 (8): 1666–1682.

111 Gage, A. J; Guirlène Calixte, M. (2006): *Effects of the physical accessibility of maternal health services on their use in rural Haiti.* Population studies; 60 (3): 271–288.

112 Guliani, H; Sepehri, A; Serieux, J. (2014): *Determinants of prenatal care use: evidence from 32 low-income countries across Asia, Sub-Saharan Africa and Latin America.* Health policy and planning; 29 (5): 589–602.

113 Magadi, M. A; Agwanda, A. O; Obare, F. O. (2007): *A comparative analysis of the use of maternal health services between teenagers and older mothers in sub-Saharan Africa: evidence from Demographic and Health Surveys (DHS).* Social science & medicine (1982); 64 (6): 1311–1325.

114 Magadi, M. A; Zulu, E. M; Brockerhoff, M. (2003): *The inequality of maternal health care in urban sub-Saharan Africa in the 1990s.* Population studies; 57 (3): 347–366.

115 Sepehri, A; Sarma, S; Simpson, W; Moshiri, S. (2008): *How important are individual, household and commune characteristics in explaining utilization of maternal health services in Vietnam?* Social science & medicine (1982); 67 (6): 1009–1017.

116 Short, S; Zhang, F. (2004): *Use of maternal health services in rural China.* Population studies; 58 (1): 3–19.

117 Boerleider, A. W; Wiegers, T. A; Manniën, J; Francke, A. L; Devillé, Walter L J M (2013): *Factors affecting the use of prenatal care by non-western women in industrialized western countries: a systematic review.* BMC pregnancy and childbirth; 13: 81.

118 Chiavarini, M; Lanari, D; Minelli, L; Salmasi, L. (2014): *Socio-demographic determinants and access to prenatal care in Italy.* BMC health services research; 14: 174.

119 Frey, H. A; Odibo, A. O; Dicke, J. M; Shanks, A. L; Macones, G. A; Cahill, A. G. (2014): *Stillbirth risk among fetuses with ultrasound-detected isolated congenital anomalies.* Obstetrics and gynecology; 124 (1): 91–98.

120 Aminu, M; Unkels, R; Mdegela, M; Utz, B; Adaji, S; van den Broek, N (2014): *Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology; 121 Suppl 4: 141–153.

121 Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group (2011): *Causes of death among stillbirths.* JAMA; 306 (22): 2459–2468.

122 Reime, B; Lindwedel, U; Ertl, K. M; Jacob, C; Schücking, B; Wenzlaff, P. (2009): *Does underutilization of prenatal care explain the excess risk for stillbirth among women with migration background in Germany?* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica; 88 (11): 1276–1283.

123 Dolk, H; Loane, M; Garne, E. (2010): *The prevalence of congenital anomalies in Europe.* Advances in experimental medicine and biology; 686: 349–364.

124 Facchinetti, F; Alberico, S; Benedetto, C; Cetin, I; Cozzolino, S; Di Renzo, Gian Carlo; Del Giovane, C; Ferrari, F; Mecacci, F; Menato, G; Tranquilli, A. L; Baronciani, D. (2011): *A multicenter, case-control study on risk factors for antepartum stillbirth.* The journal of maternal-fetal & neonatal medicine; 24 (3): 407–410.

125 Edmond, K. M; Quigley, M. A; Zandoh, C; Danso, S; Hurt, C; Owusu Agyei, S; Kirkwood, B. R. (2008): *Aetiology of stillbirths and neonatal deaths in rural Ghana: implications for health programming in developing countries.* Paediatric and Perinatal Epidemiology; 22 (5): 430–437.

126 Baqui, A. H; Choi, Y; Williams, E. K; Arifeen, S. E; Mannan, I; Darmstadt, G. L; Black, R. E. (2011): *Levels, timing, and etiology of stillbirths in Sylhet district of Bangladesh.* BMC pregnancy and childbirth; 11: 25.

127 Manandhar, SR; Manandhar, D. S; Baral; Pandey, S; Padhey, S. (2003): *One year audit of perinatal mortality at Kathmandu Medical College Hospital.* Kathmandu University Medical Journal (2): 198–202.

128 Statistisches Bundesamt (Stand 18.06.2015): *Ausgewählte soziodemografische Daten (Erwerbstätigkeit, Bildung, Migration, Religion)*. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2013/Zensus2011/soziodemo_excel.html.

129 Bundeszentrale für politische Bildung (Stand 10.06.2015): *Religionszugehörigkeit in der Türkei*. URL: https://www.bpb.de/internationales/europa/tuerkei/187253/religionszugehoerigkeit.

130 Raz, A. E; Atar, M. (2003): *Nondirectiveness and its lay interpretations: the effect of counseling style, ethnicity and culture on attitudes towards genetic counseling among Jewish and Bedouin respondents in Israel.* Journal of genetic counseling; 12 (4): 313–332.

131 Raz, A. E; Atar, M. (2004): *Cousin marriage and premarital carrier matching in a Bedouin community in Israel: attitudes, service development and educational intervention.* The journal of family planning and reproductive health care; 30 (1): 49–51.

132 Hamamy, H; Bittles, A. H. (2009): *Genetic clinics in arab communities: meeting individual, family and community needs.* Public health genomics; 12 (1): 30–40.

133 Bittles, A. H; Black, M. L. (2010): *The impact of consanguinity on neonatal and infant health.* Early human development; 86 (11): 737–741.

134 Garne, E; Loane, M; Vigan, C. de; Scarano, G; Walle, H. de; Gillerot, Y; Stoll, C; Addor, M.-C; Stone, D; Gener, B; Feijoo, M; Mosquera-Tenreiro, C; Gatt, M; Queisser-Luft, A; Baena, N; Dolk, H. (2004): *Prenatal diagnostic procedures used in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe.* Prenatal diagnosis; 24 (11): 908–912.

135 Hui, L; Muggli, E. E; Halliday, J. L. (2016): *Population-based trends in prenatal screening and diagnosis for aneuploidy: a retrospective analysis of 38 years of state-wide data.* BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology; 123 (1): 90–97.

136 Muhsen, K; Na'amnah, W; Lesser, Y; Volovik, I; Cohen, D; Shohat, T. (2010): *Determinates of underutilization of amniocentesis among Israeli Arab women.* Prenatal diagnosis; 30 (2): 138–143.

137 Julian-Reynier, C; Macquart-Moulin, G; Moatti, J. P; Aurran, Y; Chabal, F; Aymé, S. (1994): *Reasons for women's non-uptake of amniocentesis.* Prenatal diagnosis; 14 (9): 859–864.

138 Dahl, K; Kesmodel, U; Hvidman, L; Olesen, F. (2006): *Informed consent: attitudes, knowledge and information concerning prenatal examinations.* Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica; 85 (12): 1414–1419.

139 Marteau, T. M; Kidd, J; Cook, R; Michie, S; Johnston, M; Slack, J; Shaw, R. W. (1991): *Perceived risk not actual risk predicts uptake of amniocentesis.* British journal of obstetrics and gynaecology; 98 (3): 282–286.

140 Halliday, J; Lumley, J; Watson, L. (1995): *Comparison of women who do and do not have amniocentesis or chorionic villus sampling.* The Lancet; 345 (8951): 704–709.

141 Saucier, J. B; Johnston, D; Wicklund, C. A; Robbins-Furman, P; Hecht, J. T; Monga, M. (2005): *Racial-ethnic differences in genetic amniocentesis uptake.* Journal of genetic counseling; 14 (3): 189–195.

142 Kuppermann, M; Learman, L. A; Gates, E; Gregorich, S. E; Nease, R. F., JR; Lewis, J; Washington, A. E. (2006): *Beyond race or ethnicity and socioeconomic status: predictors of prenatal testing for Down syndrome.* Obstetrics and gynecology; 107 (5): 1087–1097.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Markus Stärk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Konsanguinität und Major Anomalies – eine Auswertung von 35.391 Fällen aus pränatalmedizinischer Sicht“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den …… ……

Markus Stärk

9. Anteilserklärung

Markus Stärk hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Becker, R; Keller, T; Wegner, R.-D; Neitzel, H; Stumm, M; Knoll, U; **Stärk, M**; Fangerau, H; Bittles, A. (2015): *Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population.* Prenatal diagnosis; 35 (1): 81–89.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerfassung
- Formatierung der Datensätze zu Auswertungszwecken
- Recherche

Berlin, den …… ……

Prof. Dr. med. Rolf Becker

……

Markus Stärk

10.Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11.Publikationsliste

Becker, R; Keller, T; Wegner, R.-D; Neitzel, H; Stumm, M; Knoll, U; **Stärk, M**; Fangerau, H; Bittles, A. (2015): *Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population.* Prenatal diagnosis; 35 (1): 81–89.

12.Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rolf Becker dafür danken, dass er bereits vor meinem Humanmedizinstudium mein Interesse für die Pränataldiagnostik und das wissenschaftliche Arbeiten geweckt hat. Insbesondere möchte ich mich bei ihm für die Auswahl und Vergabe dieses spannenden Themas der Konsanguinität an mich bedanken und für seine ständige Unterstützung im Rahmen dieser Studie.

Außerordentlicher Dank gebührt auch meinen Co-Autorinnen und Co-Autoren der Publikation, insbesondere Dr. rer. nat. Thomas Keller für seine großartigen Kenntnisse der statistischen Datenanalyse, sowie Prof. Alan Bittles (Ph.D.), der durch seine jahrzehntelange Arbeit und seine Publikationen auf dem Gebiet der Konsanguinität Grundlagenforschung betrieben hat, die in Ausschnitten diese Arbeit vervollständigen.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Zentrum für Pränataldiagnostik danken, ohne deren akkurate Arbeit eine Datenerfassung über eine Zeitspanne von 20 Jahren nicht möglich gewesen wäre.

Und ich möchte mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und natürlich bei meinen Freunden bedanken, für ihre vielschichtige Unterstützung im Medizinstudium, bei dieser Dissertation, in meinem Leben. Danke!