

Aus dem CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalmedizin und Humangenetik

Klinik für Geburtsmedizin
Campus Virchow Klinikum/Campus Charité Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. W. Henrich

Habilitationsschrift

Von der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin – Entwicklungen in der Perinatalmedizin und pränataldiagnostischen Bildgebung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Alexander Weichert

Eingereicht: 20. November 2017

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. Markus Hoopmann
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Christel Eckmann-Scholz

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 4 |
| 1.1 | Entwicklung der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin | 4 |
| 1.1.1 | Die Geburtshilfe von der Antike bis zum 20. Jahrhundert | 4 |
| 1.1.2 | Entstehung der modernen Geburts- und Perinatalmedizin | 8 |
| 1.1.3 | Heutige Situation der Risikogeburtsmedizin | 8 |
| 1.1.4 | Diagnostische Optionen | 16 |
| 1.2 | Rolle bildgebender Verfahren in der Geburtsmedizin | 21 |
| 1.2.1 | Geschichte des klinischen Ultraschalls und Einführung in die klinische Routine | 21 |
| 1.2.2 | Klinische Anwendungsgebiete des Ultraschalls..... | 23 |
| 2 | Ausgewählte Originalarbeiten | 31 |
| 2.1 | Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS) | 31 |
| 2.2 | Cervical Sonoelastography and Cervical Length Measurement but not Cervicovaginal Interleukin-6 Are Predictors for Preterm Birth | 41 |
| 2.3 | Semi-Automatic Identification of the Fetal Profile and Nasal Bone Measurement at the Time of the Routine Mid-Trimester Ultrasound Scan..... | 49 |
| 2.4 | Prenatal decision-making in the second and third trimester in trisomy 21-affected pregnancies..... | 58 |
| 2.5 | Reference Curve for the Mean Uterine Artery Pulsatility Index in Singleton Pregnancies | 67 |
| 3 | Diskussion | 77 |
| 3.1 | Die Schwangerenvorsorge als globale Herausforderung..... | 77 |
| 3.1.1 | Müttersterblichkeit..... | 77 |
| 3.1.2 | Epidemiologie der Frühgeburt..... | 79 |
| 3.1.3 | Identifikation Schwangerer mit drohender Frühgeburt..... | 83 |
| 3.2 | Screening auf fetale Fehlbildungen und chromosomale Erkrankungen | 86 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.2.1 | Entscheidungsfindung bei Schwangeren mit einer von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaft | 94 |
| 3.3 | Dopplerultraschall in der Geburtsmedizin..... | 96 |
| 3.3.1 | Methoden der Doppleruntersuchung der Aa. uterinae | 97 |
| 4 | Zusammenfassung..... | 100 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 104 |
| 6 | Danksagung..... | 128 |
| 7 | Eidesstattliche Erklärung..... | 129 |

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin

1.1.1 Die Geburtshilfe von der Antike bis zum 20. Jahrhundert

Die Schwangerschaft sollte grundsätzlich als eine besondere und physiologische Episode im Leben einer Frau verstanden werden. Gerade deshalb gehört die Versorgung Schwangerer zu den ältesten medizinischen Fachdisziplinen. Bereits auf Abbildungen im Tempel von Luxor aus dem Alten Ägypten wurden Geburten dargestellt.

Neben der Schwangeren unter der Geburt sind häufig auch weitere Frauen abgebildet, die dieser helfend zur Seite stehen – die Hebammen. Auch im Alten Testament wird die Hebammenbetreuung erwähnt. Im ersten Buch Mose wird zum Beispiel von einer schweren Geburt Rahels berichtet, bei welcher die anwesende Hebamme sie unterstützte (Kapitel 35, Vers 17).

Im zweiten Buch Mose wird die bedeutende Rolle der Hebammen in einer Gesellschaft dargestellt, indem der König von Ägypten die hebräischen Hebammen anweist, die männlichen Nachkommen der hebräischen Frauen zu töten, um das Volk der Hebräer zu schwächen (Exodus Kapitel 1: Vers 15-21).

Ca. 100 nach Christi Geburt war Soranus von Ephesus als griechischer Arzt in Rom tätig. Er verfasste Werke zu verschiedenen Themen, wie beispielsweise der Reproduktionsmedizin, Anatomie, Hygiene, Chirurgie und gynäkologischen Erkrankungen.

In seinem Werk „Die Gynäkologie“ beschreibt er die prä- und postkonzeptionelle Physiologie und die Versorgung Schwangerer und Wöchnerinnen. Er geht aber auch auf Sondersituationen wie Beckenendlagegeburten mit der Möglichkeit von

Kindswendungen und Komplikationen der Nachgeburtsperiode ein.¹

Giovanni Michele Savonarola (1384-1464) verfasste seinerzeit mit der „Practica Maior“ ein medizinisches Standardwerk, welches sich mit dem therapeutischen Nutzen von Thermal- und Heilbädern auseinandersetzte. Ferner veröffentlichte er ein Lehrbuch der Gynäkologie und Pädiatrie.²

Eucharius Rösslin der Ältere (1470-1526), in Frankfurt am Main als Arzt angestellt, schrieb eines der bedeutendsten und frühesten nicht-lateinischen Handbücher zur Geburtshilfe „Der Rosengarten“ (vollständiger Titel: „Der schwangeren Frauen und Hebammen Rosengarten“), welches zum Teil auf den Texten von Soranus von Ephesus und Giovanni Michele Savonarola beruhte.³

Sein Sohn, Eucharius Rösslin der Jüngere, übersetzte das Lehrbuch ins Lateinische⁴, was wiederum Jacob Rueff (1500–58) als Grundlage für sein Lehrbuch „De conceptu et generatione hominis“ nutzte und um praktische Erfahrungsberichte erweiterte.⁵

Im Gegensatz zu heute nahmen seinerzeit Männer üblicherweise nicht an einer Geburt teil. Durch die Verfügbarkeit von Büchern war es nun aber auch ihnen möglich, sich das medizinische Wissen anzueignen, um einerseits Geburtshilfe praktizieren sowie andererseits auch systematisch lehren zu können.

Ambroise Paré (1510–90) gründete in Paris eine der ersten Hebammenschulen.

In den nachfolgenden Jahrhunderten ergaben sich verschiedene Entwicklungen der Geburtshilfe.

So entwickelte Peter Chamberlen (1575–1628) den Forceps und ermöglichte hiermit vaginaloperative Entbindungen.

Francois Mauriceau (1637–1709) beschrieb eine besondere Technik der kindlichen Kopfentwicklung im Rahmen einer Beckenendlagegeburt, die bis dato häufig tödlich für das Kind endete. Hierbei wird das Kind nach der Geburt des Rumpfes oder nach einer Armlösung auf den Unterarm des Geburtshelfers gelagert und der Mittelfinger in den Mund des Kindes eingelegt. Durch die dadurch resultierende Fixation des Köpfchens in Flexion kann nach Absenken des Rumpfes und Anheben des Rumpfes der Kopf geboren werden. Dieser Handgriff wird in den englisch- und französischsprachigen Lehrbüchern als „Mauriceau-Manoeuvre“ oder „Mauriceau-Smellie-Veit-Manoeuvre“ (dt. Veit-Smellie-Manöver) beschrieben.⁶

Ein weiterer bedeutender Meilenstein war die Einführung der Asepsis und Anästhesie, was zu einer Reduktion der mütterlichen Sterblichkeit führte. Die maternale Mortalität lag im 19. Jahrhundert bei etwa 0,5 %. In Krankenhäusern bzw. Geburtshäusern verstarben sogar zwischen 2 und 8 % der Mütter. Die mütterliche Sterblichkeit in geburtshilflichen Einrichtungen war etwa zehnmal höher als außerklinisch.⁷

Nachdem ein Kollege sich im Rahmen einer Leichenschau verletzt hatte, eine Sepsis entwickelte und daran verstorben war postulierte der ungarische Arzt Ignaz Semmelweiss (1818–65), dass eine Assoziation zwischen Kindbettfieber und Autopsien bestehen könnte.²

Infolgedessen ordnete er an, dass das medizinische Personal sich nach einer Leichenschau die Hände mit einer Chlorkalk-Lösung desinfizieren sollte. Bereits nach wenigen Monaten konnte ein Rückgang der mütterlichen Mortalität beobachtet werden.

Die anästhesierende Wirkung bestimmter Substanzen war bereits vor 5000 Jahren im Zweistromland bekannt. So wurden beispielsweise Bilsenkrautsamen, Hanf, Mohn oder alkoholische Getränke zur Schmerzlinderung verwendet. Zu physikalischen

Methoden gehörte die Kompression der Carotiden, Nervenkompression mit Pelotten oder Kälteanwendung. Die medikamentöse Anästhesie gelang erstmals mit süßem Vitriol, welches vom spanischen Arzt Ramon Llull (1232-1316) entdeckt wurde. Im 16. Jahrhundert beobachtete Paracelsus (1493-1541), dass Hühner sowohl einschliefen als auch keinen Schmerz empfanden, nachdem sie süßes Vitriol eingeatmet hatten. August Sigmund Frobenius synthetisierte ca. 1727 süßes Vitriol aus Alkohol und Schwefelsäure und gab der Flüssigkeit den bis heute verwendeten Namen: Äther. Joseph Priestley (1733-1804) entdeckte 1772/3 während Experimenten zur Wirkung feuchter Eisenspäne auf Stickoxide das Lachgas (Distickstoffmonoxid), wobei die Kenntnis der betäubenden und schmerzstillenden Wirkung auf den englischen Apotheker Humphry Davy (1778–1829) zurückzuführen ist.

Durch die Möglichkeit einer aseptischen und schmerzarmen Behandlung bestand nun auch die Möglichkeit, eine Schnittentbindung mit Überleben von Mutter und Kind durchzuführen. Historisch war der Vater durch die 'lex caesarea' (caedere: herausschneiden) verpflichtet, einen Kaiserschnitt an einer verstorbenen Schwangeren durchzuführen, damit Mutter und Kind getrennt voneinander beigesetzt werden konnten. Dem Schweizer Schweinekastrierer Jacob Nufer gelang 1500 der erste bekannte erfolgreiche Kaiserschnitt der Neuzeit, wobei seine Frau nicht nur den Eingriff überlebte, sondern auch ein Jahr später spontan Zwillinge und dann noch weitere vier Kinder zur Welt brachte.

In Deutschland gelang 1610 der erste erfolgreiche Kaiserschnitt dem Wundarzt Jeremias Trautmann in Wittenberg.⁸ An der Berliner Charité führte der Chirurg Joachim Friedrich Henckel 1769 erstmals eine Sectio entlang der Linea alba durch.⁹

1.1.2 Entstehung der modernen Geburts- und Perinatalmedizin

Bis zum 20. Jahrhundert konzentrierte sich die Geburtshilfe im Wesentlichen auf die Geburt selbst. Dies sollte sich erst 1901 in Edinburgh ändern, als John Ballantyne die erste Fachabteilung zur Betreuung Schwangerer eröffnete.¹⁰

Die vorangegangenen Ereignisse haben maßgeblich die Aufgaben der Ärzte und Hebammen bei der Betreuung Schwangerer verändert.

Bei den Hebammen kann neben der „typischen“ Überwachung und Unterstützung der Mutter unter der Geburt noch zwischen der Schwangerenvorsorge und Nachsorge unterschieden werden. In Perinatalzentren erfolgt darüber hinaus die intensivmedizinische Überwachung von (Hoch)-Risikoschwangeren oder operierten Patientinnen auch durch Hebammen.

Aber auch die ärztliche Tätigkeit hat sich grundlegend verändert. Wie bereits berichtet, begann bis in das 19. Jahrhundert die Behandlung der Mütter erst zum Zeitpunkt der Geburt. Geburtshilfliche Abteilungen wurden erst am Anfang des 20. Jahrhunderts etabliert. Aufgabe dieser Einrichtungen war es, die mütterliche Sterblichkeit und Säuglingssterblichkeit zu senken.¹¹

1.1.3 Heutige Situation der Risikogeburtsmedizin

1.1.3.1 Grundlagen der Schwangerenvorsorge

In Deutschland ist die Schwangerenvorsorge durch die „Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien“)¹² geregelt.

Durch diese wird seit 1966 rechtlich festgelegt, welche Leistungen Schwangere für eine umfassende Betreuung und Unterstützung erhalten sollen und dass die resultierenden Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden.

Laut den Mutterschaftsrichtlinien sollen Schwangere bis zur 32. Schwangerschaftswoche vierwöchentlich und danach alle zwei Wochen im Rahmen einer Screening-Untersuchung untersucht werden. Sollte sich bei diesen Untersuchungen die Notwendigkeit für eine intensivierete Überwachung ergeben, können weiterführende Untersuchungen, z. B. Ultraschall, und häufigere Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

Das Risikoprofil der Schwangeren hat sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte maßgeblich verändert. Zu den Hauptursachen gehört das zunehmende Alter der Schwangeren und die Nutzung der Reproduktionsmedizin. Andererseits haben sich durch medizinische Fortschritte, beispielsweise in der Ultraschalltechnologie und der Labormedizin, auch neue diagnostische Möglichkeiten ergeben. Durch die Verlegung detaillierter Vorsorgen in das erste und zweite Trimenon ist es nun möglich, frühzeitig eine Untersuchung des Kindes und Risikoabschätzung für die Schwangerschaft durchzuführen.

Seit den 1980er Jahren ist der Ultraschall Teil der Mutterschaftsrichtlinien. Gefordert werden in ihnen drei Ultraschalluntersuchungen, die in der Anlage 1a geregelt sind.

Die erste Untersuchung findet zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche (8 + 0 bis 11 + 6 SSW (1. Screening) statt. Neben der Vitalität der Schwangerschaft sollen der intrauterine Sitz des Embryos und Mehrlingsschwangerschaften identifiziert werden. Die Messung der Scheitelsteißlänge dient dazu, das Schwangerschaftsalter zu bestimmen.¹³ Ferner lässt sich zu diesem Zeitpunkt bei Mehrlingsschwangerschaften eine verlässliche Aussage zur Chorionizität treffen.¹⁴⁻¹⁶ Bei dichorialen Schwangerschaften ragt plazentares Gewebe in das Septum zwischen den Chorionhöhlen hinein, was als Lambda-Zeichen bezeichnet wird. Bei

monochorialen Schwangerschaften liegt dieses Zeichen nicht vor, hier liegen die Amnionhöhlen T-förmig direkt aneinander (T-Sign). Dies erlaubt eine frühe Risikoabschätzung hinsichtlich des fetofetalen Transfusionssyndroms (FFTS; englisch twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS). Darüber hinaus kann zusätzlich ein sogenanntes Ersttrimesterscreening zwischen 11+0 und 13+6 SSW durchgeführt werden.

Während es sich bei dieser Untersuchung zunächst um ein Aneuploidiescreening handelte ist es heute auch möglich, Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine fetale Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR) oder Präeklampsie – also Komplikationen des zweiten und dritten Trimenons - bereits frühzeitig zu erkennen.

Dies ist gerade deshalb interessant, weil aktuelle Studien vielversprechende Daten zu Interventionsmöglichkeiten geboten haben.¹⁷ Hinsichtlich des Down Syndrom Screenings waren ursprünglich das mütterliche Alter und eine von Down Syndrom betroffene vorangegangene Schwangerschaft die einzigen etablierten Faktoren, anhand derer Risikoschwangere identifiziert wurden.

Heute ist der am weitesten etablierte Screeningtest eine Kombination aus Ultraschall und Serummarkern, wobei die Diagnose nur mittels invasiver Diagnostik (Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenbiopsie, Chorionic villus sampling, CVS) gestellt werden konnte. Seit einigen Jahren ist der nichtinvasive Pränataltest verfügbar. Hierbei wird zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut identifiziert und untersucht.^{18,19}

1.1.3.2 Risikofaktoren der Schwangeren – Alter und Gewicht

Nach den Mutterschaftsrichtlinien gilt eine Schwangere über 35 Jahre als Risikoschwangere. Das mütterliche Alter hat zunächst einen Einfluss auf die Fertilität, da ein solches mit einer Zeitverlängerung bis zur erfolgreichen Konzeption assoziiert wird.²⁰ Ferner steigt mit dem Alter der Schwangeren das Risiko für eine fetale Chromosomenerkrankung, wie beispielsweise der Trisomie 21 (Down Syndrom, Abbildung 1). Aus diesem Grund wurde das altersunspezifische Risiko für eine Schwangerschaft mit Down Syndrom von 1:700 auf eine altersabhängiges Risikokalkulation (15. Lebensjahr: 1:1600; 45. Lebensjahr: 1:28) geändert.²¹

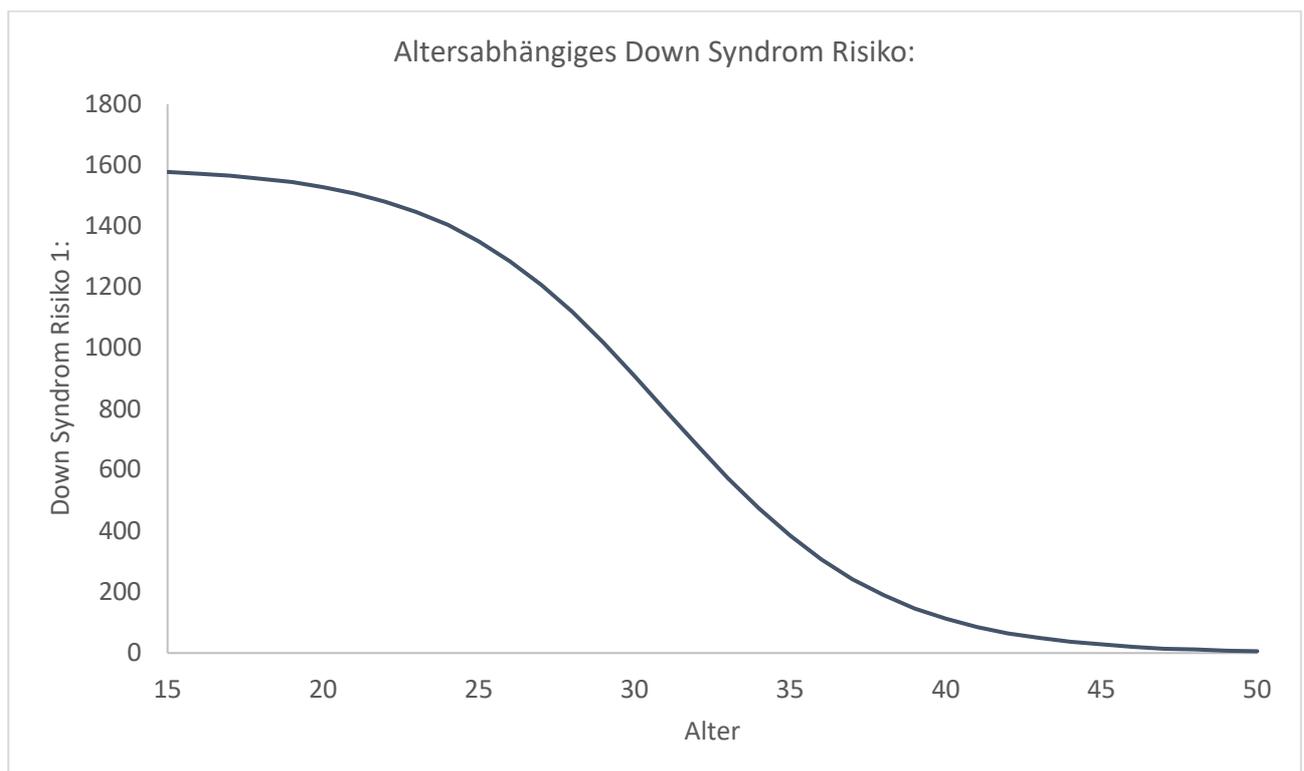


Abbildung 1: Risiko für eine Geburt eines Kindes mit Down Syndrom in Abhängigkeit des mütterlichen Alters (adaptiert nach Cuckle et al. ²²)

Neben den altersbedingten Schwangerschaftskomplikationen gibt es jedoch auch Risiken, die mit Co-Faktoren (z. B. Mehrlingsschwangerschaft, Multiparität, und

chronischen Erkrankungen) assoziiert werden, welche bei jüngeren Schwangeren seltener beobachtet werden.²³

Die am häufigsten auftretenden Komplikationen der Schwangerschaft sind der arterielle Hypertonus (präexistenter und schwangerschaftsassoziierter) und der Diabetes mellitus (vorbestehender Diabetes und Gestationsdiabetes). Die Prävalenz des Hypertonus in der Schwangerschaft liegt bei etwa 5-8 %²⁴ und die des Gestationsdiabetes liegt bei ca. 6-7 %²⁵, wobei eine Assoziation mit fortgeschrittenem mütterlichen Alter und Adipositas besteht. Die Adipositas selbst ist jedoch auch ein unabhängiger Risikofaktor für Gestationsdiabetes oder Hypertonus²⁶ sowie eine Frühgeburt.²⁷

Das Risiko an Gestationshypertonus zu erkranken ist bei Schwangeren über 35 Jahre bis zu viermal höher gegenüber jüngeren.²⁸

Auch das Risiko für eine Präeklampsie steigt mit dem Alter (Normalpopulation bei ca. 3-4 %, bei über 40-jährigen 5-10 %, bei über 50-jährigen 35 %).²⁹

Analog hierzu verhält es sich auch beim Gestationsdiabetes (Normalpopulation unter 35 Jahren 3 %, bei über 40-jährigen 7-12 %, bei über 50-jährigen 20 %).³⁰

Ferner ist auch die Inzidenz plazentarer Erkrankungen (vorzeitige Plazentalösung oder Plazenta praevia) mit fortgeschrittenem Alter erhöht.

Eine Metaanalyse von Flenady und Kollegen zeigte zudem, dass die erwähnten Co-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für eine stille Geburt (OR 1,65; 95 % CI 1,61-1,71) einhergehen.³¹

In Hinsicht auf die Schwangeren zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des mütterlichen Alters Erstgebärender im Verlauf der letzten Jahre.

Das Alter einer Erstgebärenden lag im Jahr 2009 bei 28,8 Jahren, während es im Jahr 2014 schon auf 29,5 Jahre angestiegen war. Diese Beobachtung ließ sich auch beim

zweiten Kind nachweisen, hier war das Alter der Mutter von 31,3 Jahren auf 31,8 Jahre angestiegen (Abbildung 2).^{2,32}

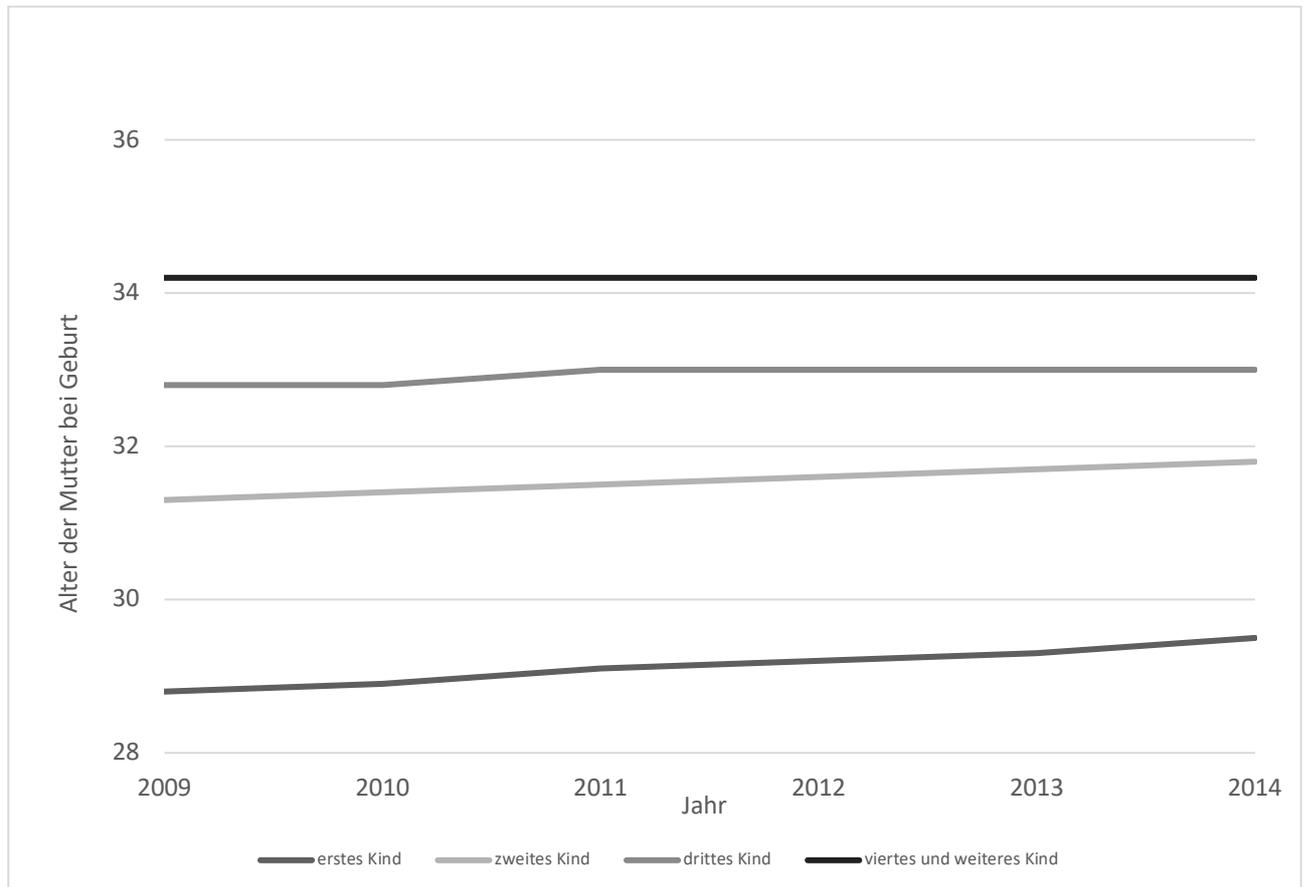


Abbildung 2: Entwicklung des Lebensalters der Mütter im Jahresverlauf (Quelle: Statistisches Bundesamt^{2,32}).

Die Veränderungen werden noch deutlicher, wenn das Alter kumuliert auf alle Schwangerschaften untersucht wird. Im Ergebnis ist heute mehr als ein Viertel der Schwangeren über 35 Jahre alt (1992: 10,2 %; 2014: 25,4 %, Abbildung 3).^{2,33}

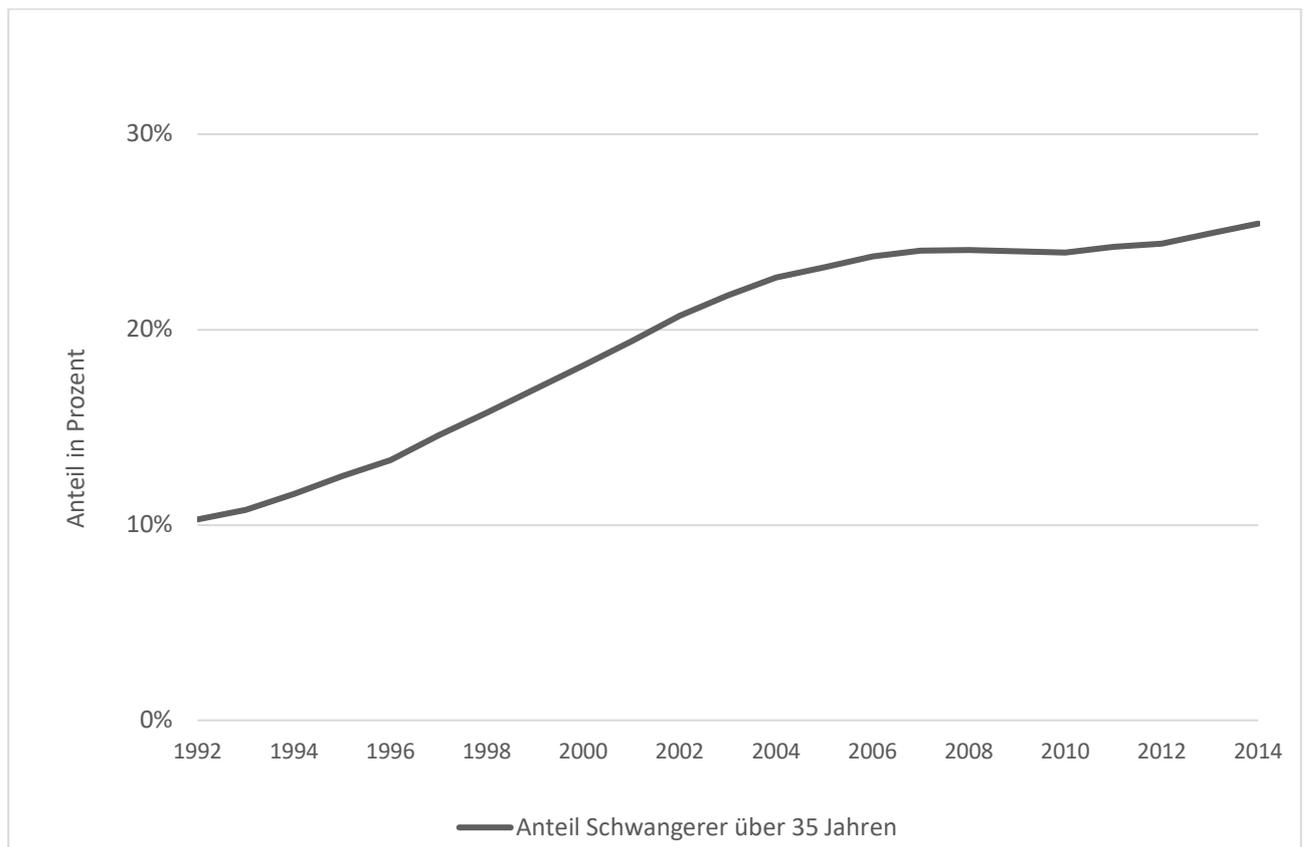


Abbildung 3: Anteil Schwangerer über 35 Jahren zwischen 1992 und 2014 (Quelle: Statistisches Bundesamt^{2,33})

1.1.3.3 Mehrlingsschwangerschaften

Diverse Arbeiten konnten bereits zeigen, dass seit den 1980er Jahren in allen Industrienationen Raten von Mehrlingen ansteigen, was insbesondere durch die Inanspruchnahme der Reproduktionsmedizin erklärt werden kann.³⁴ Ein bedeutendes Problem der Mehrlingsschwangerschaften ist, dass ca. 40-60 % von ihnen als Frühgeburt geboren werden.³⁵ Eine Auswertung der Daten der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)“ ergab eine Frühgeburtenrate von 57,4 % bei Mehrlingen.³⁶ Gegenüber Einlingen ist die perinatale Mortalität bei Zwillingen um den Faktor 4 und bei Drillingsen sogar um den Faktor 6 erhöht³⁷, wobei es hinsichtlich der Morbidität und Mortalität unerheblich ist, ob die Mehrlinge spontan oder nach reproduktionsmedizinischer Unterstützung entstanden sind.³⁸

Mathematisch lässt sich die Häufigkeit spontaner Mehrlinge nach der Hellin'schen Regel (Formel: $1:85^{n-1}$) berechnen. „n“ entspricht hierbei der Anzahl der Kinder, was bei Zwillingen in einer errechneten Häufigkeit von 1:85 (1,2 %) und bei Drillings von $1:85^2$ (=1:7225; 0,014 %) resultiert.

Die Daten des statistischen Bundesamts für Deutschland offenbaren einen deutlichen Anstieg der Mehrlingsgeburten. Auf 1000 Mütter kamen 1950 11,6 Zwillingsgeburten bzw. 0,1 Drillingsgeburten, wobei sich die Zwillingshäufigkeit zum Jahr 2014 nahezu verdoppelt (18,4) und bei den Drillingsgeburten sogar vervierfacht (0,4) haben (Abbildung 4).^{2,39}



Abbildung 4: Entwicklung der Zwillings- und Drillingsgeburten je 1000 Mütter zwischen 1950 und 2014

(Quelle: Statistisches Bundesamt^{2,39})

Diese Zahlen illustrieren aber auch eindrücklich, dass die Mehrheit der Schwangeren mit Mehrlingsschwangerschaften im Laufe ihrer Schwangerschaft wegen einer drohenden Frühgeburt stationär behandelt werden müssen. Die Komplexität der Fälle wird mit Blick auf die deutschen DRG (Diagnosis Related Groups) Daten der Kaiserschnitte deutlich, da ca. ein Drittel der Schwangeren ihr Kind per Kaiserschnitt auf die Welt bringen (2016: 32,01 %).⁴⁰ Zusammenfassend werden Krankenhausfälle auf Grundlage von Haupt- und Nebendiagnosen, Prozedurencodes und demographischen Variablen in Fallgruppen eingeordnet, die der Krankenkasse schließlich als Abrechnungsgrundlage dient. Als Indikator für die Komplexität der Fälle sind insbesondere die sekundären oder ungeplanten – sowohl aus mütterlicher als auch kindlicher Indikation – Kaiserschnitte interessant.

So konnte eine Analyse der Daten der Charité- Universitätsmedizin Berlin (2010-2015) belegen, dass die Anzahl der sekundären Sectiones kontinuierlich angestiegen ist (2010: 19,03 %;2015: 32,02 %).²

1.1.4 Diagnostische Optionen

1.1.4.1 Ersttrimesterscreening und frühe Fehlbildungsdiagnostik

Historisch gelang es 1966 erstmals, eine Chromosomenanalyse aus Fruchtwasser durchzuführen.⁴¹ Wenig später beschrieben Valenti und Kollegen, dass eine Trisomie des Chromosoms 21 die Ursache des Down Syndroms ist, was die Möglichkeit der pränatalen Diagnose mittels Fruchtwasseruntersuchung ermöglichte.⁴² Das mütterliche Alter als Risikofaktor war bekannt, so dass anfangs Fruchtwasseruntersuchungen einzig aufgrund eines erhöhten Lebensalters der Schwangeren indiziert wurden.

Brock und Sutcliffe erkannten einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Konzentration des Alpha-1-Fetoproteins (AFP) und Neuralrohrdefekten wie der Spina

bifida.⁴³

Ferner wurde festgestellt, dass diese erhöhten Konzentrationen nicht nur im Fruchtwasser, sondern auch im mütterlichen Serum nachweisbar waren, was erstmals eine nichtinvasive Diagnose von Neuralrohrdefekten ermöglichte.⁴⁴⁻⁴⁶

Ungefähr zehn Jahre später beschrieben Cuckle und Merkatz eine Assoziation von erniedrigten Werten des AFP und dem Down Syndrom, was nun zusätzlich zu den Neuralrohrdefekten ein Serum-Screening auf das Down Syndrom erlaubte.^{47,48}

Erstmalig konnte Frauen somit eine Alternative zum primären invasiven Screening angeboten werden, welches mit einer eingriffsbedingten Verlustrate von bis zu 1,5 % assoziiert war.⁴⁹

Im weiteren Forschungsverlauf zeigte sich, dass gegenüber Schwangerschaften mit unauffälligem Karyotyp die Serumkonzentrationen des humanen Choriongonadotropins (hCG) bei Schwangerschaften mit einem Down Syndrom höher⁵⁰ und die Konzentrationen von unkonjugiertem Estriol (uE3) niedriger waren.⁵¹

Wald et al. kombinierten diese drei Biomarker (AFP, hCG und uE3) mit dem mütterlichen Alter zum sogenannten Triple Test, der zu einer Detektionsrate von 60 % bei einer 5 % Falsch-Positiv-Rate führte.⁵²

In den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte eine Steigerung der Detektionsrate durch Ersatz des hCG durch die freie beta Untereinheit des hCG erreicht werden (f β -hCG).^{53,54}

Durch die Erweiterung um das Inhibin-A wurde der Quadruple Test etabliert.⁵⁵

Durch die Möglichkeit, mittels Chorionzottenbiopsie plazentares Gewebe im ersten Trimenon zu untersuchen, entstand auch ein Bedarf für ein biochemisches a priori

Screening.

Bis auf das freie beta-hCG war jedoch die Performance der o. g. Marker für die Differenzierung zwischen aneuploiden und euploiden Feten unzureichend.⁵⁶

1993 zeigte Brambati, dass in ungefähr der Hälfte aller Schwangerschaften mit einem Down Syndrom die maternale Serumkonzentration vom pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) reduziert war.⁵⁷

Neben den Fortschritten bei den Serummarkern konnten aber auch auf sonographischer Ebene Erfolge verbucht werden. So beschrieb die Londoner Arbeitsgruppe um Kypros Nicolaides eine verdickte Nackentransparenz bei Feten mit Down Syndrom im ersten Trimenon.^{58,59}

Auf der Grundlage des altersabhängigen Down-Syndrom-Risikos und des Schwangerschaftsalters (nach SSL) konnte durch die Kombination von Ultraschall- und Serummarkern (fβ-hCG, PAPP-A and NT, combined test) eine Risikoadjustierung für eine Schwangerschaft mit Down Syndrom durchgeführt werden.^{60,61}

Dieser combined test ist über die Jahre um weitere Marker wie das Nasenbein, den Trikuspidalfluss und Fluss des Ductus venosus erweitert worden.⁶²

Eine jüngst veröffentlichte prospektive Studie von Santorum et al. ergab Detektionsraten beim Ersttrimesterscreening von 90 % für eine Trisomie 21, 97 % für eine Trisomie 18 und 92 % für eine Trisomie 13. Ferner konnten mehr als 95 % aller Triploidien und Turner-Syndrome sowie mehr als 50 % anderer Chromosomopathien bei einer Falsch-Positiv-Rate von 4 % identifiziert werden.⁶³

Zusammenfassend gilt, dass die Risikoberechnung als Entscheidungshilfe für eine invasive Diagnostik oder einen nichtinvasiven Pränataltest (NIPT) dienen soll. Klassischerweise gilt ein cut-off von 1:100 nach welchem eine invasive Diagnostik

empfohlen wird. Im Zeitalter des NIPT wurde von Kagan et al. ein optionaler Einsatz dieses Testverfahrens bei intermediärem Risiko (1:50-1:1000, contingent screening) vorgeschlagen.⁶⁴ Aufgrund der hohen NIPT-Sensitivität wäre bei einem unauffälligen Befund eine Trisomie 21 weitestgehend ausgeschlossen. Zudem ließe sich die Zahl erforderlicher Punktionen weiter reduzieren. Die Sensitivität dieser Screening-Methode wird mit 97 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 1 % angegeben.⁶⁵

Ferner ist auch die direkte sonographische Untersuchung fetaler Fehlbildungen möglich, die mit und ohne dorsonuchale Ödeme auffallen können.

Dorsonuchale Ödeme können beispielsweise durch eine kardiale Dysfunktion bei Vitien, einen behinderten venösen Rückstrom – kompressionsbedingt bei Thoraxfehlbildungen oder Zwerchfellhernien, gestörte Lymphdrainage bei Fehlbildungen des lymphatischen Systems, Bindegewebsstörungen (z. B. Skelettdysplasien) oder eine frühe fetale Anämie bei einer Parvovirus B19 Infektion bedingt sein.

Aber auch andere strukturelle Fehlbildungen können bereits im ersten Trimester diagnostiziert werden. Eine Metaanalyse von Karim et al. beschrieb eine Detektionsrate von 40 % im Niedrigrisiko- und 61 % im Hochrisikokollektiv.⁶⁶

Die höhere Detektionsrate wird dadurch erklärt, dass Frauen aus diesem Kollektiv einerseits eher für einen dezidierten sonographischen Fehlbildungsausschluss überwiesen und andererseits in Kenntnis der Risiken genauer untersucht werden.⁶⁷

1.1.4.2 Screening auf Schwangerschaftskomplikationen

Zum Zeitpunkt des Ersttrimesterscreenings ist es auch möglich, eine Abschätzung für Schwangerschaftsrisiken durchzuführen. Ein gutes Beispiel ist hierfür die Präeklampsie, die in Ihrer Prävalenz die Häufigkeit des Down Syndroms bei weitem übersteigt.

In einer Übersichtsarbeit von Abalos et al. sind 4,6 % (95 % CI 2,7-8,2) der Schwangerschaften weltweit von einer Präeklampsie betroffen.⁶⁸ Prävalenzunterscheide zwischen einzelnen Studien lassen sich teilweise durch Altersunterschiede der Mütter oder den Anteil der Nullipara in den Studienkollektiven erklären.⁶⁹ Ferner unterscheidet sich die Prävalenz in Abhängigkeit des Gestationsalters. Die Prävalenz der „early-onset“-Präeklampsie (<34 SSW) wird mit 0,3 % und die der „late-onset“-Präeklampsie mit 2,7 % angegeben.⁷⁰

Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings ist es möglich, eine Risikokalkulation für eine Präeklampsie durchzuführen. Hierbei wird der mittlere Pulsatilitätsindex (Mean-PI) der Aa. uterinae, der Blutdruck und serumbiochemische Parameter wie PAPP-A und Placental Growth Factor (PIGF) in die Berechnung einbezogen, womit in Abhängigkeit der verwendeten Marker eine Detektionsrate von ca. 91 % für eine frühe Präeklampsie bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5 % erreicht werden kann.⁷¹

1.1.4.3 Fehlbildungsausschluss im zweiten Trimenon

Typischerweise findet der Fehlbildungsausschluss zwischen 19 und 22 Schwangerschaftswochen statt. Durch die frühzeitige Erkennung von Fehlbildungen kann das perinatale Management optimiert werden. So kann einerseits die optimal ausgestattete Geburtsklinik gewählt und das Kind muss nicht erst postnatal dorthin verlegt werden („in-utero-Transport“). Andererseits konnten am Beispiel angeborener Herzfehler diverse Studien belegen, dass das kindliche Outcome deutlich besser ist, wenn eine pränatale Operationsplanung durchgeführt werden konnte.^{72,73} Aber auch bei maternalen Komplikationen wie beispielsweise einer invasiven Plazentationsstörung kann das peripartale und operative Management verbessert werden.⁷⁴

1.2 Rolle bildgebender Verfahren in der Geburtsmedizin

1.2.1 Geschichte des klinischen Ultraschalls und Einführung in die klinische Routine

Nach dem Untergang der Titanic 1912 auf ihrer Jungfernfahrt von Southampton nach New York nach einer Kollision mit einem Eisberg wurde intensiv an Möglichkeiten geforscht, mittels Ultraschall Unterwasserobjekte zu identifizieren. Mit einem von dem Franzosen Paul Langevin entwickelten Sonar gelang es 1916, ein untergetauchtes deutsches Unterseeboot zu finden und zu versenken.

Mittels hochfrequentem Ultraschall gelang es, Metall-Materialprüfer zu entwickeln, welche im zweiten Weltkrieg von großer Bedeutung waren, wobei die Erkenntnisse jedoch erst nach diesem veröffentlicht wurden.^{75,76}

Mit einem Sonargerät untersuchten Howry und Bliss erstmalig Gewebe von einem Menschen, der sich in einem Wasserbad befand.⁷⁷ Zeitgleich veröffentlichte Wild seine Ergebnisse zur Ultraschalluntersuchung der Brust.⁷⁸

Dem deutschen Physiker Carl Helmut Hertz und dem schwedischen Arzt Inge Edler gelang es erstmalig die Myokardbewegungen des menschlichen Herzens mittels Ultraschall zu untersuchen und auch Ultraschall diagnostisch einzusetzen.^{79,80}

Als Pionier bei der Ultraschalldiagnostik in der Frauenheilkunde gilt der schottische Arzt Ian Donald. Im zweiten Weltkrieg hatte er bei der Royal Air Force mit Ultraschallgeräten („flaw detectors“) Materialprüfungen durchgeführt. Nach dem Krieg erstellte er zweidimensionale Ultraschallbilder von menschlichem Gewebe, wofür er beim Prototyp seines Ultraschallgeräts zwei Materialprüfer verwendete. Seine Ergebnisse publizierte er 1958 im Lancet unter dem Titel „Investigation of abdominal

masses by pulsed ultrasound“.⁸¹ Diese Arbeit gilt als eine der wichtigsten Publikationen zur klinischen Anwendung des Ultraschalls überhaupt. Bis in die sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnten nur statische Bilder aufgenommen werden. Das erste „echte“ Ultraschallgerät mit Echtzeitdarstellung wurde unter dem Namen „Vidoson“ 1965 von Siemens vorgestellt (Abbildung 5).

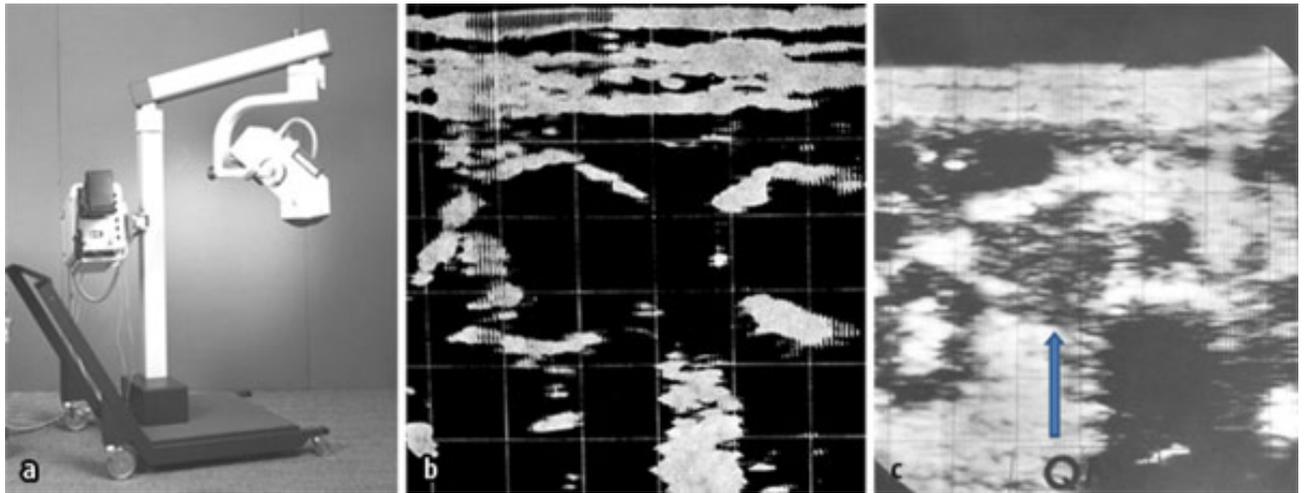


Abbildung 5 a: Vidoson, Siemens. b: Zwillinge, 1968. c: Pankreastumor, 1973 (mit freundlicher Genehmigung des Ultraschallmuseums der DEGUM⁸²)

Seit dieser Zeit hat sich die Ultraschalltechnologie kontinuierlich weiterentwickelt. Insbesondere die Sondentechnologie verbesserte sich. Mitte der 1980er Jahre wurde von der Kretztechnik AG die erste praxistaugliche Endovaginalsonde vorgestellt. 1985 stellte Aloka den Farbdoppler vor, mit welchem farbkodierte Gefäße überlagernd auf das B-Bild gelegt werden konnten.

Die folgenden Jahre brachten im wesentlichen schnellere Geräte aufgrund höherer Prozessorleistungen und der Entwicklung verschleißarmer Hochgeschwindigkeitsfestplatten (z. B. Solid-State-Drive, SSD). Unabhängig von diesen Errungenschaften verbleibt die Ultraschalltechnologie benutzerabhängig. Zur Reduktion des Faktors Mensch wurden daher Technologien entwickelt, die den Anwender bei seiner Tätigkeit unterstützen soll. Hierzu gehören beispielsweise (semi-

) automatische Manipulationen von Volumendatensätzen oder Messungen. Methodisch wird derzeit besonderes auf den Gebieten der Sonoelastographie, des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls und dem intraoperativen Ultraschall geforscht.

1.2.2 Klinische Anwendungsgebiete des Ultraschalls

1.2.2.1 Biometrie

Die Verfügbarkeit der Echtzeitsonographie erlaubte es bald, Wachstumskurven für diverse fetale Strukturen wie beispielsweise Knochen oder den Augenabstand zu erstellen.⁸³ Durch die Kombination von Femurlänge, Bauch- und Kopfmaßen war es möglich, das Fetalgewicht zu schätzen.⁸⁴

1.2.2.2 Dopplersonographie

Die Dopplersonographie erlaubt nicht nur die Darstellung von Blutflüssen, sondern auch die Beurteilung der Widerstände und der Blutflussgeschwindigkeiten. Dies hat vor allem eine Bedeutung bei der Betreuung Schwangerer mit wachstumsverzögerten Feten (IUGR, intrauterine growth restriction). Initial hatte Sturla Eik-Nes während seiner Zeit in Lund beobachtet, dass die Blutflussmuster in der fetalen Aorta von IUGR Feten gegenüber zeitgerecht entwickelten Feten alteriert war.⁸⁵

Die Arbeitsgruppe von Wladimiroff und Kollegen aus den Niederlanden beschrieben bei der Untersuchung der fetalen Hirngefäße die "Zentralisierung" der Zirkulation, die bei IUGR Feten als kompensatorische Maßnahme beobachtet wird.⁸⁶

Die Bedeutung der Flussmuster der Umbilicalarterie in der fetalen Zustandsüberwachung ist auf die Arbeiten von Trudinger et al. zurückzuführen.⁸⁷ Zu Beginn der achtziger Jahre beschrieb die Arbeitsgruppe um Stuart Campbell die Wellenform der A. uterina sowie später die Assoziation erhöhter Gefäßwiderstände in Kombination mit einem postsystolischen Notch mit der Entwicklung einer

Präeklampsie, vorzeitigen Plazentalösung und einer IUGR.^{88,89} Giancarlo Mari gelang es schließlich in seiner Pionierarbeit aus dem Jahr 2000, von einer Anämie betroffene Feten anhand der Flussgeschwindigkeit des Blutes in der A. cerebri media (ACM) zu identifizieren.⁹⁰

1.2.2.3 Fetale Fehlbildungsdiagnostik und Echocardiographie

Angeborene Fehlbildungen betreffen etwa 2-3 % aller Neugeborenen. Der Großteil der Fehlbildungen wird erst nach der Geburt diagnostiziert. Besonders niedrig war die Detektionsrate (17 %) in einer multizentrischen Studie (RADIUS), die von Ewigman und Kollegen publiziert wurde.⁹¹ Diese Daten wurden seinerzeit sehr kontrovers diskutiert, da andere multizentrische Studien, wie beispielsweise von Levi und Kollegen aus Belgien zum Teil deutlich höhere Detektionsraten ergaben.⁹² Es zeigte sich aber auch, dass sich in monozentrischen Studien zum Teil deutlich höhere Detektionsraten ergaben, wie eine Studie aus Spanien mit einer Detektionsrate 85 % zeigte.⁹³ Die pränatale Diagnose von Fehlbildungen und die Bedeutung einer solchen zeigt sich besonders bei angeborenen Herzfehlern. Mehrere Studien konnten belegen, dass das Outcome für die Kinder deutlich günstiger ist, wenn der Herzfehler vor der Geburt bekannt war.^{72,73}

1.2.2.4 Diagnostik chromosomaler Erkrankungen

Vor der Einführung des Ultraschalls wurde allen Frauen über 35 Jahren eine Amniozentese als Down Syndrom-Screening angeboten. Dies bedeutete aber auch, dass betroffene Schwangerschaften von Frauen unter 35 Jahren nicht identifiziert wurden. Benacerraf beschrieb zunächst eine Assoziation zwischen Down Syndrom und einer verdickten Nackenfalte im zweiten Trimenon - später auch mit weiteren Markern wie einem erweiterten Nierenbecken und einem verkürzten Femur.⁹⁴

Dies ergab nun die Möglichkeit, die Entscheidung für oder gegen eine Fruchtwasseruntersuchung - basierend auf Ultraschallbefunden - anzubieten.

Die Pionierarbeit zum Down-Syndrom-Screening im ersten Trimenon wurde 1992 von Kypros Nicolaides veröffentlicht, in welcher er die Nackentransparenz vorstellte.⁵⁸ Unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters und dem Schwangerschaftsalter (basierend auf der Scheitelsteißlänge, SSL), konnte ein individuelles Aneuploidierisiko für die Schwangere berechnet werden.

Weitere Arbeiten folgten über diverse zusätzliche Ultraschall- und biochemische Marker im mütterlichen Serum. Heute kann durch eine Kombination dieser verschiedenen Marker eine Detektionsrate von über 90 % bei einer 5-prozentigen Falsch-Positiv-Rate erreicht werden.^{95,96}

1.2.2.5 Zervixsonographie und Frühgeburt

Als Hauptursache perinataler Morbidität und Mortalität gilt die Frühgeburt. Sie wird von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) als eine Geburt vor 37 + 0 Schwangerschaftswochen definiert. Trotz zunehmendem Wissens über Risikofaktoren und pathophysiologische Mechanismen ist in den letzten Dekaden die Frühgeburtenrate in den meisten Ländern konstant geblieben oder gar angestiegen.⁹⁷⁻¹⁰¹

Auch wenn die genauen Hintergründe noch nicht abschließend analysiert wurden, liegt vor der Frühgeburt häufig eine vorzeitige Zervixreifung und/oder Muttermundseröffnung vor. Mehrere Studien konnten bereits in den frühen achtziger Jahren einen Zusammenhang zwischen vorzeitiger Zervixreifung und der Entstehung einer Frühgeburt belegen. Anderson et al. belegten die Überlegenheit der transvaginalen Untersuchung¹⁰² und Iams und Kollegen konnten zeigen, dass durch eine Screeninguntersuchung zwischen 23 und

24 Schwangerschaftswochen ein Großteil der Schwangeren identifiziert werden konnte, die vorzeitige Wehen entwickeln würden.¹⁰³ Nicolaidis und Kollegen untersuchten mehr als 30.000 Schwangere und konnten bei einem Cut-off der Zervixlänge von 15 mm 50 % der Frauen mit einer Frühgeburt vor 33 SSW identifizieren.¹⁰⁴ Dies bedeutet im Umkehrschluss aber auch, dass die anderen 50 % unerkannt bleiben.

Basierend auf der Annahme, dass eine vorzeitige Zervixreifung nicht nur mit einer Verkürzung sondern auch mit einer Erweichung der Cervix uteri einhergehen müsste, wurde die Sonoelastographie als diagnostische Methode vorgeschlagen.¹⁰⁵

Die Sonoelastographie wurde erstmalig vor ungefähr 35 Jahren beschrieben¹⁰⁶ und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit ihr wird die Elastizität von Gewebe im Sinne eines „digitalen Fingers“ durch Farbcodierung des B-Bilds sichtbar gemacht.^{107,108} Dies geschieht im Wesentlichen durch Analyse der Gewebsdeformation nach externer Druckapplikation. Dies kann entweder durch manuelle Kompression (statisch) oder Scherwellen (dynamisch) erfolgen.¹⁰⁹ Im physikalischen Sinne handelt es sich um eine visuelle Darstellung des Young'schen Elastizitätsmoduls, einem physikalischen Parameter, der den Härtegrad von Materialien charakterisiert. In der medizinischen Bildgebung gelang es mittels Sonoelastographie verschiedene Tumorarten, beispielsweise in der Brust¹¹⁰, Schilddrüse¹¹¹, Prostata¹¹², Lymphknoten¹¹³ oder Lebererkrankungen¹¹⁴ zu beurteilen. Seit einiger Zeit wird die Technologie auch in der Geburtsmedizin und Frauenheilkunde angewendet. In der Geburtsmedizin wird sie hauptsächlich zur Beurteilung der Zervix im Kontext der Frühgeburt¹¹⁵⁻¹¹⁷ und in der Gynäkologie zur Beurteilung uteriner Tumoren wie zum Beispiel des Zervixkarzinoms¹¹⁸ oder Myomen¹¹⁹ verwendet.

1.2.2.6 Volumensonographie (3D und 4D Ultraschall)

Kazunori Baba forschte bereits in den 80er Jahren an der 3D Volumensonographie. Es dauerte jedoch noch ein weiteres Jahrzehnt, bis die Geräte die Markreife erreicht hatten.^{120,121} Um die Jahrtausendwende herum war die Echtzeit-Volumensonographie verfügbar (4D).

Der wesentliche Unterschied zwischen 2D und 3D Ultraschall ist die Aufnahmetechnik bzw. Gewinnung der Daten. Beim zweidimensionalen Ultraschall werden Bilder oder Filmsequenzen gespeichert, während beim dreidimensionalen räumliche Informationen in Form von Volumina (Volumendatensätzen) abgelegt werden. Bedingung dafür ist der Einsatz von besonderen Schallköpfen, nämlich Motorsonden, bei welchen die Kristalle für die Volumenaufnahme von einem Motor mechanisch bewegt werden oder elektronische Sonden, bei denen die Kristallreihen als Fläche angeordnet sind („Matrix“). Die gewonnenen Daten können dann offline mittels verschiedener Modalitäten bzw. Modi nachbearbeitet oder untersucht werden. Da die dreidimensionale Sonographie einfach betrachtet nichts Anderes als ein „Stapel“ zweidimensionaler Ultraschallbilder ist, sind optimale Schallbedingungen für beide Modalitäten, 2D und 3D, von höchster Bedeutung.¹²²

Zu den am häufigsten eingesetzten Ultraschallmodi gehört der Surface Mode oder Oberflächenmodus, der eine Aufsicht auf Objekte erlaubt. Der Blick erfolgt hierbei von der Blickebene oder Render-Line.¹²²

Am besten gelingen die Bilder, wenn das Zielobjekt von reichlich Fruchtwasser umspült ist, da es sich so besonders gut von der Umgebung abgrenzen lässt. Liegen zusätzliche Objekte (z. B. Nabelschur oder Extremitäten) zwischen der Render-Line und dem eigentlichen Zielobjekt, kommt es schallschattenbedingt zu Artefakten. Heutzutage können Oberflächenmodusbilder durch intelligente Algorithmen, zum Beispiel durch künstliches Licht- und Schattenspiel, nachbearbeitet werden, was

nahezu fotorealistische Darstellungen erlaubt (Abbildung 6).



Abbildung 6: 3D Oberflächendarstellung eines Feten in der 36. SSW unter Verwendung künstlichen Lichts (Realistic Vue, Samsung Medison) und Abbildung desselben Kinds 3 Wochen später nach der Geburt (Quelle: privat, mit freundlicher Genehmigung der Eltern).

Vierdimensionale (4D) Sonographie beschreibt die kontinuierliche Aufnahme von Volumensequenzen, weshalb sie auch als dynamische dreidimensionale Sonographie bezeichnet wird. Hierdurch können z. B. bewegte 3D Bilder aufgenommen werden.

Durch diese Aufnahmemethode konnte das Auftreten von Bewegungsartefakten - allerdings zu Lasten der Auflösung - reduziert werden, wobei dieser Nachteil bei der aktuellen Gerätegeneration kaum noch nachweisbar ist.

Der Multiplanar-Modus beschreibt eine Ultraschalltechnik, bei welcher drei senkrecht zueinanderstehende Ebenen zeitgleich dargestellt werden (Abbildung 7). In allen drei

dargestellten Ebenen wird der Schnittpunkt dargestellt. So ist es möglich unter kontinuierlicher Kontrolle über die anderen beiden Ebenen, die gewünschte Zielebene „anzusteuern“. Dies ist beispielsweise für die Midsagittalebene interessant, die als eine der wichtigsten Ebenen in der sonographischen Pränataldiagnostik gilt.

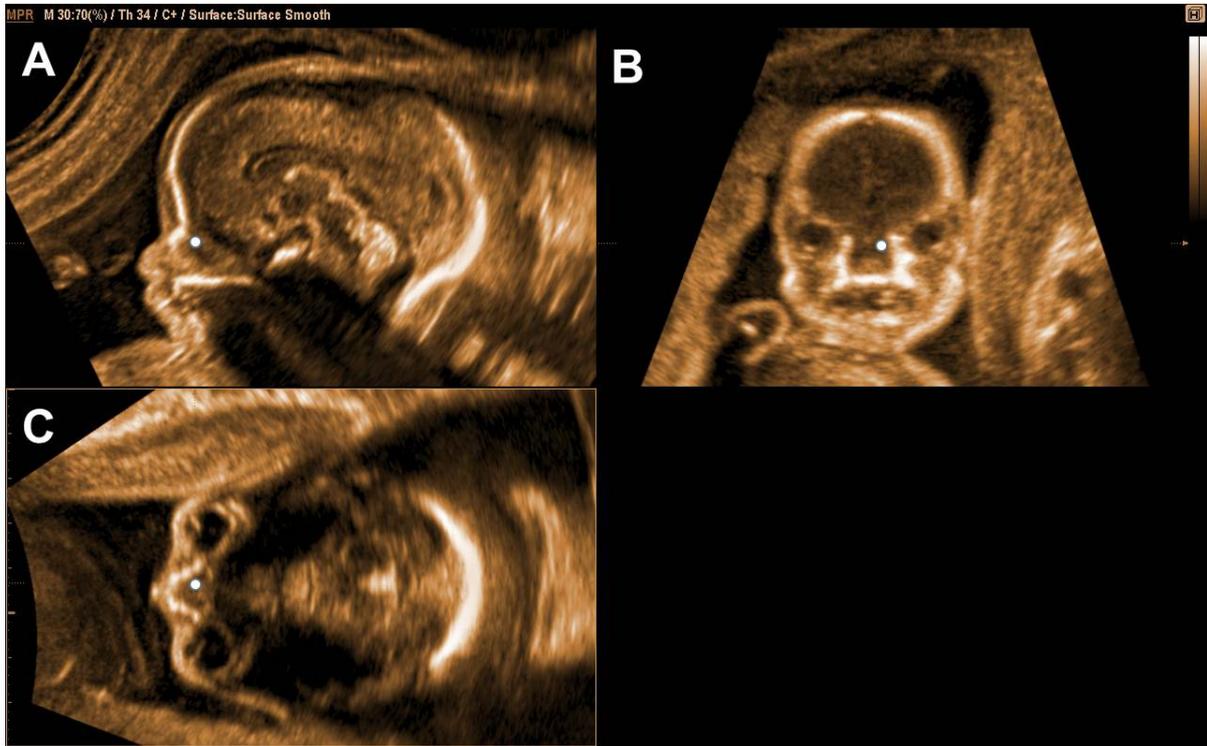


Abbildung 7: : Multiplanar-Modus Darstellung der drei senkrecht zueinanderstehenden Ebenen, wobei durch Verlagerung der Schnittpunktposition (weiß) die Ebenen A, B und C beliebig verändert bzw. rotiert werden können. Die Ebenen A und B stehen senkrecht zum Schallkopf und sind daher „direkt“ aufgenommen worden, wobei C eine Aufsicht darstellt, bei der es sich um eine errechnete oder „gerenderte“ Ebene handelt. (Quelle: Weichert et al.,¹²² mit freundlicher Genehmigung)

Wie bereits geschildert ist aber auch die Volumensonographie den Einschränkungen der konventionellen zweidimensionalen Sonographie unterworfen. Beispielsweise können durch Position des Kindes oder mütterliche Bauchdecken eingeschränkte Sichtbedingungen nicht durch 3D-Sonographie ausgeglichen werden. Ferner ist der Ultraschall eine benutzerabhängige Technologie.

Der Wunsch nach automatischem Ultraschall wurde über Jahrzehnte geäußert. Es

begann mit der automatischen Detektion fetaler Kindsbewegungen, die heute routinemäßig bei der Ableitung eines Cardiotokogramms (CTG) zusätzlich erfasst werden.¹²³ Später gelang es auch vom Ultraschall B-Bild, automatische Messungen der langen Röhrenknochen für die Biometrie durchzuführen.^{124,125} Wie die Arbeiten von Abuhamad et al. und Goncalves et al. zeigten, können automatische Messungen in der 3D Sonographie bemerkenswerte Vorteile gegenüber der konventionellen zweidimensionalen Sonographie bringen.¹²⁶⁻¹²⁹

2 Ausgewählte Originalarbeiten

2.1 Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS)

Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE.

Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Aug;75(8):819-826.

Die Frühgeburt ist von globaler Bedeutung, da sie die Hauptursache für perinatale Mortalität und Morbidität ist. In unserer Studie sollte der Datensatz des Kinder- und Jugendgesundheits-Survey (KiGGS) hinsichtlich der Risikofaktoren und möglicher Assoziationen für eine Frühgeburt analysiert werden. Zusammenfassend wurde der KiGGS von 2003 bis 2006 erhoben, wobei insgesamt 17.641 Teilnehmer (8656 Mädchen und 8985 Jungen) aus 167 für die Bundesrepublik repräsentativen Städten und Gemeinden eingeschlossen wurden, um verallgemeinerungsfähige Ergebnisse zu erhalten. Aus den verschiedenen Themenbereichen wurden Fragen bezüglich Geschlecht, Herkunft, Migrationshintergrund, Demographie, Lebensumstände, Familienstrukturen, Schul- und Berufsausbildung der Eltern ausgewählt und als mögliche Einflussfaktoren auf die Frühgeburt analysiert.

Die Auswertung ergab eine Frühgeburtsrate 11,6 %, welche somit höher war als andere im Vorfeld publizierte Daten für Deutschland. Die Frühgeburtenrate lag stratifiziert nach Mehrlingen und Einlingen bei 57,4 % bzw. 10 %. Erwartungsgemäß wurden Mehrlingsschwangerschaften als wichtigster Risikofaktor für eine Frühgeburt identifiziert (Odds-Ratio von 13,116). Ferner zeigte sich hinsichtlich der Herkunft und des Migrationshintergrunds, dass Mütter aus der Türkei, aus Mittelost und Nordafrika am häufigsten von einer Frühgeburt betroffen

waren. Zudem konnte dargestellt werden, dass auch der Wohnort einen Einfluss auf die Frühgeburt hatte. Die Inzidenz war in Großstädten höher als in Kleinstädten und Dörfern.

Zusammenfassend konnte unsere Studie Risikofaktoren identifizieren, die mit einer Frühgeburt assoziiert sind und ermöglicht hiermit Risikoschwangere rechtzeitig zu identifizieren. Ferner zeigt die Studie, dass die Frühgeburtsrate aus unserem Survey deutlich höher ist als die anderer nationaler Statistiken. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sonst auf Prozessdaten zurückgegriffen wird, welche erfahrungsgemäß eine geringere Wertigkeit haben als Surveydaten. Besondere Sorgfalt ist bei der Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften erforderlich, da mehr als die Hälfte als Frühgeburt enden.

Verweis auf Volltext:

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1557817>

2.2 Cervical Sonoelastography and Cervical Length Measurement but not Cervicovaginal Interleukin-6 Are Predictors for Preterm Birth

Weichert A, von Schöning D, Fischer T, Thomas A

Ultrasound International Open 2016; 02(03): E83-E89; DOI: 10.1055/s-0042-110317

Weltweit werden jährlich ungefähr 15 Millionen Kinder als Frühgeburt geboren. Trotz zunehmendem Wissen über Risikofaktoren und zugrundeliegende Pathomechanismen, die mit der Frühgeburt und den vorzeitigen Wehen assoziiert sind, ist die Frühgeburtenrate in den letzten Jahren angestiegen. Zu den Hauptherausforderungen bei der Betreuung von Risikoschwangeren gehört die Möglichkeit, Frauen, die von einer Frühgeburt bedroht sind, zu identifizieren. Das Ziel der vorliegenden Studie war herauszufinden, ob durch Kombination der Zervixlängenmessung mit der Sonoelastographie und Interleukin-6 Konzentrationen im Vaginalsekret eine Möglichkeit besteht, Frauen, die von einer Frühgeburt bedroht sind, zu identifizieren. Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie, in welche 36 Frauen eingeschlossen wurden. Neben der Messung der Zervixlänge wurde eine Sonoelastographie durchgeführt. Ferner wurden Abstriche entnommen und die Konzentrationen von Interleukin-6 bestimmt. Die Studie ergab, dass die Frühgeburtenrate bei 33,3 % in unserer Kohorte lag. Es gab keine Unterschiede hinsichtlich des mütterlichen Alters. Die Sensitivität der Zervixlänge alleine betrug 0,7 und die Spezifität 0,8, wobei die Sonoelastographie eine Sensitivität von 0,66 und einer Spezifität von 0,82 ergab. Durch Kombination beider Methoden die Sensitivität auf 0,9 bei einer Spezifität von 0,7 erhöht werden. Konzentrationen von Interleukin-6 unterschieden sich nicht zwischen den Schwangeren, die eine Frühgeburt hatten und den Schwangeren, die eine Geburt am Termin hatten. Zusammenfassend stellte sich die Kombination von

Zervixlängenmessung und Sonoelastographie als eine wertvolle Methode dar,
Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt zu identifizieren.

Verweis auf Volltext:

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110317>

2.3 Semi-Automatic Identification of the Fetal Profile and Nasal Bone Measurement at the Time of the Routine Mid-Trimester Ultrasound Scan.

Weichert A, Neymeyer J, Hinkson L, Weichert TM, Schmiedel D, Kalache KD. *Ultraschall Med.* 2015 Oct;36(5):473-9. doi: 10.1055/s-0034-1366880. Epub 2014 Jul 29.

Mehr als 150 klinisch relevante Syndrome sind mit kraniofazialen Anomalien assoziiert, welche zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen gehören. Die Minimalanforderung für die Beurteilung des fetalen Gesichts sollte die Darstellung beider Orbitae, des Mundes, der Oberlippe zum Ausschluss von möglichen Lippenspalten einschließen. Im Gegensatz zu anderen Schnittbildverfahren wie der Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) ist der Ultraschall eine benutzerabhängige Technologie. Sowohl die Bildqualität als auch die Darstellung von Strukturen aber auch die eigentliche Erkennung einer Fehlbildung werden durch die technischen und diagnostischen Fertigkeiten und die Erfahrung des Untersuchers beeinflusst.

Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich von Nasenbeinlängenmessungen mittels manuell durchgeführtem Multiplanar-Modus mit denen, bei welchen die Midsagittalebene mittels einer neuen semiautomatischen Technik (Volume NT™) von einem erfahrenen Untersucher gewonnen wurden. Ferner wurden Messungen zweier unabhängiger Untersucher mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad (konventioneller 2D-Ultraschall vs. Volume NT™) verglichen.

Die Durchführung der Studie erfolgte prospektiv bei 81 Schwangeren mit einer Einlingsschwangerschaft zum Zeitpunkt des Zweittrimesterultraschalls.

Die Studie konnte zeigen, dass die genaue Midsagittalebene unter Anwendung des semiautomatischen Verfahrens erfolgreich bei 53 der 81 untersuchten Fälle gewonnen werden konnte.

Durch Vergleich der Messergebnisse des Nasenbeins konnte gezeigt werden, dass Messungen unter Verwendung von konventionellem zweidimensionalem Ultraschall zu einer signifikant höheren Inter-observer-Variabilität führten als die, die mittels semiautomatischem Verfahren akquiriert wurden. Die Studie konnte belegen, dass die Anwendung eines semiautomatischen Verfahrens, insbesondere bei Anwendern mit geringerer Erfahrung, möglich ist. Außerdem konnte dargelegt werden, dass Messungen, die mittels semiautomatischem Verfahren gewonnen wurden, zur einer deutlich geringeren Streuung um den Median führten als die Ergebnisse, die durch konventionellen 2D-Ultraschall gewonnen wurden.

Verweis auf Volltext:

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366880>

2.4 Prenatal decision-making in the second and third trimester in trisomy 21-affected pregnancies

Weichert A, Braun T, Deutinger C, Henrich W, Kalache KD, Neymeyer J.

J Perinat Med. 2017 Feb 1;45(2):205-211. doi: 10.1515/jpm-2016-0108.

Das Down Syndrom ist die häufigste Chromosomenerkrankung bei lebendgeborenen Kindern und die häufigste genetische Ursache für geistige Behinderungen.

Die Mehrheit der Schwangerschaften, die von einem Down Syndrom betroffen sind, wird abgebrochen. Die Entscheidung, ob eine Schwangerschaft nach der pränatalen Diagnose eines Down Syndroms fortgesetzt oder abgebrochen wird ist komplex. Sie wird durch multiple Faktoren beeinflusst, unter anderem die persönliche Grundeinstellung zu Schwangerschaftsabbrüchen, dem sozioökonomischen Status und der erhobenen Ultraschallbefunde.

Die rechtliche Situation in Deutschland erlaubt auch Schwangerschaftsabbrüche in einem fortgeschrittenen Gestationsalter, wenn die Gesundheit der Mutter bedroht ist. Das Ziel der Studie war die Überprüfung des Outcomes bei von einem Down Syndrom betroffenen Schwangerschaften sowie die Identifikation und Analyse von Faktoren, die die individuelle Entscheidung der Schwangeren mit einer Trisomie 21 Schwangerschaft beeinflusst. Eingeschlossen wurden in unsere Studie 112 Schwangerschaften, die von einer Trisomie 21 betroffen waren. Unsere Daten bestätigten, dass die Mehrheit der Schwangerschaften mit einer Trisomie 21 abgebrochen wurden (76 (67,9 %) gegenüber 36 (32,1 %)). Ferner zeigte sich, dass Frauen, die sich entschlossen, ihre Schwangerschaft fortzusetzen die Diagnose später erhalten hatten als Frauen, die sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden. Unabhängig von ihrer Entscheidung

zeigte sich auch, dass bei Frauen unter 35 Jahren die Trisomie 21 später diagnostiziert wurde als bei Frauen über 35 Jahren. Unter Berücksichtigung der Krankengeschichte und Ausprägung und Art der Begleitfehlbildungen konnte kein Faktor identifiziert werden, der die Entscheidung hinsichtlich der Fortsetzung oder des Abbruchs der Schwangerschaft beeinflusst.

Verweis auf Volltext:

<https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2016-0108>

2.5 Reference Curve for the Mean Uterine Artery Pulsatility Index in Singleton Pregnancies

Weichert A, Hagen A, Tchirikov M, Fuchs IB, Henrich W, Entezami M
Geburtshilfe Frauenheilkd 2017; 77(05): 516-523, DOI: 10.1055/s-0043-108764

Die Dopplersonographie der Arteria uterina (AU) erlaubt die Beurteilung des Blutflusses des placentaren Stromgebiets mittels Widerstandsmessung und Blutflussanalyse. Sie kann zur Schwangerschaftsüberwachung eingesetzt werden, weil durch ihr spezifisches Flussmuster auf eine physiologische oder pathologische Trophoblastinvasion geschlossen werden kann. Im Falle einer pathologischen Invasion zeigen sich erhöhte Gefäßwiderstände, die unter anderem mit einem erhöhten Risiko für:

- Präeklampsie
- intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR)
- vorzeitige Plazentalösung
- intrauterinem Fruchttod/perinatalem Tod

assoziiert sind.

Ein technisches Problem ist die Messmethode, da sie durch viele Faktoren beeinflusst werden kann. Hierzu gehören das Schwangerschaftsalter, da die Widerstände im Verlauf fallen. Darüber hinaus zeigen sich auch Messunterschiede in Abhängigkeit der Messpunktplatzierung, des Aufzweigungsmusters der Aa. uterinae oder die Plazentalage.

Da die Messungen nicht standardisiert sind unterscheiden sich die Referenzkurven zuvor publizierter Studien zum Teil erheblich. Daher wurden nach Standard erhobene

Dopplermessungen (n=103.720, Einlinge, ab der 11. Schwangerschaftswoche, 10+1 SSW) in einer retrospektiven multizentrischen Studie (drei Pränataldiagnostik Studienzentren: Charité Berlin, Universitätsklinikum Halle (Saale), Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Kurfürstendamm 199, Berlin) ausgewertet.

Die Daten wurden nach Gestationsalter geordnet, analysiert und Referenzkurven erstellt, die abschließend unter Verwendung einer statistischen Methode (LMS) geglättet wurden. Durch unsere Studie konnte ein Medianabfall des Mean PI (mittlerer Pulsatilitätsindex) der Aa. uterinae im Schwangerschaftsverlauf bestätigt werden. Er lag zwischen 23 und 27 SSW bei ca. 0,84.

Gegenüber publizierten Alternativkurven zeigten sich aber deutliche Unterschiede. Ferner zeigen unsere Daten die Bedeutung der Systematik und Methodik für Doppler-Studien. Die ausgewählte Kurve muss auch entsprechend der Technik gewählt werden, da nur so zwischen pathologischen und physiologischen Befunden differenziert werden kann.

Verweis auf Volltext:

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-108764>

3 Diskussion

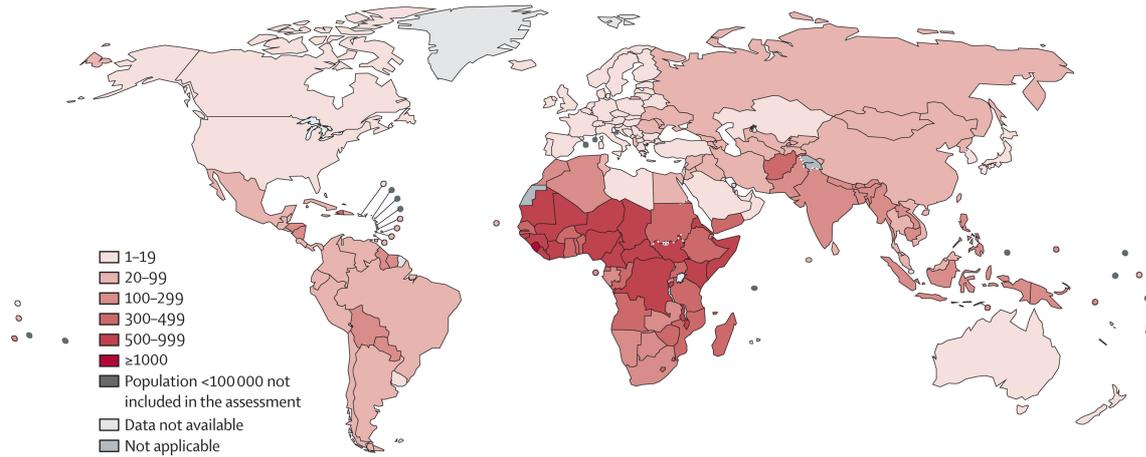
3.1 Die Schwangerenvorsorge als globale Herausforderung

Die Betreuung Schwangerer stellt die Medizin auch noch im 21. Jahrhundert vor große Herausforderungen. Mehr als die Hälfte der Geburten weltweit finden außerklinisch oder in Einrichtungen mit eingeschränkten Versorgungsmöglichkeiten statt. Die betrifft vor allem Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen. Darüber hinaus ist der Ausbildungsstand der versorgenden Ärzte und Hebammen verbesserungsbedürftig. Ferner besteht auch häufig kein Zugang zu Gerätschaften oder Medikamenten, die eine gute geburtsmedizinische oder neonatologische Versorgung ermöglichen.¹³⁰ Diese Problematik lässt sich eindrücklich anhand der Müttersterblichkeit und Frühgeburtenrate belegen.

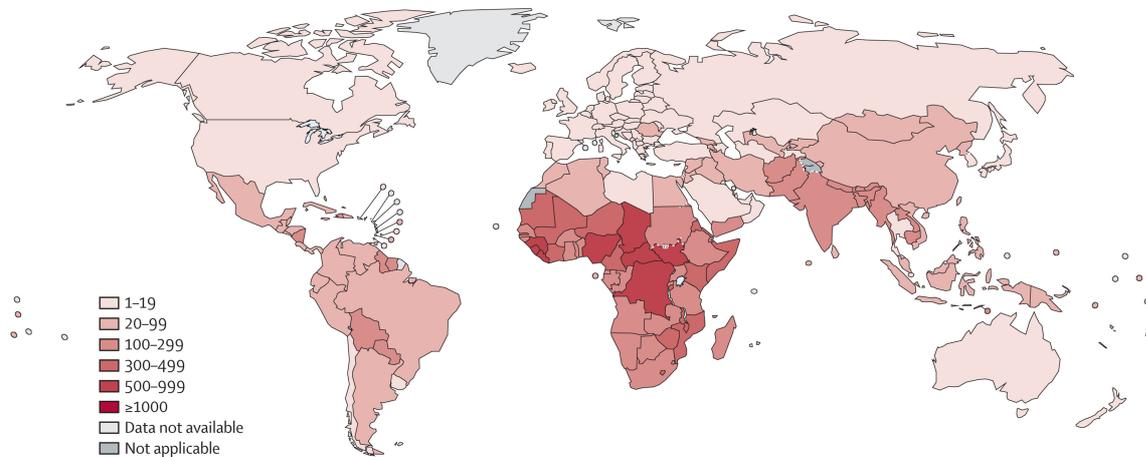
3.1.1 Müttersterblichkeit

Die globale Müttersterblichkeit ist sehr hoch. Täglich sterben etwa 830 Frauen weltweit an Komplikationen von Schwangerschaft und Geburt. In 2015 sind somit ca. 303.000 Frauen an Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen verstorben. Die Abbildung 8 illustriert, dass der Großteil der Fälle aus ressourcenarmen Regionen stammen, von denen die Mehrzahl unter besseren Bedingungen hätte verhindert werden können.¹³¹

A



B



C

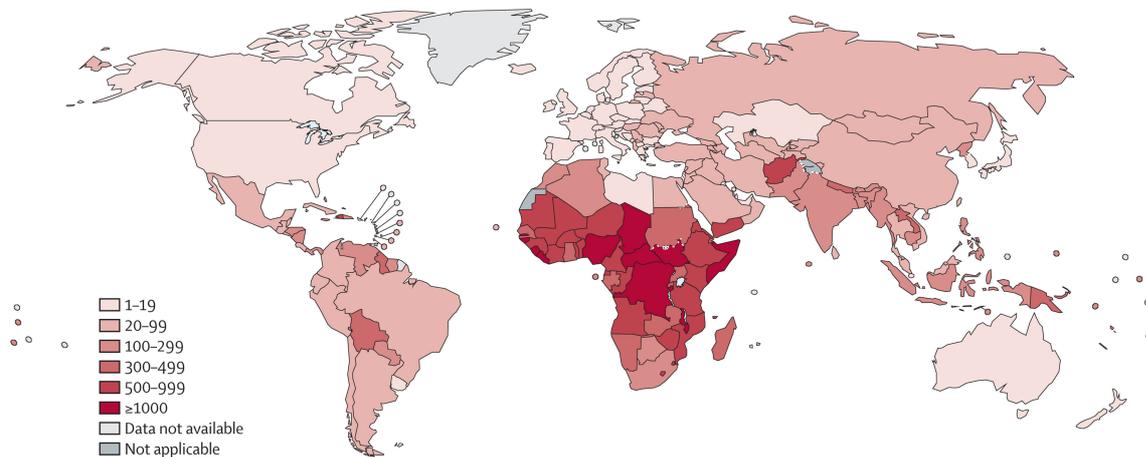


Abbildung 8: Verhältnis der mütterlichen Mortalität (auf 100 000 Lebendgeburten) 2015. (A) Punktschätzung, (B) untere Grenze bei 80% Unsicherheitsintervall und (C) obere Grenze bei 80% Unsicherheitsintervall (aus Alkema et al.¹³¹, mit freundlicher Genehmigung)

Darüber hinaus werden in diesen Ländern auch die Mehrheit der Frühgeburten geboren (Abbildung 9 und 10).

3.1.2 Epidemiologie der Frühgeburt

In fast allen Ländern der Welt wird ein Anstieg der Frühgeburtenrate beobachtet. Die Frühgeburt ist die Hauptursache perinataler Mortalität. Weltweit werden jedes Jahr ungefähr 15 Millionen Neugeborene zu früh geboren und über 1 Million Kinder sterben jährlich an den Folgen der Frühgeburt.⁹⁸ In industriell höher entwickelten Ländern liegt die Frühgeburtenrate durchschnittlich bei 7,5 %, in weniger entwickelten Ländern bei 8,8 % und in am wenigsten entwickelten Ländern bei 12,5 %.¹³² Die meisten Frühgeburten wurden 2010 in Indien geboren (n= 3.519.118) und machten damit 23,6 % aller Frühgeburten weltweit aus. Das Land mit der höchsten Frühgeburtsrate war Pakistan (n=748.142) mit 15,8 %

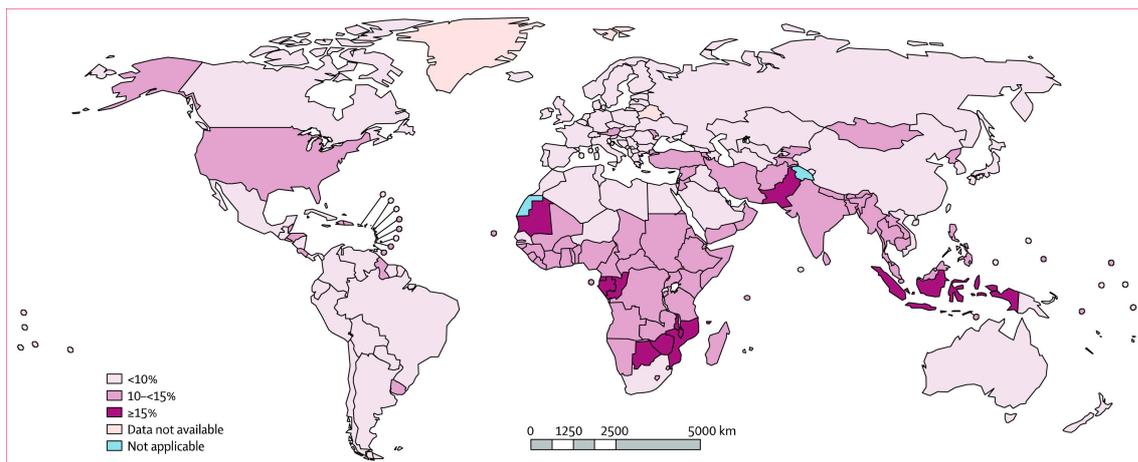


Abbildung 9: Frühgeburtsrate nach Land für das Jahr 2010 (nach Harrison und Blencowe^{98,133}, mit freundlicher Genehmigung)

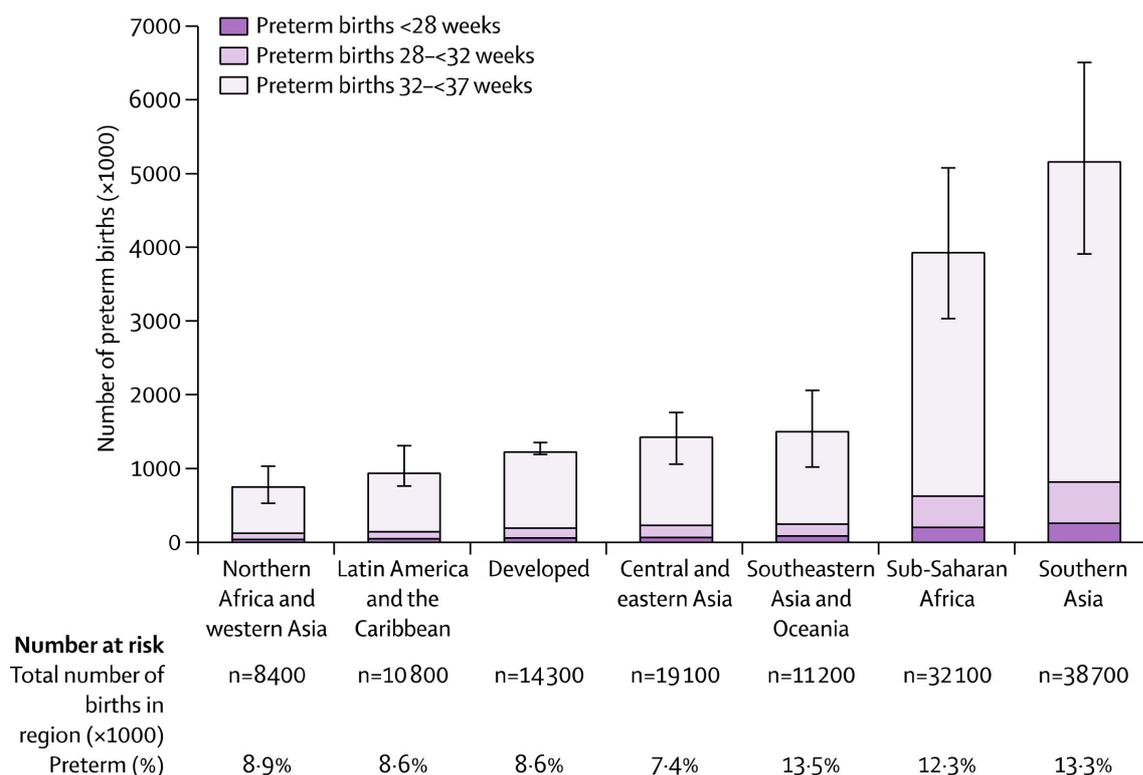


Abbildung 10: Erwartete Frühgeburten nach Region und Schwangerschaftsalter für das Jahr 2010 (nach Harrison und Blencowe^{98,133}, mit freundlicher Genehmigung)

Die Chorioamnionitis ist ein bedeutender Co-Faktor für eine Frühgeburt. So ließ sich beispielsweise eine histologisch gesicherte Chorioamnionitis in ca. 60-80 % der Plazenten von Müttern, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren und in 40-50 % der Plazenten, die zwischen der 29. und 34. SSW. geboren hatten, nachweisen.¹³⁴

Die WHO definiert eine Frühgeburt als seine Entbindung vor 37+0 SSW (preterm birth, PTB) während eine Entbindung vor 28+0 SSW als extreme Frühgeburt (extremely PTB) definiert wird.

Findet die Geburt zwischen 28 und 32 SSW statt, wird sie als sehr frühe Frühgeburt (very PTB) bezeichnet. Die häufigste Form der Frühgeburt ist die späte Frühgeburt, die sogenannten late PTB, die zwischen 32 und 36 SSW stattfindet.⁹⁸

Die „late preterm infants“ sind die am schnellsten wachsende Untergruppe der

Frühgeburten und machen mehr als 80 % aller Frühgeburten aus (Deutschland 2015: 83 %¹³⁵).

Diese Differenzierung ist von besonderer Bedeutung, da sich betroffene Neugeborene deutlich in ihrer Morbidität und Mortalität unterscheiden, was dadurch auch das geburtsmedizinische Management beeinflusst. So würde man in der klinischen Praxis den Reifegewinn durch exspektatives Vorgehen in der 24. SSW anders bewerten als in der 32. SSW.

Neben den unmittelbaren Folgen hat die Frühgeburt auch ein erhöhtes Risiko für Spätfolgen wie chronische Krankheiten, sowie eine erhöhte Mortalität im späteren Lebenslauf. Viele der Überlebenden leiden ihr gesamtes Leben an den Behinderungen, Lernschwächen sowie Seh- und Hörstörungen. Noch bei den Kindern unter fünf Jahren gehören frühgeburtsassoziierte Komplikationen neben der Pneumonie zu den Haupttodesursachen.¹³⁰

Nach der Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) betrug die Frühgeburtenrate in Deutschland 7,8 %.¹³⁵

Die in unserer Studie aus den KiGGS Daten ermittelte Frühgeburtenrate ist dagegen höher und beträgt bezogen auf das Gesamtkollektiv 11,6 %. Bei Betrachtung der einzelnen Geburtsjahrgänge (1985-2006) liegt sie zwischen 8 und 14,9 %.³⁶ Für die Jahre 1994 bis 2006 konnten die Daten aus dem KiGGS Survey mit den Frühgeburtenraten aus dem Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) verglichen werden. Die Daten aus dem KiGGS Survey unterschieden sich signifikant von den Daten des GBE Bund ($p=0,0002$). Sie waren in jedem Beobachtungsjahr ca. 2-3x höher als in den Angaben des GBE Bund, wobei die Trendlinie beider Datengrundlagen nahezu parallel

verläuft (Steigung der Trendlinie KiGGS 0,0031 vs. Steigung der Trendlinie GBE Bund 0,0026).

Dies ist besonders interessant, weil Surveys – wie KiGGS – durch ihre direkte und repräsentative Datenerhebung am Individuum als beste Methode zur Bestimmung von Prävalenzen anerkannt sind.

Eine mögliche Ursache der Diskrepanz mag sein, dass zu dieser Zeit in der Bundesrepublik Deutschland keine einheitliche und strukturierte perinatale Dokumentation durchgeführt wurde und somit die Ergebnisse der einzelnen Bundesländer nur eingeschränkt vergleichbar sind¹³⁶.

Eine weitere Erklärung kann die Qualität der Prozessdaten - also Daten aus dem Versorgungsprozess - sein, die beispielsweise durch uneinheitliche Dokumentationsmethoden in den Geburtsabteilungen beeinflusst werden könnten.

Zudem ist kritisch zu hinterfragen, ob die Raten verschiedener Jahrzehnte aufgrund einer unterschiedlichen Dokumentationspraxis überhaupt verglichen werden können, da sich das Outcome der extremen Frühgeburten oder Kinder mit extrem geringen Geburtsgewicht augenscheinlich verbessert hat.

Hinsichtlich der Mehrlingsschwangerschaften hat sich gezeigt, dass 57,4 % der Mehrlinge als Frühgeburten geboren wurden.

Ferner hat sich auch eine steigende Prävalenz der Mehrlingsschwangerschaften ergeben.

Nach der Hellin'schen Regel lässt sich die Häufigkeit spontaner Mehrlinge nach der Formel $1:85^{n-1}$ berechnen, wobei n der Zahl der Kinder entspricht. Bezogen auf Zwillinge liegt die errechnete Häufigkeit bei 1:85 (1,2 %) und bei Drillingen $1:85^2$ (=1:7225; 0,014 %).

Im Beobachtungszeitraum des KiGGS-Survey lag der Anteil der Kinder aus

Mehrlingsschwangerschaften bei durchschnittlich 3,3 % mit einem leicht ansteigenden Trend, wobei diese Daten im Einklang mit den publizierten Daten des Statistischen Bundesamts stehen.³²

Hinsichtlich des BMI der Mutter ist bekannt, dass Extremgewichte – Übergewicht und Untergewicht – mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert sind. Trotz der simultanen Berücksichtigung von Faktoren im logistischen Modell, die ihrerseits den BMI beeinflussen, wie niedrigen soziökonomischen Status oder Ethnizität, blieb aber der Zusammenhang bestehen.^{137,138} In unserer Studie hatten sowohl Frauen mit einem BMI $<19\text{kg/m}^2$ als auch über $>35\text{ kg/m}^2$ ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (OR 1,315 bzw. 1,109). Zudem konnte gezeigt werden, dass auch Migrantinnen häufiger eine Frühgeburt erlebten, wobei sich nach ca. 10 Jahren Aufenthalt in Deutschland der Effekt nicht mehr nachweisen ließ. Abschließend hat unsere Studie eine Assoziation von sozialem Status und dem Risiko für eine Frühgeburt belegt.

Die Frühgeburt ist zweifelsfrei eine globale Herausforderung und epidemiologische Studien wie unsere konnten zeigen, welche Risikofaktoren für eine Frühgeburt vorliegen, dennoch besteht aus geburtsmedizinischer Sicht auch ein weiteres Dilemma – nämlich die individuellen Risikoschwangeren zu identifizieren.

3.1.3 Identifikation Schwangerer mit drohender Frühgeburt

Trotz zunehmender Kenntnisse über Risikofaktoren der Frühgeburt ist die Frühgeburtenrate in den letzten Jahren weiter angestiegen.⁹⁸ Dies wird zum einen dem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen und zum anderen den besseren Überlebenschancen nach iatrogenen Frühgeburt zugeschrieben.¹³⁹

Die Möglichkeit Schwangere mit einem hohen Risiko für eine Frühgeburt zu identifizieren stellt eine der größten Herausforderungen bei der Betreuung

Schwangerer dar. Beispielsweise sistieren vorzeitige Wehen in 30 % spontan und 50 % aller Schwangeren, die wegen vorzeitiger Wehen behandelt wurden werden am Termin entbunden.¹⁴⁰ Neben den bereits vorab beschriebenen Risikofaktoren wie ein niedriger sozialer Status, Mehrlingsschwangerschaften oder chirurgische Eingriffe an der Zervix ist die diagnostische Methode der Wahl die Zervixsonographie.

Der Zusammenhang zwischen der Zervixlänge und dem Risiko für eine spontane Frühgeburt wurde in der bahnbrechenden multizentrischen Studie „Preterm Prediction Study“ durch Iams und Kollegen publiziert.^{103,141} In dieser Studie wurden ca. 2900 in 24 SSW. transvaginal gemessene Zervixlängen in Einlingsschwangerschaften ausgewertet. Sie konnten erstmalig die odds-ratio (OR) für eine spontane Frühgeburt unter Berücksichtigung der Zervixlänge aufzeigen. So betrug die OR 3,79 bei einer Zervixlänge von 30 mm, 6,19 bei kleiner 26 mm und 9,49 bei kleiner 22 mm. Bei einer Zervixlänge kleiner oder gleich 13 mm betrug sie sogar 13,99.¹⁰³

Weitere Studien, Metaanalysen und Übersichtsarbeiten folgten, die verschiedenste Szenarien berücksichtigten – Einlinge und Mehrlinge, mit und ohne vorzeitige Wehen, mit und ohne einen vorzeitigen Blasensprung.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Darüber hinaus sind weitere Risikofaktoren wie niedriger soziökonomischer Status, Mehrlingsschwangerschaften, Operationen an der Cervix uteri (z. B. Konisation oder Kürettage) aber auch erhöhte Konzentrationen von fetalem Fibronektin (fFN) im Zervikalsekret bekannt.^{36,145}

Beim fetalen Fibronektin (fFN) handelt es sich um ein extrazelluläres Matrix-Glykoprotein, welches von Amniozyten und Zytotrophoblasten produziert wird und die Decidua mit dem Chorion verklebt. Erhöhte Werte (>50ng/ml) werden mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt assoziiert.¹⁴⁶

Diese Methoden sollen in der klinischen Praxis dazu dienen, zielgerichtete Interventionen wie die Verlegung in ein Perinatalzentrum, Durchführung einer

Lungenreifeinduktion und Tokolyse zu initiieren.

Die Sonoelastographie ist eine Methode, bei welcher die Festigkeit der Zervix beurteilt wird und schlägt die Brücke zur klassischen Geburtshilfe, bei welcher die digitale Beurteilung zur Bestimmung der Festigkeit der Zervix zwingender Bestandteil war.

In unserer Studie wurde die mögliche Bedeutung der Sonoelastographie in Kombination mit der Zervixlänge und dem Zytokin Interleukin-6 (IL-6) bei der Identifikation Schwangerer mit Frühgeburtsrisiko analysiert.

Die sonographischen Methoden, Zervixlängenmessung und Sonoelastographie lieferten jeweils vergleichbare Ergebnisse (Sensitivität und Spezifität von 66,7 % bzw. 82,4 %). Bei Kombination der Methoden konnte ein Anstieg auf eine Sensitivität von 90 % bei einer 70-prozentigen Spezifität erreicht werden. Die Konzentrationen des IL-6 unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Frühgeburtsgruppe und der Gruppe mit einer Geburt am Termin.

Auf Grundlage unserer Ergebnisse und bekannter Studien zum Fibronectin wurde ein diagnostischer Algorithmus erstellt, der die bedeutendsten Methoden zur Bestimmung des Frühgeburtsrisikos berücksichtigt und kombiniert (Abbildung 11).

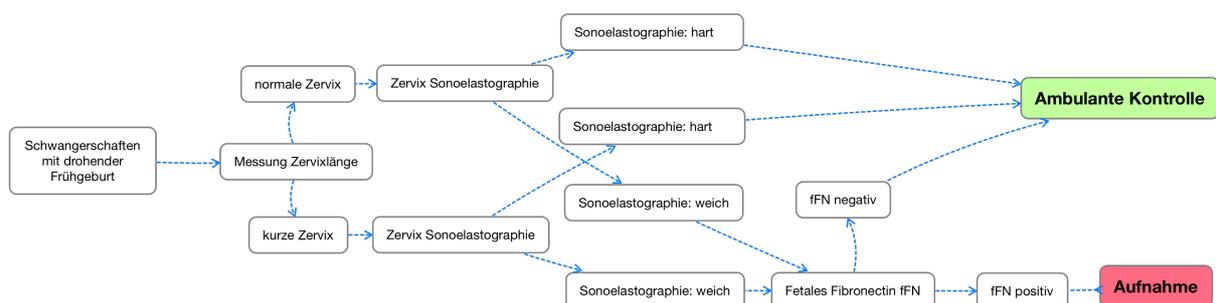


Abbildung 11: Vorgeschlagener klinischer Algorithmus zur Identifikation Schwangerer mit drohender Frühgeburt. 1. Konventionelle Zervixlängenmessung, 2. Sonoelastographie. Bei Schwangeren mit weicher Zervix zusätzlich Fibronectinbestimmung (modifiziert nach Weichert et al.¹¹⁷).

Wird eine Schwangere mit Zeichen einer drohenden Frühgeburt aufgenommen, wird

zunächst die Zervixlänge gemessen und anschließend eine Sonoelastographie durchgeführt. Ist das Ergebnis der Sonoelastographie, dass die Zervix „weich“ ist, wird zusätzlich eine Bestimmung der Konzentration des fetalen Fibronektins durchgeführt. Ist das Ergebnis eine „weiche“ Zervix und ein positiver Fibronektin Test, sollte die Schwangere stationär aufgenommen werden. Wir empfehlen, dass alle übrigen Fälle ambulant überwacht werden. Mit der Einführung solcher Kriterien könnte die unnötige stationäre Aufnahme von Schwangeren reduziert werden. Darüber hinaus würde die Exposition Schwangerer mit Wehenhemmern oder Glukokortikoiden mit ihren potentiellen Nebenwirkungen ebenfalls reduziert werden.

3.2 Screening auf fetale Fehlbildungen und chromosomale Erkrankungen

Heutzutage ist eine geburtshilfliche Ultraschalluntersuchung im zweiten Schwangerschaftsdrittel in vielen Ländern die Regel. Im Wesentlichen kann sie Informationen über die Schwangerschaft einschließlich der Plazenta, das Frühgeburtsrisiko aber besonders die Anatomie des Feten liefern. Im wahrsten Sinne des Wortes kann der Fetus von Kopf bis Fuß untersucht werden, weshalb sich in Deutschland der Begriff „Feindiagnostik“ etabliert hat. Man kann diese Untersuchung auch als 1. Vorsorgeuntersuchung des Kindes beschreiben.

In der großen Mehrheit der Fälle liefert die Untersuchung ein unauffälliges Ergebnis und die Eltern können hinsichtlich der Gesundheit ihres Kindes beruhigt werden. Darüber hinaus können aber auch Fehlbildungen identifiziert werden.¹⁴⁷ Der genaue Zeitpunkt der Untersuchung unterscheidet sich zwischen den Ländern. Während durch spätere Untersuchungen eine bessere Detailtreue erreicht wird und mehr Fehlbildungen erkannt werden können, erlauben frühere Untersuchungen auch

Aussagen über das Risiko chromosomaler Erkrankungen.

Aus diesem Grund erfolgt in Deutschland entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien die erste Ultraschalluntersuchung um die 10. Schwangerschaftswoche und kann durch das Ersttrimesterscreening (ETS) zwischen 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen erweitert werden.

Die Hauptaufgabe des Ultraschalls im ersten Trimenon war ursprünglich die Feststellung der Schwangerschaft, die Beurteilung der Implantationsstelle, die Anzahl der Embryonen und ihrer Vitalität sowie die Datierung der Schwangerschaft. In den frühen neunziger Jahren beobachtete man zudem, dass eine Flüssigkeitsansammlung im Nacken, genannt Nackentransparenz (nuchal translucency, NT) mit einem erhöhten Risiko für Chromosomenerkrankungen und strukturelle Fehlbildungen einhergeht. Heute kann durch Kombination verschiedener Ultraschallmarker (z. B. Nackentransparenz, Nasenbeindarstellung, Triskupidalklappeninsuffizienz, Flussmuster des Ductus venosus) sowie maternale Serumparameter unter Berücksichtigung des Alters der Mutter und dem Gestationsalters das Risiko für eine Aneuploidie mit einer Sensitivität von bis zu 95 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 2-3 % errechnet werden.^{58,63,64,148}

Die eigentliche Feindiagnostik („second trimester anomaly scan“) findet in den meisten Ländern zwischen 18 und 22 Schwangerschaftswochen statt.

3-5 % aller Schwangerschaften sind von einer Fehlbildung betroffen.^{149,150} Die große Mehrheit dieser Fehlbildungen wird zwischen 18 und 22 Schwangerschaftswochen diagnostiziert.

Zur Feindiagnostik gehört die Biometrie mit Schätzwert des Feten, welches üblicherweise aus den Umfangsmaßen des Kopfes und Abdomens sowie der Femurlänge berechnet wird. Die Protokolle zur Beurteilung der Sonoanatomie werden

von Fachgesellschaften vorgehalten, schließen aber üblicherweise ein:

Untersuchung des Kopfes

Schädel, zerebrale Hemisphären mit Seitenventrikeln, Mittellinie, Kleinhirn mit cisterna magna, orbitae, Lippen, Profil.

Für die Untersuchung des Gehirns werden auf Grundlage der Leitlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) folgende Ebenen empfohlen (Abbildung 12) ¹⁵¹:

1. Transventrikuläre Ebene:

Die Falx cerebri trennt die beiden Hemisphären gleichmäßig, wobei sie im vorderen Drittel durch das echoarme cavum septi pellucidi unterbrochen wird.

Die Seitenventrikel werden von den plexus choroidei ausgefüllt.

2. Transthalamische Ebene:

Die Ebene liegt kaudal der transventrikulären Ebene. Lateral der Mittellinie (falx cerebri) können die Kerne der Thalami visualisiert werden. Diese Ebene dient der Messung der Kopfmaße (biparietaler und frontookzipitaler Durchmesser sowie Kopfumfang). Auch hier ist auf die Hemisphärensymmetrie zu achten.

3. Transcerebellare Ebene:

Durch Kippen nach okzipital wird das Kleinhirn mit seinen Hemisphären, der Kleinhirnwurm, cisterna magna und vierter Ventrikel bei gleichzeitiger Darstellung des Cavum septi pellucidi visualisiert.

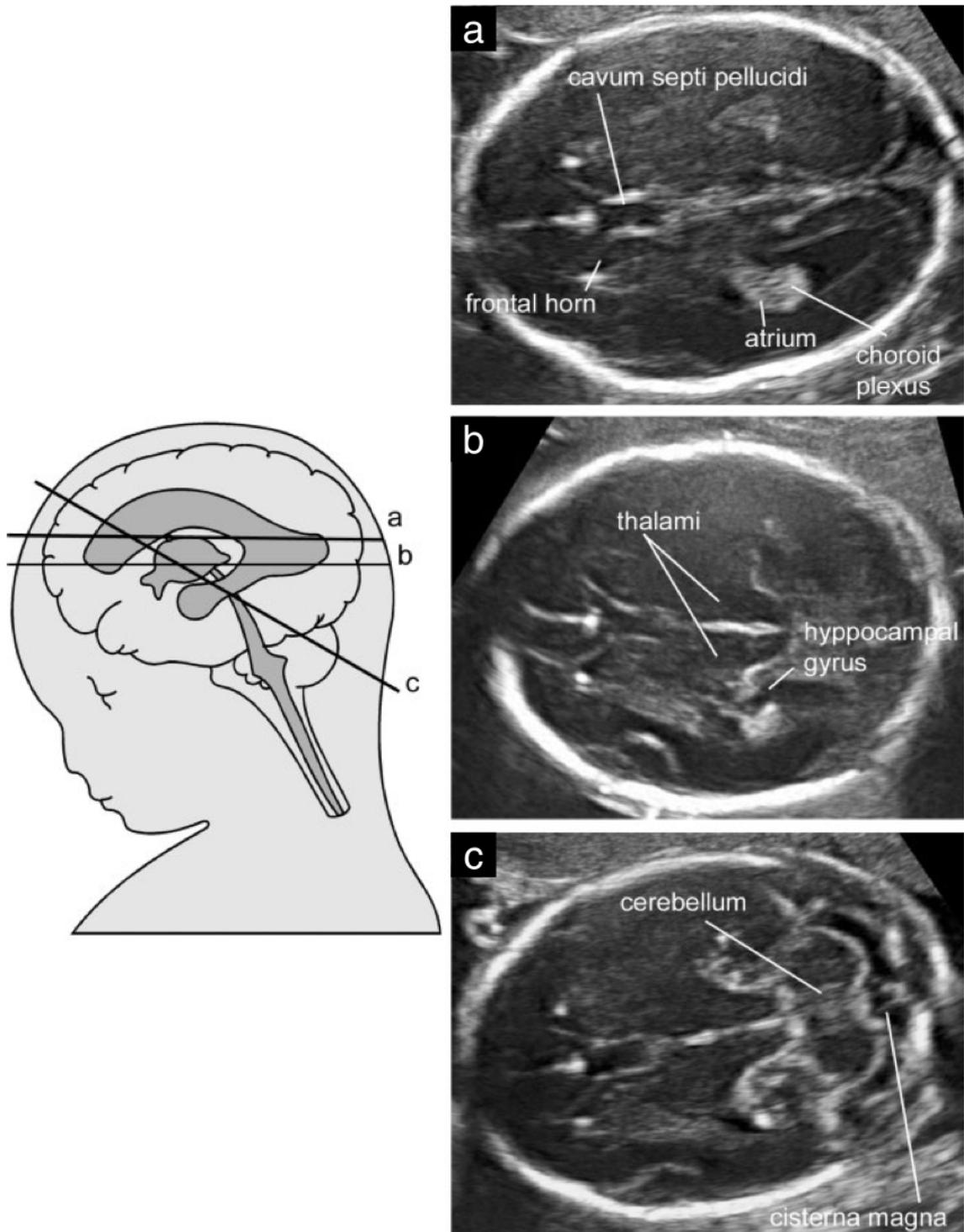


Abbildung 12: Axiale Ebenen des Kopfes. (a) transventriculäre Ebene; (b) transthalämische Ebene; (c) transcerebelläre Ebene (aus ¹⁵¹, mit freundlicher Genehmigung).

Bei Auffälligkeiten kann die Untersuchung um das fetale Neurosonogramm erweitert werden. Hierbei werden zu den bereits untersuchten axialen Ebenen noch

Frontalebene und Sagittal- und Parasagittalebene hinzugefügt (Abbildung 13).

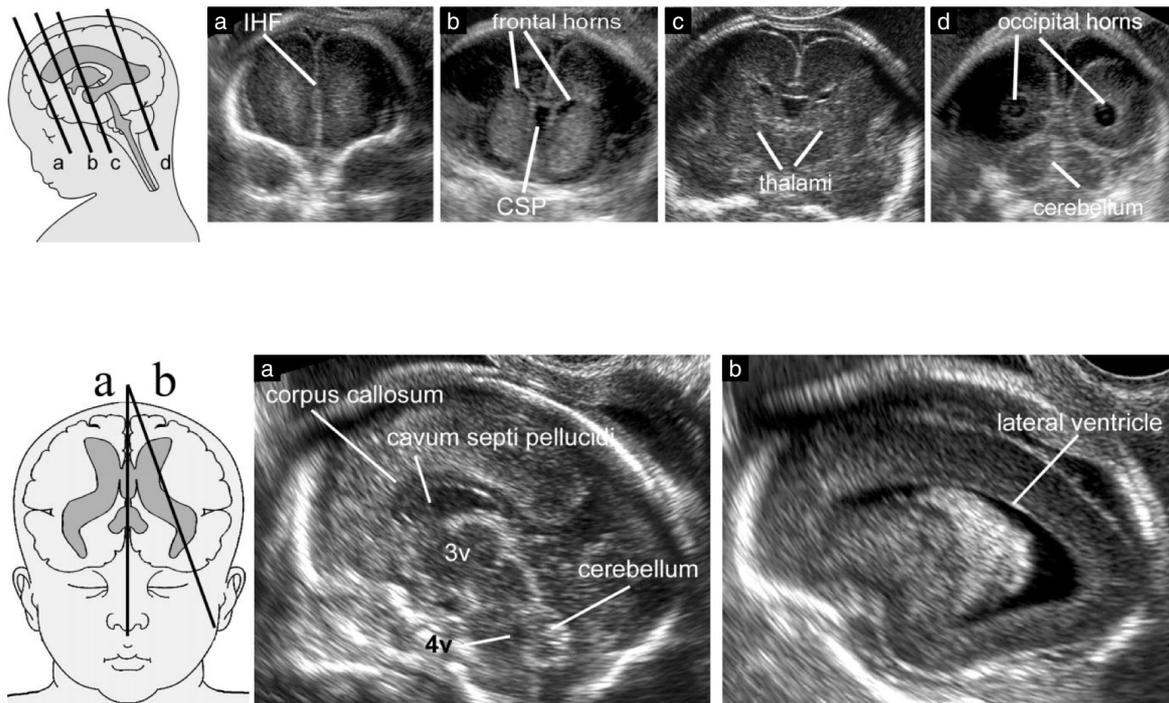


Abbildung 13: Reihe 1: Coronare Ebenen des fetalen Kopfes. (a) Transfrontale Ebene; (b) transcaudale Ebene; (c) transthalamische Ebene; (d) transcerebellare Ebene.

CSP, cavum septi pellucidi; IHF, interhemisphärische Fissur.

Reihe 2: Sagittale Ebenen des fetalen Kopfes. (a) Midsagittalebene; (b) Parasagittalebene. 3v, dritter Ventrikel; 4v, vierter Ventrikel Ebene (aus ¹⁵¹, mit freundlicher Genehmigung).

Thorax

Fetale Echokardiographie mit Beurteilung des Herzens, der Ausflusstrakte und der Lunge erfolgt entsprechend der Leitlinie der ISUOG¹⁵², Abbildung 14.

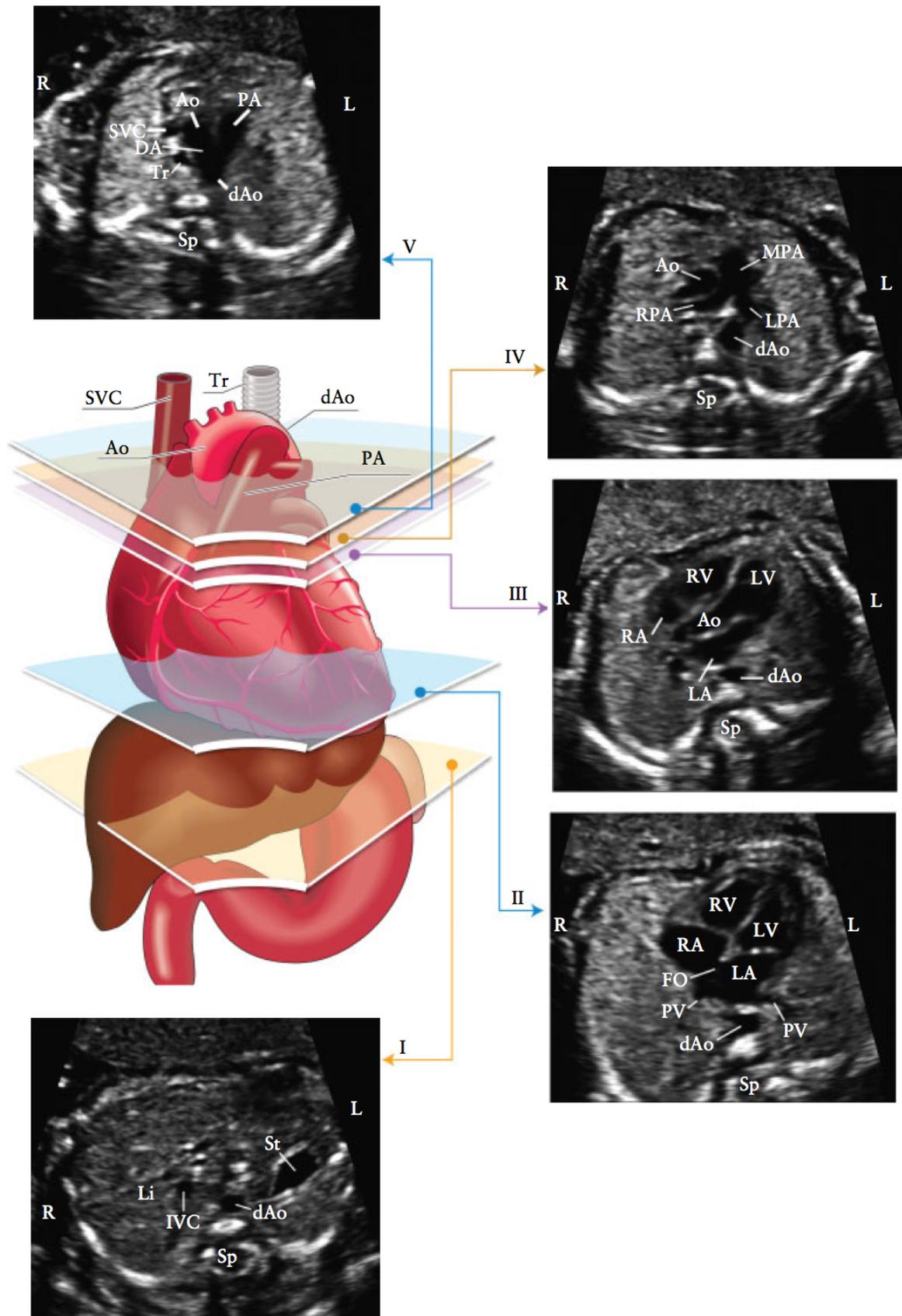


Abbildung 14: Darstellung der fünf Untersuchungsebenen der fetalen Echokardiographie. Die Farbdarstellung zeigt die Trachea (Tr), Herz und große Gefäße, Leber und Magen sowie die zu den

Ultraschallbildern korrespondierenden Schnittebenen.

(I) Die caudale Ebene zeigt den Magen (St), einen Anschnitt der Aorta descendens (dAo), Wirbelsäule (Sp) und Leber (Li). (II) Vier-Kammer-Blick des Herzens mit rechtem und linkem Ventrikel (RV, LV) und

Vorhöfen (RA, LA), Foramen ovale (FO) und Lungenvenen (PV) rechts und links der Aorta descendens.

(III) Linksventrikulärer Ausflusstrakt mit der Aortenwurzel (Ao), LV, RV, LA und RA sowie Anschnitt der dAo.

(IV) Leicht kranial der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit dem Truncus pulmonalis und der Bifurcation in die rechte (RPA) und linke (LPA) Pulmonalarterie sowie Anschnitt der Aorta ascendens (Ao) und dAo.

(V) Drei-Gefäß-Trachea-Blick mit der Darstellung der Vena cava superior (SVC), den Pulmonalarterien (PA), dem Ductus arteriosus (DA), dem Aortenbogen (von proximaler Ao bis dAo) und trachea (Tr).

Ferner vena cava inferior (IVC). L links, R rechts (aus ¹⁵², mit freundlicher Genehmigung)

Abdomen

Magen, Leber, Darm, Nieren, Blase, Bauchwand

Extremitäten

Anlage von Armen, Händen, Beinen und Füßen

Wirbelsäule

Darstellung der Wirbelsäule in der Sagittalebene und Axialebene.

Neben der Erfahrung ist eine der größten Herausforderungen der Sonographie die Tatsache, dass es sich bei Ultraschall um eine benutzerabhängige Technologie handelt.

Der Ruf nach einer Benutzerunterstützung oder automatischem Ultraschall wurde aus diesem Grund schon über Jahrzehnte geäußert. Neben der automatischen Identifikation von Kindsbewegungen bei der Cardiotocographie (CTG)¹²³ stehen Technologien zur automatischen Messung von Biometriemaßen in

Ultraschallsystemen diverser Hersteller zur Verfügung, welche in verschiedenen Studien bearbeitet wurden.^{124,125}

Da es sich beim Feten physikalisch um einen dreidimensionalen Körper handelt konnten Abuhamad et al. und Goncalves et al. zeigen, dass die Volumensonographie ebenfalls einen bedeutenden Vorteil gegenüber der konventionellen, zweidimensionalen B-Mode Sonographie liefern könnte.^{126,129}

Ein gutes Beispiel zur Bedeutung der korrekten Ebene ist die Darstellung des fetalen Profils in der Midsagittalebene.

Sie ist deshalb so wichtig, weil sie den Verdacht auf eine fetale Fehlbildung oder ein Syndrom erhärten und damit zur Diagnose und folglich Prognose führen kann.^{153,154}

Darüber hinaus ist diese Ebene Bedingung zur Darstellung des Nasenbeins oder eines pränasalen Ödems, welches häufig bei Feten, die von einer Trisomie 21 betroffen sind beobachtet werden kann.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

Die Problematik der schrägen Messung wurde von Persico und Kollegen analysiert. Eine Nasenbeinlängenmessung parasagittal führte zu einer Unterschätzung und eine schräge Messung zu einer Überschätzung.¹⁵⁶ De Jong-Pleij und Kollegen zeigten anhand von Untersuchungen mittels 3D Multiplanar-Modus, dass die subjektiv vermutete Midsagittalebene sich von der tatsächlichen Midsagittalebene signifikant unterscheiden kann.¹⁵⁸

Diese Problematik wurde in unserer Studie zur Analyse des semiautomatischen VolumeNT™ Algorithmus aufgegriffen, indem die Einstellung der Midsagittalebene mit Nasenbeinmessungen von Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung nach konventioneller 2D Messung und nach semiautomatischer Extraktion der Untersuchungsebene aus einem 3D Volumensatz verglichen wurden. Beim 2D-Ultraschall betrug der Determinationskoeffizient (R^2) 0,373 und die mittlere quadratische Abweichung 0,81. Bei der Anwendung der semiautomatischen Technik

auf Volumendatensätze der jeweils selben Schwangeren betrug der Determinationskoeffizient (R^2) 0,899 und die mittlere quadratische Abweichung 0,33.¹⁵⁹

Unabhängig von den diagnostischen Möglichkeiten sollte aber auch untersucht werden, wie Schwangere entscheiden, wenn eine Schwangerschaft von einer Fehlbildung oder einem Syndrom betroffen ist.

3.2.1 Entscheidungsfindung bei Schwangeren mit einer von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaft

Das Down Syndrom oder Trisomie 21 ist die häufigste Chromosomenerkrankung des Menschen und zudem eine der genetischen Hauptursachen für angeborene Fehlbildungen und geistige Behinderungen von Kindern.

Die Inzidenz des Down Syndroms steigt mit dem mütterlichen Alter.^{160,161} Beispielsweise liegt die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit Down Syndrom bei einer zwanzigjährigen Schwangeren bei 1:1480, während es bei einer 36-Jährigen bei 1:267 liegt.¹⁶²

In Deutschland werden aus diesem Grund Schwangere ab 35 Jahren in den Mutterschaftsrichtlinien als Risikoschwangere klassifiziert.¹²

Gesellschaftlich steigt die Bedeutung dieses Sachverhalts, da heute mehr als ein Viertel aller Schwangeren über 35 Jahre alt sind.² In den letzten Jahren konnten aufgrund von diagnostischen Fortschritten Screeningmethoden etabliert werden, die zu hohen Detektionsraten führten.¹⁶³ Beim Ersttrimesterscreening können mehr als 90 % aller Down Syndrom Schwangerschaften mit einer Falsch-Positiv-Rate von 5 % diagnostiziert werden.^{95,164,165} Diese Ergebnisse führten dazu, dass 2007 das Ersttrimesterscreening in den Niederlanden für alle Schwangeren eingeführt wurde. Trotz der Verfügbarkeit des Test ergab eine Arbeit von Schielen et al., dass die

Möglichkeit nur von etwa einem Viertel der Schwangeren genutzt wurde.¹⁶⁶

Die Verfügbarkeit dieser Methoden hat aber auch Diskussionen über soziale und ethische Fragestellungen geführt.¹⁶⁷ Wird eine Schwangerschaft, die von einem Down Syndrom betroffen ist diagnostiziert, endet die Mehrheit betroffener Schwangerschaften mit einem Abbruch.^{168,169}

Es ist unstrittig, dass die Diagnose einer ernsthaften fetalen Fehlbildung oder Erkrankung zu den traumatischsten Erfahrungen gehört, mit denen werdende Eltern konfrontiert werden können. Wissenschaftliche Informationen über Einflussfaktoren auf die Entscheidung für oder gegen die Schwangerschaft sind nur eingeschränkt verfügbar.

In unserer Studie wurden 112 Schwangerschaften, die von einem Down Syndrom betroffen waren in eine Abbruchgruppe und eine Fortsetzungsgruppe stratifiziert und einerseits Zusammenhänge zwischen demographischen und anamnestischen Faktoren, aber auch sonographischen Befunden in Hinblick auf die Entscheidung für und gegen die Schwangerschaft analysiert.

Wir konnten belegen, dass weder das mütterliche Alter noch Gravidität und Parität unabhängige Prädiktoren waren. Die Analyse ergab jedoch, dass in der Gruppe der Schwangeren mit einem Abbruch die Karyotypisierung ca. zwei Wochen früher erfolgte (18 SSW vs. 20,4 SSW). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters der Schwangeren, des Gestationsalters bei Diagnose oder des Zeitabstands zwischen Diagnose und Abbruch. Interessanterweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass Schwangere unter 35 Jahren – also aus dem so genannten „Niedrigrisikokollektiv“ - ungefähr zwei Wochen später diagnostiziert wurden als Schwangere fortgeschrittenen Alters. Wir vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen der Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und dem mütterlichen Alter gibt. Eine Erklärung wäre, dass entsprechen der Mutterschaftsrichtlinien

„Risikoschwangere“ über 35 Jahren eher in ein auf Pränataldiagnostik spezialisiertes Zentrum überwiesen werden als jüngere Schwangere. In Einklang mit dieser Annahme ist eine Studie aus den Niederlanden gewesen, die zeigte, dass Pränataldiagnostik von jüngeren Schwangeren seltener in Anspruch genommen wird.¹⁷⁰

Im Einklang mit zuvor publizierten Daten von Kramer et al. beeinflussten die festgestellten Begleitfehlbildungen nicht die Entscheidung der Schwangeren.¹⁷¹ In dem Beobachtungszeitraum unserer Studie lag die jährliche Abbruchrate zwischen 42 % und 91 %. Unter Berücksichtigung des Gestationsalters lag sie zwischen 42,9 % und 73,3 % unter 22 SSW und zwischen 26,7 % und 57,1 % über 22 SSW. Die Gesamtabbruchrate lag bei 67,9 %. Zusammenfassend konnte kein einzelner Einflussfaktor auf die Entscheidung für oder gegen eine von einer Trisomie 21 betroffenen Schwangerschaft identifiziert werden, was die Bedeutung der individuellen, patientinnenzentrierten Schwangerenvorsorge bestätigt.

3.3 Dopplerultraschall in der Geburtsmedizin

Neben der Diagnostik auf fetale Anomalien ist ein weiterer bedeutender Anteil der Pränataldiagnostik die Dopplersonographie des fetomaternalen Gefäßsystems. Die Methodik der Dopplersonographie der Arteriae uterinae (AU) sowie ihre diagnostische Wertigkeit zur Überwachung von Risikoschwangerschaften ist seit den 1980er, bzw. 1990er Jahren bekannt.

Eine eingeschränkte Invasion bzw. Differenzierung des Trophoblasten und somit auch gestörte Intimaerosion in die Spiralarterien des Endometriums führt zu erhöhten Widerständen im AU Doppler.¹⁷²

Diese Verbindung erlaubt seine Nutzung als Screeningmethode auf Folgen und assoziierte Risiken einer gestörten Trophoblastinvasion, weil eine AU Widerstandserhöhung (mit und ohne Notch) hinweisend auf eine Blutflussreduktion im

Bereich des mütterlichen Stromgebiets der Plazenta ist.^{173,174}

Zu den möglichen Komplikationen von erhöhten AU Widerständen gehören:

- Intrauterine Wachstumsverzögerung (intrauterine growth restriction, IUGR)
- Vorzeitige Plazentalösung
- Intrauteriner Fruchttod
- Perinatale Mortalität
- Präeklampsie

Beispielsweise konnte die Arbeitsgruppe um Dugoff et al. eine Assoziation zwischen erhöhten AU Widerständen und einer IUGR bereits in der Frühschwangerschaft darlegen. Ein mean RI (resistance index) der AU oberhalb der 75. Perzentile führte zu einer fünfeinhalbfachen Risikosteigerung für eine IUGR.¹⁷⁵

In Hinblick auf die Präeklampsieprediktion ergab eine Metaanalyse (74 Studien, 80.000 Schwangere) von Cnossen et al., dass diese besser im zweiten als im ersten Trimenon möglich ist. Die höchsten Detektionsraten wurden bei Berücksichtigung von Pulsatilitätsindex und Notch erreicht.¹⁷⁶

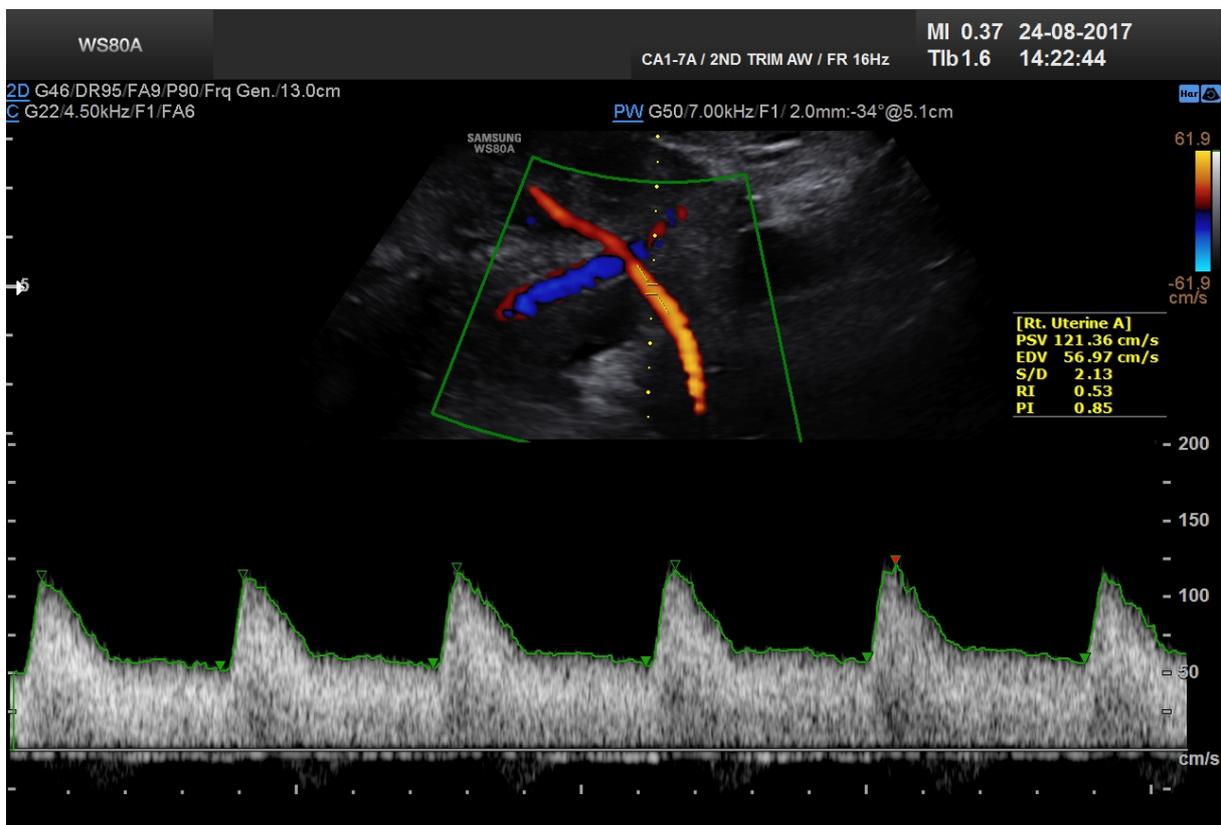
3.3.1 Methoden der Doppleruntersuchung der Aa. uterinae

Die Messungsstandardisierung bei der AU Doppleruntersuchung ist von höchster Bedeutung, da eine Beeinflussung der Messergebnisse durch diverse Faktoren möglich ist. Zum Beispiel fällt der Widerstand im Flussverlauf (zervixnah bis Uterus) ab oder kann durch Aufzweigungen in Äste unterschiedlichen Kalibers alteriert werden, weshalb der Hauptast für die Messung genutzt werden sollte.

Ferner ist kritisch zu bewerten, dass die ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) in ihren aktuellen Leitlinien keinen wesentlichen Unterschied zwischen vaginalsonographischer und abdominaler Messung macht.¹⁷⁷

Sie empfiehlt – ohne Berücksichtigung des Messpunkts – , dass nach vaginalsonographischer Messung die Papageorghiou Arbeit als Referenz zu wählen ist,¹⁷⁸ nach abdominaler Messung Kurven von Gomez und Kollegen.¹⁷⁹

Diese empfohlene Praxis, nämlich die Beurteilung ein und desselben Gefäßes mit zwei unterschiedlichen Referenzen, erscheint unpraktisch und schwer nachvollziehbar. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Kurven teilweise deutlich, so dass es sinnvoll erschien, eine Empfehlung für die korrekte Durchführung der Messung der Dopplerwiderstände der A. uterina zu geben (Abbildung 15) und darüber hinaus Referenzen aus Daten zu erstellen, die multizentrisch an einem Einlingskollektiv (n=103.720) unter standardisierten Bedingungen gewonnen wurden (Abbildung 16 aus Weichert et al.¹⁸⁰).



: Die Pulse-Doppler-Messung erfolgt korrekterweise auf der AU vor der Überkreuzung der A. iliaca externa (Quelle: eigene Bilder).

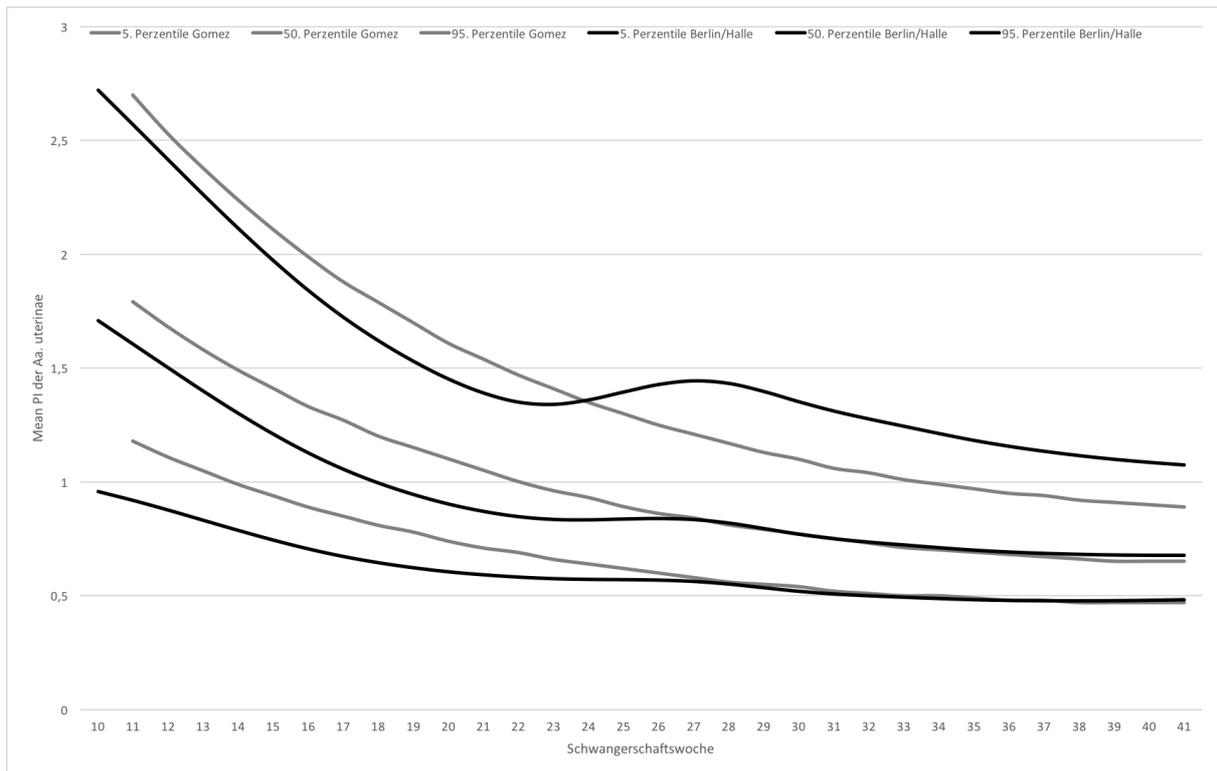


Abbildung 16: Gegenüberstellung der Referenzkurven aus der Arbeit von Gomez und Kollegen mit den Ergebnissen unserer Studie mit Darstellung der jeweiligen 5., 50. und 95. Perzentile (aus Weichert et al. ¹⁸⁰)

Unsere Studie konnte zeigen, dass gerade im dritten Trimenon die 95. Perzentile in unserem Kollektiv bis zu 30 % über der 95 % der bislang verwendeten Referenzkurve lag. Unsere Arbeit illustriert ferner die Bedeutung von systematischen Dopplerstudien und mögliche Unterschiede in den Referenzkollektiven.

4 Zusammenfassung

Die Geburtsmedizin gehört zu den medizinischen Fachdisziplinen, die sich in den letzten Jahrzehnten am meisten verändert hat. In der klassischen Geburtshilfe stand anfangs die Betreuung Schwangerer unter der Geburt im Vordergrund und wurde im Verlauf der Jahrhunderte um vaginaloperative und operative Methoden erweitert.

Ab den 1950er Jahren hat sich aus der Geburtshilfe ein komplexes und weites Fachgebiet entwickelt, welches nicht nur der Schwangeren zugewandt ist, sondern auch die Überwachung und Behandlung des heranwachsenden Fetus einschließt: die Perinatalmedizin.

Der Begriff der Perinatalmedizin bzw. Perinatologie kann keinem Erstbeschreiber sicher zugeschrieben werden, wobei die Beschreibung der „Perinatalperiode“ erstmals durch den deutsch-österreichischen Kinderarzt Meinhard von Pfandler (eigentlich Meinhard Pfandler von Hadermur, * 7. Juni 1872 in Innsbruck; † 20. Juli 1947 in Piburg im Ötztal bei Oetz) 1935 erfolgte.¹⁸¹

Die Perinatalmedizin lässt sich orientierend in folgende, sich aber überschneidende Teilbereiche untergliedern: 1. Pränatale Diagnostik und Therapie des Feten; 2. Fetale Überwachung in der Schwangerschaft und unter der Geburt; 3. Überwachung der Schwangeren und 4. Prävention und Behandlung der Frühgeburt.

Allen Teilbereichen ist gemeinsam, dass der Ultraschall wie in kaum einer anderen Fachrichtung eine Schlüsselfunktion bei der Diagnostik innehat.

Mittels Ultraschall ist es möglich, fetale Fehlbildungen oder Varianten zu identifizieren und die mitbehandelnden Ärztinnen und Ärzte an die Diagnose heranzuführen. Die vorliegende Verdachtsdiagnose erlaubt den Perinatalmedizinern einerseits, die pädiatrischen Fachdisziplinen, die das betroffene Kind nach der Geburt behandeln werden, frühzeitig in die Therapieplanung einzubeziehen und andererseits den Eltern eine Aussage über den zu erwartenden Krankheitsverlauf oder die Prognose zu

geben. Beispielhaft kann hier die Betreuung von Schwangerschaften mit einem von einem Down Syndrom betroffenen Kind aufgeführt werden. Nach einer Ultraschalluntersuchung mit dem Verdacht auf eine Trisomie 21 erfolgt in der Regel die Bestätigung der Diagnose mittels invasiver Diagnostik. In Abhängigkeit der vorliegenden Begleitfehlbildungen wird ein Kontakt an pädiatrische Fachdisziplinen wie das sozialpädiatrische Zentrum oder die Kinderkardiologie vermittelt.

Ein Paradebeispiel für die fetale Überwachung ist die Betreuung von Schwangeren mit einer Präeklampsie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) des Feten.

Eine IUGR tritt auf, wenn der Fetus nicht sein determiniertes Wachstums- und Entwicklungspotential aufgrund einer auf ihn einwirkenden Pathologie erreichen kann. Auch hier ist der Ultraschall zur Überwachung des Wachstums und der Perfusion von elementarer Bedeutung. Mittels Dopplersonographie kann bei betroffenen Schwangerschaften der optimale Entbindungszeitpunkt festgelegt werden. Aber auch beim Screening zur Identifikation von Risikoschwangerschaften ist der Dopplerultraschall der Aa. uterinae von Bedeutung. Hohe Widerstände in den uterinen Gefäßen sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, IUGR, vorzeitigen Plazentalösung, intrauterinen Fruchttod und eine Frühgeburt assoziiert. Bedingung ist jedoch der Einsatz adäquater Referenzkurven, da sich zum Teil deutliche Unterschiede zeigen, welche am ehesten auf die Methode der Signableitung zurückzuführen sind. Aus diesem Grund ist eine Systematik für Doppleruntersuchungen und eine der Technik angepasste Kurve unbedingt erforderlich. Nur so kann zwischen physiologischen und pathologischen Befunden differenziert werden. Betroffene Schwangerschaften können dann intensiv überwacht und damit die Morbidität und Mortalität betroffener Frauen und Neugeborener reduziert werden.

Ein medizinisches Dilemma stellt noch immer die Frühgeburt dar. Trotz intensiver Bemühungen ist es in den letzten Jahrzehnten nicht gelungen, die Frühgeburt zu verhindern bzw. die Frühgeburtenrate zu reduzieren. Weder umfangreiche Informationen zu bekannten Risikofaktoren, der Ausbau der ärztlichen Schwangerschaftsvorsorge, gut ausgestattete Perinatalzentren noch diverse Therapieansätze (Wehenhemmung, Progesteron-Gabe, Cerclage) haben die Frühgeburtenrate senken können.

Beispielsweise betrug die Frühgeburtenrate im KiGGS Survey 11,6 %, wobei sie stratifiziert nach Geburtsjahrgängen (1985-2006) bei bis zu 14,9 % lag.

Neben untergewichtigen Schwangeren und Schwangeren mit niedrigem sozialen Status sollte Schwangeren mit Migrationshintergrund besondere Aufmerksamkeit bei der Vorsorge zukommen. Aber auch Mehrlingsschwangerschaften müssen intensiv überwacht werden, da mehr als die Hälfte als Frühgeburt enden. Mit zunehmender Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen sollten diese Fakten zum Anlass genommen werden, auch beim Transfer von nur zwei Embryonen über das erhöhte Frühgeburtsrisiko aufzuklären bzw. den Versuch die reproduktionsmedizinische Erfolgsrate zu steigern mit dem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt abzuwägen. Ganz offensichtlich besteht weiterhin Handlungsbedarf, gefährdete Schwangere zu erkennen und so ggf. eine Frühgeburt zu vermeiden. Sollten sich Hinweise auf eine drohende Frühgeburt ergeben, könnte eine Behandlung in einem Perinatalzentrum initiiert werden.

Dies gelingt jedoch am besten, wenn die Einflussfaktoren bekannt sind.

Diagnostisch ist der bedeutendste Indikator für eine drohende Frühgeburt die vorzeitige Zervixreifung, die durch eine Verkürzung der Zervixlänge festgestellt werden kann. Hierbei werden aber nicht die Gewebeeigenschaften wie die Konsistenz bzw. Eigenelastizität überprüft. Die Elastizität beschreibt die Fähigkeit eines Stoffs oder Gewebes nach Einwirkung einer Kraft in seine Ursprungsform zurückzukehren. Analog zur digitalen

Untersuchung ist die Methode der Wahl die Sonoelastographie, mit welcher Gewebeverschiebungen in Echtzeit automatisch analysiert und farbkodiert dargestellt werden können.

Durch die Kombination der Ergebnisse der Zervixlängenmessung, biochemischer Marker für eine Frühgeburt wie zum Beispiel das fetale Fibronectin und die Sonoelastographie ist es nun möglich, die Mehrheit der Schwangerschaften, die von einer Frühgeburt bedroht sind zuverlässig zu identifizieren.

Unsere Arbeiten haben systematisch pränataldiagnostische Methoden untersucht und epidemiologisch Kohorten analysiert, die in der täglichen Praxis nicht nur helfen sollen, Risikoschwangere rechtzeitig zu identifizieren, sondern auch ihre Behandlung zu verbessern.

5 Literaturverzeichnis

1. Soranus. Die Gynäkologie (Peri gynaikeiōn) des Soranus von Ephesus. <https://archive.org/details/diegynkologiepe00soragoog>. Accessed 24.06.2017.
2. Weichert A, Henrich W. Von der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin. *Gynäkologe*. July 01 2016;49(7):499-505.
3. Rößlin E. *Der swangern frawen und hebammen rosgarten*. (Hagenow): H(enr.) G(ran); 1512.
4. Rößlin E. *De Partu hominis et quae circa ipsum accidunt*. Franc[ofurti]: Egenolphus; 1532.
5. Rueff I. *De conceptu et generatione hominis, et iis quae circa hec potissimum consyderantur. Libri sex, congesti opera*. Tiguri: Froschauer; 1554.
6. Dudenhausen JW, Pschyrembel W, Obladen M, et al. *Praktische Geburtshilfe: mit geburtshilflichen Operationen*. 21., erw. Aufl. ed. Berlin ; Boston: de Gruyter; 2011.
7. Loudon I. *Death in childbirth : an international study of maternal care and maternal mortality 1800-1950*. Oxford: Clarendon Press; 1992.
8. Kraatz H. [The Wittenberger cesarean section of Jeremias Trautmann in 1610; a historical reminiscence]. *Das Deutsche Gesundheitswesen*. Jan 30 1958;13(5):169-172.
9. Schäfer MT, David M. *Anmerkungen zur Geburtshilfe im 18. Jahrhundert. Joachim Friedrich Henckel (1712-1779): Der erste Kaiserschnitt an der Lebenden in Berlin vor 225 Jahren*. Vol 118. Stuttgart, Germany: Thieme; 1996.
10. Ballantyne JW. A Plea for a Pro-Maternity Hospital. *Br Med J*. Apr 6

1901;1(2101):813-814.

11. Ballantyne JW. The Maternity Hospital, with Its Antenatal and Neo-Natal Departments. *Br Med J*. Feb 12 1921;1(3137):221-224.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf. Accessed 24.06.2017.
13. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 1993;168(3 Pt 1):903-908.
14. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, et al. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. Mar 1997;89(3):439-441.
15. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, et al. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jun 1996;7(6):421-423.
16. Sepulveda W, Sebire NJ, Nicolaides KH. The lambda sign in twin pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Dec 1996;8(6):429.
17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. Aug 17 2017;377(7):613-622.

18. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. Nov 2011;13(11):913-920.
19. Bianchi DW, Wilkins-Haug L. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has happened since the rubber met the road? *Clinical chemistry*. Jan 2014;60(1):78-87.
20. ACOG. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. Mar 2014;101(3):633-634.
21. Cuckle H. Advanced maternal age is no longer so advanced. *Isr Med Assoc J*. Feb 2005;7(2):111-112.
22. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol*. May 1987;94(5):387-402.
23. Smit Y, Scherjon SA, Knuist M, et al. Obstetric outcome of elderly low-risk nulliparae. *Int J Gynaecol Obstet*. Oct 1998;63(1):7-14.
24. Muti M, Tshimanga M, Notion GT, et al. Prevalence of pregnancy induced hypertension and pregnancy outcomes among women seeking maternity services in Harare, Zimbabwe. *BMC Cardiovasc Disord*. Oct 02 2015;15:111.
25. Moyer VA, Force USPST. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. Mar 18 2014;160(6):414-420.
26. Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: risks and outcome.

Obstet Gynecol. Oct 1980;56(4):446-450.

27. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* Jun 12 2013;309(22):2362-2370.
28. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod.* May 2007;22(5):1264-1272.
29. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, et al. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 2010;203(6):558 e551-557.
30. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA.* Nov 13 2002;288(18):2320-2323.
31. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England).* Apr 16 2011;377(9774):1331-1340.
32. Statistisches Bundesamt. Statistik der Geburten, Statistik 12612-0012. <https://www-genesis.destatis.de/>. Accessed 25.04.2016.
33. Statistisches Bundesamt. Statistik der Geburten, Statistik 12612-007. <https://www-genesis.destatis.de/>. Accessed 25.04.2016.
34. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* Mar 26 2003;107(1):28-36.
35. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, et al. General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics &*

- Gynaecology*. 2006;113(5):528-535.
36. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, et al. Factors for Preterm Births in Germany - An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Aug 2015;75(8):819-826.
 37. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*. Aug 2000;15(8):1856-1864.
 38. Andrijasevic S, Dotlic J, Aksam S, et al. Impact of Conception Method on Twin Pregnancy Course and Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Oct 2014;74(10):933-939.
 39. Statistisches Bundesamt. Statistik der Geburten, Statistik 12612-0015. <https://www-genesis.destatis.de/>. Accessed 25.04.2016.
 40. IQTIG. Qualitätsreport 2016. https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf. Accessed 20.11.2017.
 41. Steele MW, Breg WR, Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet (London, England)*. Feb 19 1966;1(7434):383-385.
 42. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet (London, England)*. Jul 27 1968;2(7561):220.
 43. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet (London, England)*. Jul 29 1972;2(7770):197-199.
 44. Wald NJ, Brock DJ, Bonnar J. Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. A controlled study. *Lancet (London, England)*. Apr 27 1974;1(7861):765-767.
 45. Brock DJ, Bolton AE, Scrimgeour JB. Prenatal diagnosis of spina bifida

and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet (London, England)*. Apr 27 1974;1(7861):767-769.

46. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet (London, England)*. Jun 25 1977;1(8026):1323-1332.
47. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet (London, England)*. Apr 28 1984;1(8383):926-929.
48. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 1 1984;148(7):886-894.
49. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, et al. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall Med*. Dec 2012;33(7):E75-79.
50. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenatal diagnosis*. Nov 1987;7(9):623-630.
51. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. Apr 1988;95(4):330-333.
52. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)*. Oct

08 1988;297(6653):883-887.

53. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1990;163(4 Pt 1):1248-1253.
54. Ryall RG, Staples AJ, Robertson EF, et al. Improved performance in a prenatal screening programme for Down's syndrome incorporating serum-free hCG subunit analyses. *Prenatal diagnosis.* Apr 1992;12(4):251-261.
55. Wald NJ, Densem JW, George L, et al. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenatal diagnosis.* Feb 1996;16(2):143-153.
56. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, et al. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet (London, England).* Jun 13 1992;339(8807):1480.
57. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol.* Apr 1993;100(4):324-326.
58. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.).* Apr 4 1992;304(6831):867-869.
59. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, et al. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol.* Sep 1994;84(3):420-423.
60. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down's

syndrome. *Journal of medical screening*. 1997;4(4):181-246.

61. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenatal diagnosis*. Sep 1997;17(9):821-829.
62. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenatal diagnosis*. Dec 2015;35(12):1182-1186.
63. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jun 2017;49(6):714-720.
64. Kagan KO, Schmid M, Hoopmann M, et al. Screening Performance and Costs of Different Strategies in Prenatal Screening for Trisomy 21. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Mar 2015;75(3):244-250.
65. Kagan KO, Eiben B, Kozłowski P. [Combined first trimester screening and cell-free fetal DNA - "next generation screening"]. *Ultraschall Med*. Jun 2014;35(3):229-236.
66. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, et al. Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Aug 22 2016.
67. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic

- review. *Obstet Gynecol*. Dec 2013;122(6):1160-1167.
68. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Sep 2013;170(1):1-7.
69. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. Aug 2011;25(4):391-403.
70. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. Oct 2014;124(4):771-781.
71. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, et al. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*. Jan 2011;31(1):66-74.
72. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. Feb 23 1999;99(7):916-918.
73. Fuchs IB, Muller H, Abdul-Khaliq H, et al. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jan 2007;29(1):38-43.
74. Chantraine F, Braun T, Gonser M, et al. Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Apr 2013;92(4):439-444.
75. Desch C, Sproule D, Dawson W. The detection of cracks in steel by

- means of supersonic waves. *Journal of the Iron and Steel Institute*. 1946;153(1):P319-P321.
76. Firestone FA. The supersonic reflectoscope, an instrument for inspecting the interior of solid parts by means of sound waves. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1946;17(3):287-299.
77. Howry DH, Bliss WR. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. Oct 1952;40(4):579-592.
78. Wild JJ, Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science (New York, N.Y.)*. Feb 29 1952;115(2983):226-230.
79. Edler I. Ultrasound cardiography. The diagnostic use of ultrasound in heart disease. *Acta Medica Scandinavica*. 1955;152(S308):32-36.
80. Edler I, Hertz CH. The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls. *Kgl Fysiograph Saellskap Lund Förh*. 1954;40:23.
81. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet (London, England)*. Jun 07 1958;1(7032):1188-1195.
82. Ultraschallmuseum der DEGUM.
<http://www.ultraschallmuseum.de/index.php?link=119>. Accessed 25.06.2017.
83. Mayden KL, Tortora M, Berkowitz RL, et al. Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 01 1982;144(3):289-297.
84. Hadlock FP, Harrist R, Sharman RS, et al. Estimation of fetal weight

with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(3):333-337.

85. Eik-Nes SH, Marsal K, Brubakk AO, et al. Ultrasonic measurement of human fetal blood flow. *J Biomed Eng*. Jan 1982;4(1):28-36.
86. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*. May 1986;93(5):471-475.
87. Trudinger BJ, Cook CM, Jones L, et al. A comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveforms in the recognition of fetal compromise. *Br J Obstet Gynaecol*. Feb 1986;93(2):171-175.
88. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet (London, England)*. Mar 26 1983;1(8326 Pt 1):675-677.
89. Harrington K, Cooper D, Lees C, et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 1996;7(3):182-188.
90. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. Jan 06 2000;342(1):9-14.
91. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al. Effect of prenatal

- ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):821-827.
92. Levi S, Hyjazi Y, Schaapst JP, et al. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 01 1991;1(2):102-110.
93. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, et al. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 1995;5(3):174-179.
94. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Jr., Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1 1985;153(1):49-52.
95. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 2005;25(3):221-226.
96. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*. Jan 2011;31(1):7-15.
97. Bergmann RL, Dudenhausen JW. Prädiktion und Prävention der Frühgeburt. *Gynäkologe*. 2003/05/01 2003;36(5):391-402.
98. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time

trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet (London, England)*. Jun 9 2012;379(9832):2162-2172.

99. Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*. Apr 22 2006;332(7547):937-939.
100. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2005. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. Dec 5 2007;56(6):1-103.
101. Norman JE, Morris C, Chalmers J. The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980-2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. *PLoS medicine*. Sep 2009;6(9):e1000153.
102. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, et al. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1990;163(3):859-867.
103. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. Feb 29 1996;334(9):567-572.
104. Heath VC, Southall TR, Souka AP, et al. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Nov 1998;12(5):312-317.

105. Thomas A. Imaging of the cervix using sonoelastography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 2006;28(3):356-357.
106. Wilson LS, Robinson DE. Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrason Imaging*. Jan 1982;4(1):71-82.
107. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. Apr 1991;13(2):111-134.
108. Fink M. Elastography: a new modality of ultrasound imaging. *Diagnostic and interventional imaging*. May 2013;94(5):485.
109. Gennisson JL, Defieux T, Fink M, et al. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging*. May 2013;94(5):487-495.
110. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, et al. Breast elastography: the technical process and its applications. *Diagnostic and interventional imaging*. May 2013;94(5):503-513.
111. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poiree S, et al. Elastography of the thyroid. *Diagnostic and interventional imaging*. May 2013;94(5):535-544.
112. Ducea SM, Giurgiu CR, Dumitriu D, et al. Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. *Med Ultrason*. Mar 2011;13(1):45-53.
113. Alam F, Naito K, Horiguchi J, et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR Am J*

- Roentgenol.* Aug 2008;191(2):604-610.
- 114.** Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T, et al. Real-time sono-elastography in the diagnosis of diffuse liver diseases. *World J Gastroenterol.* Apr 14 2010;16(14):1720-1726.
- 115.** Khalil MR, Thorsen P, Uldbjerg N. Cervical ultrasound elastography may hold potential to predict risk of preterm birth. *Danish medical journal.* Jan 2013;60(1):A4570.
- 116.** von Schoning D, Fischer T, von Tucher E, et al. Cervical sonoelastography for improving prediction of preterm birth compared with cervical length measurement and fetal fibronectin test. *J Perinat Med.* Sep 2015;43(5):531-536.
- 117.** Weichert A, von Schoning D, Fischer T, et al. Cervical Sonoelastography and Cervical Length Measurement but not Cervicovaginal Interleukin-6 Are Predictors for Preterm Birth. *Ultrasound Int Open.* Sep 2016;2(3):E83-89.
- 118.** Thomas A, Kummel S, Gemeinhardt O, et al. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Academic radiology.* Feb 2007;14(2):193-200.
- 119.** Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brolmann HA, et al. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* Feb 2014;43(2):218-226.
- 120.** Baba K, Okai T, Kozuma S. Real-time processable three-dimensional fetal ultrasound. *The Lancet.* 1996;348(9037):1307.
- 121.** Baba K, Satoh K, Sakamoto S, et al. Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *Journal of*

- Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM*. 1989;17(1):19-24.
- 122.** Weichert A, von Tucher E, Braun T, et al. Dreidimensionale Diagnostik kraniofazialer Anomalien. *Gynäkologe*. October 01 2012;45(10):775-782.
- 123.** Lauersen NH, Hochberg HM. Automatic detection of fetal movement by Doppler ultrasound during non-stress testing. *Int J Gynaecol Obstet*. Jun 1982;20(3):219-222.
- 124.** Thomas JG, Jeanty P, Peters RA, 2nd, et al. Automatic measurements of fetal long bones. A feasibility study. *J Ultrasound Med*. Jul 1991;10(7):381-385.
- 125.** Espinoza J, Good S, Russell E, et al. Does the use of automated fetal biometry improve clinical work flow efficiency? *J Ultrasound Med*. May 2013;32(5):847-850.
- 126.** Abuhamad A. Automated multiplanar imaging: a novel approach to ultrasonography. *J Ultrasound Med*. May 2004;23(5):573-576.
- 127.** Abuhamad A, Falkensammer P, Zhao Y. Automated sonography: defining the spatial relationship of standard diagnostic fetal cardiac planes in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. Apr 2007;26(4):501-507.
- 128.** Goncalves LF, Espinoza J, Romero R, et al. Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. May 2005;17(5):323-331.

129. Gonçalves LF, Lee W, Espinoza J, et al. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2005;24(12):1599-1624.
130. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet (London, England)*. Sep 30 2014.
131. Alkema L, Chou D, Hogan D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *The Lancet*. 2016;387(10017):462-474.
132. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88:31-38.
133. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Apr 2016;21(2):74-79.
134. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2004;190(1):147-151.
135. IQTIG. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2015 Geburtshilfe*: IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen; 2016:68.
136. Goerke K, Lack N. Qualitätssicherung in der Geburtshilfe – Perinatalerhebung. *Gynäkologe*. 2000/03/01 2000;33(3):220-224.

137. Han Z, Mulla S, Beyene J, et al. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. Feb 2011;40(1):65-101.
138. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;341:c3428.
139. McClamrock HD, Jones HW, Jr., Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril*. Apr 2012;97(4):802-809.
140. King JF, Grant A, Keirse MJ, et al. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. Mar 1988;95(3):211-222.
141. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, et al. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 2000;182(3):636-643.
142. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. Sep 2012;25(9):1682-1689.
143. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *The Cochrane database of*

systematic reviews. 2013;1:CD007235.

144. Henrich W. *Die Bedeutung der transvaginalen Zervixsonographie für die Vorhersage einer Frühgeburt in low-Risk und high-Risk Kollektiven*, Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité; 2004.
145. To MS, Fonseca EB, Molina FS, et al. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*. May 2006;194(5):1360-1365.
146. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med*. Sep 05 1991;325(10):669-674.
147. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 1999;181(2):446-454.
148. von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, et al. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anatomy and embryology*. Feb 1998;197(2):105-124.
149. Bricker L, Garcia J, Henderson J, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2000;4(16):i.
150. Garne E, Dolk H, Loane M, et al. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2010.
151. International Society of Ultrasound in O, Gynecology Education C.

Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jan 2007;29(1):109-116.

- 152.** International Society of Ultrasound in O, Gynecology, Carvalho JS, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 2013;41(3):348-359.
- 153.** Cohen MM, Jr. Syndromology: an updated conceptual overview. IX. Facial dysmorphism. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Apr 1990;19(2):81-88.
- 154.** Nicolaidis KH, Salvesen DR, Snijders RJ, et al. Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. Jan-Feb 1993;8(1):1-9.
- 155.** Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, et al. Second trimester ultrasound prenasal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenatal diagnosis*. Oct 2005;25(10):906-911.
- 156.** Persico N, Borenstein M, Molina F, et al. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Nov 2008;32(6):751-754.
- 157.** De Jong-Pleij EA, Vos FI, Ribbert LS, et al. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester

- marker for trisomy 21. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Feb 2012;39(2):185-190.
- 158.** Vos FI, De Jong-Pleij EA, Ribbert LS, et al. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Jun 2012;39(6):636-641.
- 159.** Weichert A, Neymeyer J, Hinkson L, et al. Semi-Automatic Identification of the Fetal Profile and Nasal Bone Measurement at the Time of the Routine Mid-Trimester Ultrasound Scan. *Ultraschall Med*. Oct 2015;36(5):473-479.
- 160.** Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet*. 1933;27(1):219-224.
- 161.** Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *The British Medical Journal*. 1909:661-665.
- 162.** ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(6):1459.
- 163.** Skotko BG. With new prenatal testing, will babies with Down syndrome slowly disappear? *Archives of disease in childhood*. 2009;94(11):823-826.
- 164.** Jaques A, Halliday J, Francis I, et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down

- syndrome and trisomy 18. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(7):812-818.
- 165.** Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(3):278. e271-278. e275.
- 166.** Schielen P, Koster M, Elvers L, et al. First-trimester combined test screening for Down syndrome 2004-2006. *RIVM rapport*. 2008;230024002.
- 167.** Zindler L. Ethical decision making in first trimester pregnancy screening. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2005;19(2):122-131.
- 168.** Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenat Diagn*. Feb 2012;32(2):142-153.
- 169.** Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality). *Prenatal diagnosis*. Sep 1999;19(9):808-812.
- 170.** Engels MA, Bholá SL, Twisk JW, et al. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2014;174:59-63.
- 171.** Kramer RL, Jarve RK, Yaron Y, et al. Determinants of parental decisions after the prenatal diagnosis of Down syndrome. *Am J Med*

- Genet.* Sep 23 1998;79(3):172-174.
- 172.** Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1975;5(1-2):47-65.
- 173.** Lin S, Shimizu I, Suehara N, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* May 1995;85(5 Pt 1):760-765.
- 174.** Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* Oct 1986;93(10):1049-1059.
- 175.** Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2005;193(3 Pt 2):1208-1212.
- 176.** Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2008;178(6):701-711.
- 177.** Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Feb 2013;41(2):233-239.
- 178.** Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2001;18(5):441-449.

- 179.** Gómez O, Figueras F, Fernández S, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(2):128-132.
- 180.** Weichert A, Hagen A, Tchirikov M, et al. Reference Curve for the Mean Uterine Artery Pulsatility Index in Singleton Pregnancies. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. May 2017;77(5):516-523.
- 181.** Pfaundler Mv. Studien über Fröhntod, Geschlechtsverhältnis und Selektion. *European journal of pediatrics*. 1935;57(3):185-227.

6 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Bollmann, der mir den Zugang zur Pränataldiagnostik ermöglichte.

Für die exzellente pränataldiagnostische Ausbildung, die kontinuierliche Förderung und tiefe Freundschaft danke ich ganz besonders Herrn Prof. Kalache.

Frau Prof. Renate Bergmann und Herrn Prof. Karl Bergmann, die mir mit viel Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen, danke ich für die belebenden Diskussionen über die medizinische Epidemiologie und die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung diverser Fragestellungen.

Für die gute Kooperation und konstruktive Zusammenarbeit bei zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten danke ich Frau Prof. Anke Thomas, Herrn PD Dr. Oliver Baum und Herrn Dr. Jörg Neymeyer.

Herrn PD Dr. Michael Entezami danke ich für den fachlichen und wissenschaftlichen Austausch sowie die gründliche Korrektur dieser Habilitationsschrift.

Im Besonderen danke ich Herrn Prof. Henrich für das Vertrauen, die wissenschaftliche Unterstützung sowie die Begleitung und Begutachtung meiner Habilitation.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken.

Der größte Dank gebührt meiner Frau Dr. Tina-Maria Weichert, die mit viel Verständnis und Geduld an meiner Seite stand und mir an unzähligen Wochenenden und Abenden Freiräume für die Forschung geschaffen hat. Ohne sie wäre diese Habilitation nicht zum Abschluss gekommen.

7 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 20.11.2017

Dr. med. Alexander Weichert