

5 Diskussion

5.1 Verteilung der Indikationen zur Chorionzottenkaryotypisierung und deren Verlauf über die Jahre

Das erhöhte Alter der Mutter stellt in vielen Pränatalzentren die häufigste Indikation zur Chorionzottenbiopsie dar (Ammala et al., 1993, Fotuny et al., 1995, Papp et al., 2002, Sohn und Holzgreve, 1995).

Snijders und Nicolaides beschrieben, dass gerade die Anzahl der autosomalen Aneuploidien, in deren Gruppe z. B. die Trisomie 21 gehört, mit zunehmendem Alter ansteigt, wohingegen die Auftrittshäufigkeit des Turner-Syndroms und von Triploidien tendenziell abnimmt. Letzteres erklären sie mit der größeren Fähigkeit junger Frauen, Schwangerschaften mit Chromosomenaberrationen bis in das zweite und dritte Trimenon der Schwangerschaft zu erhalten bei etwa gleicher Frequenz dieser Chromosomenanomalien in allen Altersgruppen (Snijders und Nicolaides, 1996).

Es zeigte sich, dass auch bei den hier vorliegenden ausgewerteten Fällen den Hauptanteil der Indikationen das erhöhte mütterliche Alter mit einem Prozentsatz von 72,4% lieferte. Damit war die Altersindikation fast fünfmal häufiger als der auffällige Ultraschallbefund, der die zweithäufigste Indikation darstellte. Die übrigen Indikationen sollen aufgrund ihres geringen Anteils an den Gesamtindikationen in den folgenden Betrachtungen vernachlässigt werden.

Beobachtet man die Alters- und die Ultraschallindikationen über die Jahre, so wird deutlich, dass die Zahl der Ultraschallbefunde, die eine Karyotypisierung veranlassen, stark zugenommen hat, bei insgesamt deutlich steigenden Fallzahlen. Verhalten sich Ultraschall- zu Altersindikation in den frühen Jahren²⁵ der ausgewerteten Daten noch wie etwa 1:30, sieht man in den letzten 3 Jahren schon Verhältnisse von fast 1:2. Diesen Effekt beobachteten auch Papp et al. in einer Auswertung von Chorionzottenuntersuchungen zwischen 1984 und 1999 (Papp et al., 2002).

Verschiedene Komponenten dürften an diesem Prozess beteiligt sein. Zum einen hat sich die Qualität der Ultraschalldarstellungen in den 90er Jahren weiter verbessert, was dazu führte, dass fetale Veränderungen ultrasonographisch sicherer diagnostizierbar wurden und Ultraschallmarker intensiver auf ihre Bedeutung erforscht werden konnten. Außerdem kann die zunehmende Verbesserung der Sicherheit der invasiven Techniken der Pränataldiagnostik durch steigende Erfahrungen an den durchführenden Zentren als Erklärung dienen.

²⁵ 1990/91

Die Vermutung, dass aufgrund verbesserter Ultraschalldarstellung des Feten durch Fehlbildungsausschluss ein Rückgang der Karyotypisierungen, die unter der Indikation eines erhöhten mütterlichen Alters durchgeführt wurden, zu beobachten sein könnte, kann aus den vorliegenden Daten und deren Auswertung nicht abgeleitet werden.

Bei zunächst etwa gleich bleibenden Fallzahlen zwischen 1990 und 1995 konnte in den letzten beiden Auswertungsjahren auch bei den Altersindikationen ein Anstieg verzeichnet werden. Ein möglicher Grund könnte die allgemeine Entwicklung in der Bevölkerung zu späteren Geburten sein. So sind deutsche Frauen heute bei der Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt 30 Jahre alt, fünf Jahre älter als 1960.

Da das oben beschriebene erhöhte Aneuploidierisiko bei erhöhtem mütterlichen Alter durch die Chorionzottenkaryotypisierung schon zu einem sehr frühen Schwangerschaftszeitpunkt abgeklärt werden kann und viele sonographische Marker erst ab dem zweiten Trimenon darstellbar sind, dürfte auch in Zukunft der Altersindikation eine wichtige Bedeutung zukommen.

5.2 Ausgewählte Ultraschallindikationen zur Karyotypisierung von Chorionzottengewebe im zeitlichen Verlauf

Die im vorangegangenen Kapitel bereits beschriebene Zunahme der Ultraschallindikationen im Betrachtungsintervall zeigt sich auch für die sieben, im Rahmen der Arbeit ausgewählten Ultraschallbefunde. So kann in der zweiten Hälfte des ausgewerteten Zeitraumes ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen jeder einzelnen Indikation beobachtet werden.

Diese Tendenz ist sicherlich auf die bereits dargestellten Ursachen zurückzuführen. Vor allem die zunehmende Anzahl von Veröffentlichungen durch die verbesserte Möglichkeit der Erforschung einzelner Ultraschallmarker dürfte hierbei eine wichtige Rolle gespielt haben. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang an der Zunahme der white spot-Indikation. Echogene intrakardiale Herde waren bereits Ende der 80er Jahre beschrieben worden und wurden als benigne Veränderungen gedeutet (Schechter et al., 1987, Levy und Mintz, 1988). Bromley et al. konnten in einer 1995 veröffentlichten Studie jedoch eine signifikante Risikoerhöhung für das Downsyndrom bei Feten mit white spot nachweisen (Bromley et al., 1995). War diese Ultraschallveränderung bis 1995 in unserem Kollektiv nicht ein einziges Mal gestellt worden, setzte nach dieser Publikation ein regelrechter „boom“ an Überweisungen zur Chorionzottenkaryotypisierung aufgrund dieses Befundes ein.

So klare Zusammenhänge wie bei den white spots können zwischen den anderen Ultraschallbefunden und Einzelveröffentlichungen wohl nicht hergestellt werden. Vielmehr

dürfte hier das Zusammenspiel mehrerer publizierter Studien eine Rolle gespielt haben, mit Schwerpunktverlagerung auf bestimmte Autoren. Als Beispiel kann hier die Darstellung von Bollmann et al. über Plexus-choroideus-Zysten als Hinweis auf eine Trisomie 18 genannt werden, die einen wichtigen Beitrag in der Diskussion über die Bedeutung der Plexuszysten lieferte (Bollmann et al., 1992).

Wichtige Grundlagen für eine Übersicht über Ultraschallveränderungen lieferten dann das von Sohn und Holzgreve (Sohn und Holzgreve, 1995) veröffentlichte Buch „Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe“ und die Sammlung von Snijders und Nicolaides über „Ultrasound markers for fetal chromosomal defects“ (Snijders und Nicolaides, 1996), deren Bedeutung für die Pränataldiagnostik hervorzuheben ist.

Die Erforschung von fetalen Ultraschallveränderungen wird sicherlich auch in Zukunft neue Erkenntnisse liefern und vielleicht einige sonographische Marker in ihrer Bedeutung in den Hintergrund stellen. Trotzdem kann auch in den nächsten Jahren ein weiterer Anstieg der Ultraschallindikationen erwartet werden.

5.3 Plexus-choroideus-Zyste und Trisomie 18

Durch die zunehmende Verbesserung der Auflösung der Ultraschallgeräte wurde Ende der 80er Jahre die Aufmerksamkeit auf die Plexus-choroideus-Zyste gelenkt. In der medizinischen Fachliteratur ist seitdem viel über einen Zusammenhang zwischen Plexuszysten und Aneuploidien diskutiert worden.

Häufigste, im Zusammenhang mit dieser Ultraschallauffälligkeit beschriebene Chromosomenaberration ist die Trisomie 18.

In unserer Datenauswertung fanden wir bei 22 Schwangeren mit Plexus-choroideus-Zyste drei auffällige Befunde: zweimal eine Trisomie 18 und einmal eine strukturelle Veränderung, was einer Prävalenz für pathologische Chromosomenbefunde von 14% entspricht.

Bollmann et al. beschrieben bei einer Anzahl von 11 Schwangeren, die sich einer Chorozentese bei Plexuszysten im Ultraschall unterzogen, eine Prävalenz von 27% (3 Trisomie-18-Fälle) für Chromosomenaberrationen (Bollmann et al., 1992).

Platt et al. gaben bei einem Patientengut von 62 Fällen eine Aneuploidierate von 6,4% (3 Trisomie-18-Befunde, 1 Trisomie-21-Befund) an (Platt et al., 1991).

Kupferminc et al. fanden bei 102 Schwangeren mit Plexuszyste beim Feten in 6,9% der Fälle chromosomale Veränderungen (dreimal eine Trisomie 18, zweimal eine Trisomie 21 und zwei Translokationen) (Kupferminc et al., 1994).

Gabrielli et al. beschrieben bei 65 genetisch untersuchten Schwangeren mit fetaler Plexuszyste eine Aneuploidierate von 6,2% (4 Trisomie-18-Fälle) (Gabrielli et al., 1989).

Nicolaides et al. fanden eine Prävalenzrate für chromosomale Aneuploidien von 28,1% (121 Fälle, davon 2 Trisomien 21, 30 Trisomien 18, 1 Trisomie 13, 1 sonstige Veränderung) (Nicolaides et al., 1992).

Gonen et al. konnten bei 108 Fällen von sonographisch erkannter Plexuszyste hingegen keinen pathologischen Fall klassifizieren (Gonen et al., 1995). Sohn und Holzgreve gaben eine Aneuploidierate von 16,7% bei fetaler Plexus-choroideus-Zyste an (24 Fälle, davon zweimal eine Trisomie 18, einmal eine Trisomie 21, einmal eine 47, XXY-Konstellation) (Sohn und Holzgreve, 1995).

Die Prävalenzrate für pathologische Chromosomenbefunde der ausgewerteten Daten liegt somit mehr als doppelt so hoch wie bei Platt et al., Kupfermenc et al. und Gabrielli et al., ist etwa vergleichbar mit der Rate von Sohn und Holzgreve und ist etwa halb so groß wie die von Bollmann et al. und Nicolaides et al. beschriebene Prävalenzrate.

Aus den unterschiedlichen Studien kann man tatsächlich einen Zusammenhang zwischen Plexus-choroideus-Zyste im Kontext mit weiteren Fehlbildungen und Trisomie 18 erkennen. So betragen die Trisomie-18-Raten in unserer Studie 9,1%, bei Bollmann et al. 27%, bei Platt et al. 4,8%, bei Kupfermenc et al. 2,9%, bei Gabrielli et al. 6,2%, bei Nicolaides et al. 24,8% und bei Sohn und Holzgreve 8,3%.

Ein wichtiger Aspekt in der Betrachtung von Chromosomenbefunden bei fetaler Plexus-choroideus-Zyste ist das Auftreten in Verbindung mit anderen sonographisch auffälligen Veränderungen.

In der vorliegenden Datenauswertung finden sich bei allen pathologischen Befunden multiple Defekte.

Auf dieses Ergebnis kamen auch Platt et al. sowie Gabrielli et al..

Bei Nicolaides et al. betrug der Anteil der multiplen Fehlbildungen an den pathologischen Chromosomenbefunden bei Plexuszyste 97%. Kupfermenc et al. konnten nur in 42,9% der pathologischen Fälle weitere Auffälligkeiten angeben.

Ghidini et al. fanden in einem Schwangerschaftskollektiv von 194 nachgewiesenen Trisomie 18-Fällen bei 13 Feten eine isolierte Plexuszyste (6,7%). In einer Vergleichsgruppe von 79583 Schwangeren konnten hingegen nur 752 isolierte Plexuszysten nachgewiesen werden (0,9%), somit konnte die errechnete Risikoerhöhung bei Vorliegen einer isolierten Plexus-choroideus-Zyste für das Auftreten einer Trisomie 18 mit dem Faktor 7,09 angegeben werden (Ghidini et al., 2000).

In einer Untersuchung der Wayne State University, USA konnten bei 159 Fällen mit genetisch untersuchter Plexuszyste 20 Aneuploidien (12,6%) nachgewiesen werden. In 2 Fällen mit Aneuploidie lag eine isolierte Plexuszyste bei fehlendem Altersrisiko der Mutter vor, was einem Anteil von 10% an allen pathologischen Befunden entspricht. Das geschätzte Risiko für das Auftreten einer Trisomie 18 bei isolierter Plexuszyste ohne mütterliches Altersrisiko liegt somit in dieser Studie bei 0,8% und liegt damit höher, als das Risiko einer 38-jährigen Frau (Apodaca et al., 2000).

De Vore beschrieb in einer Untersuchung an 30 Feten mit Trisomie 18, bei einer Kontrollgruppe von 2000 Feten, eine Identifikationsrate von 77% bei Vorliegen nichtkardiovaskulärer Marker, wie Plexus-choroideus-Zyste, ZNS-Malformationen und auffälliger Nackenfalte. Die Falsch-Positiv-Rate lag bei 3,9%. In Kombination mit einer Rechts-Links-Herzkammer-Disproportion konnten 83% der Feten mit Trisomie 18 identifiziert werden, bei einer Falsch-Positiv-Rate von 4,4% (De Vore, 2000).

Welche Schlüsse sind aus oben genannten Studienergebnissen zu ziehen?

Platt et al., Gabrielli et al. und Sohn und Holzgreve sehen Plexuszysten als einen wichtigen Hinweis auf weitere sonographische Auffälligkeiten und empfehlen eine sorgfältige Suche nach Begleitfehlbildungen.

Bollmann et al. beschreiben das meist passagere Auftreten der Plexuszysten im II. Trimenon der Schwangerschaft und empfehlen die Abklärung durch Karyotypisierung bei nach der 22. Schwangerschaftswoche persistierenden Plexuszysten sowie bei Auftreten in Verbindung mit anderen Fehlbildungen. Dieser Ansicht schließen sich auch Sohn und Holzgreve an. Auch Platt et al. finden eine genetische Beratung oder Untersuchung bei Plexuszysten empfehlenswert.

Gabrielli et al. sehen besonders bei Plexuszysten in Kombination mit Begleitfehlbildungen eine gegebene Indikation zur Karyotypisierung.

Gonan et al. erkennen die Notwendigkeit großer prospektiver Studien und deren Kombination miteinander zur exakten Risikoermittlung von isolierten Defekten.

In der vorliegenden Datenauswertung finden sich bei allen pathologischen Befunden multiple Defekte. Isoliert vorliegende Plexus-choroideus-Zysten spielten in der Detektion von Aneuploidien keine Rolle.

Unsere Auswertungsergebnisse können die Empfehlung einer Karyotypisierung bei Plexuszysten nur bei zusätzlich vorliegenden Begleitfehlbildungen unterstreichen, da eine deutliche Assoziation mit Chromosomenaberrationen, besonders Trisomie-18-Befunden, erkennbar ist.

Studie	Fallzahl	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufklärung der pathologischen Chromosomenbefunde	Isolierte Plexuszyste bei auffälligem Chromosomenbefund	Trisomie-18-Rate
Eigene Daten	22	3 (14%)	2 Trisomien 18, 1 strukt. Veränderung	0	9,10%
Bollmann et al., 1992	11	3 (27%)	3 Trisomien 18		27,00%
Platt et al., 1991	62	4 (6,4%)	3 Trisomien 18, 1 Trisomie 21	0	4,80%
Kupfermanc et al., 1994	102	7 (6,9%)	3 Trisomien 18, 2 Trisomien 21, 2 Translokationen	57,10%	2,90%
Gabrielli et al., 1989	65	4 (6,2%)	4 Trisomien 18	0	6,20%
Nicolaidis et al., 1992	121	33 (28,1%)	30 Trisomien 18, 2 Trisomien 21, 1 Trisomie 13	3,00%	24,80%
Gonen et al., 1995	108	0			
Sohn und Holzgreve, 1995	24	4 (16,7%)	2 Trisomien 18, 1 Trisomie 21, 1 47, XXY-Konst.		8,30%

Tabelle 5 Übersicht über Datensammlungen zur Plexus-choroideus-Zyste

5.4 Chromosomopathien bei Nackenödem

Zunächst ist es angebracht, eine kurze Begriffsbestimmung einzufügen. Mit der Bezeichnung „Nackenödem“ wird nicht nur eine Aussage über die im Ultraschall sich darstellende Veränderung getroffen, sondern auch eine pathophysiologische Beschreibung der sichtbaren Aufhellung des verdickten Nackens abgegeben, da der Begriff „Ödem“ eine abnorme Flüssigkeitsansammlung außerhalb des Gefäßsystems (extravasal) und außerhalb der Zellen (intravasal), also im Interstitium, definiert (S. Falk und J. Stutte, 1995).

Da diese Aussage über die Pathophysiologie jedoch anhand der sich darstellenden Ultraschallveränderung nicht sicher getroffen werden kann, lediglich Vermutungen angestellt werden können, ist die Bezeichnung „Nackenödem“ nicht glücklich gewählt.

Auch der Begriff der „Nackenfalte“ stellt keine bessere Beschreibung dar, da es sich bei dem morphologischen Korrelat meist um keine echte Falte, sondern lediglich eine Nackenverdickung handelt.

Diese Begriffe sollen aber trotzdem in den weiteren Ausführungen beibehalten werden, da sie von den einweisenden Untersuchern so gewählt wurden.

Am besten wird die sich darstellende Ultraschallveränderung wohl durch die Bezeichnung „nuchal translucency thickness“ beschrieben, welche übersetzt „Nackentransparenz“ bedeutet.

Begriffsvermischungen waren im betrachteten Untersuchungszeitraum noch möglich. Im weiteren Verlauf hat sich die Nomenklatur konkretisiert. Die Begriffe „Nackenödem“ und „Nackenfalte“ wurden zugunsten des Begriffes „Nackentransparenz“ verlassen²⁶. Das „Hygroma colli“ hingegen, welches im folgenden Kapitel diskutiert wird, ist durch eine Septierung im Nackenbereich gekennzeichnet.

Unsere Ergebnisse, wie auch die Resultate verschiedenster umfangreicher Studien zeigen eine hohe Assoziation zwischen einem fetalen Nackenödem und Chromosomendefekten.

Snijders und Nicolaides fassten die Ergebnisse von 9 Arbeitsgruppen zusammen und erhielten bei einer Gesamtzahl von 371 Fällen mit erhöhter fetaler Nackentransparenz eine chromosomale Aberrationsrate von 33%²⁷ (Snijders und Nicolaides, 1996).

Brun et al. beschrieben bei 29 Schwangeren mit fetalem Nackenödem 10 pathologische Chromosomenbefunde. Das entspricht einer Aberrationsrate von 34,5%. Die pathologischen Befunde untergliederten sich in 6 Trisomien 21, 3 Trisomien 18 und 1 Turner-Syndrom (Brun et al., 1994).

Gonen et al. fanden bei 38 Schwangeren mit fetalem Nackenödem nur einen pathologischen Karyotyp²⁸ (Gonen et al., 1995).

Zoppi et al., deren Studie von 2003 sich mit dem dynamischen Verlauf einer fetalen Nackendicke größer oder gleich der 95. Perzentile befasste, indem eine zweite Nackendickemessung bei diesen Feten erfolgte, fand unter 292 Feten eine chromosomale Aberrationsrate von 22,6%. Die pathologischen Karyotypisierungsbefunde unterteilten sich in

²⁶ Festlegung durch Fetal Medicine Foundation

²⁷ 123 pathologische Fälle, davon 85 Fälle mit Trisomie 21, 9 Fälle mit Trisomie 18, 10 Fälle mit Turner-Syndrom und 19 Fälle mit sonstigen Chromosomendefekten

²⁸ 1 Trisomie 21, Anomalierate: 2,6%

44 Trisomien 21, 10 Trisomien 18, 5 Trisomien 13, 4 Turner-Syndrome, 1 47, XXY-Konstellation, 1 Fall von 47, XXX und 1 Translokation (Zoppi et al., 2003).

In einer vorangehenden Untersuchung an 12495 Schwangeren, welche 2001 veröffentlicht wurde, hatten Zoppi et al. bereits die Bedeutung des Nackenödems in der Detektion von chromosomalen Defekten hervorgehoben, da Detektionsraten von 80% für Feten mit Trisomie 21 beschrieben werden konnten. Unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters lag die Detektionsrate sogar bei 90% (Zoppi et al., 2001).

Nicolaides et al. beschrieben in einem Untersuchungskollektiv von 144 Schwangeren mit fetalem Nackenödem 53 Fälle (36,8%) mit Karyotypveränderungen, davon 31 Trisomien 21, 5 Trisomien 18, 7 Trisomien 13, 2 Triploidien, 3 Turner-Syndrome und 5 Sonstige (Nicolaides et al., 1992).

Die in der vorliegenden Studie festgestellte chromosomale Aberrationsrate gliedert sich mit 27% gut in die Ergebnisse von Snijders und Nicolaides²⁹, Brun et al., Zoppi et al. und Nicolaides et al.³⁰ ein.

Gonen et al. weisen eine deutlich niedrigere Rate pathologischer Karyotypisierungsbefunde beim Nackenödem auf.

Zum Hervorheben der Bedeutung des Nackenödems in der pränatalen Diagnostik soll an dieser Stelle noch eine Studie von Tercanli et al. aufgeführt werden. In dieser Untersuchung an 1980 Schwangeren wurde eine deutliche Erhöhung der Detektionsrate für Trisomie 21 (93,3% gegenüber 73,3%) und unbalanzierten Chromosomenveränderungen (89,2% gegenüber 64,9%) bei Berücksichtigung der Nackendicke ergänzend zum mütterlichen Alter beschrieben (Tercanli et al., 2002).

In den einzelnen Studienergebnissen wird eine große Vielfalt von Aberrationen aufgezeigt. So wurden bei Feten mit Nackenödem sowohl Trisomien 21 und 18, als auch verschiedene andere chromosomale Veränderungen, wie Geschlechtschromosomenaberrationen gefunden.

Auch in der vorliegenden Studie präsentiert sich ein breites Spektrum pathologischer Befunde mit einem hohen Anteil an Trisomie 21-Fällen (47% der pathologischen Fälle). Trisomie 21-Befunde als stärkste Fraktion unter den pathologischen Chromosomenbefunden können auch in allen anderen aufgeführten Studien beobachtet werden.

Betrachtet man die Bedeutung des isolierten Nackenödems in der Detektion von Chromosomenanomalien, so finden sich bei Nicolaides et al. 12 Fälle, bei denen außer einem Nackenödem kein pathologisches Karyogramm und keine weiteren Auffälligkeiten im UI-

²⁹ deren Datensammlung die bei weitem umfangreichste ist
³⁰ mit knapp 10% die größte Differenz zur Prozentangabe der ausgewerteten Daten

traschall gefunden wurden, bei einer betrachteten Gesamtfallzahl von 144 (Nicolaidis et al., 1992). Jedoch die vorliegenden Daten³¹, als auch die Ergebnisse von Brun et al.³² zeigen, dass bereits ein isolierter Befund einen hervorzuhebenden Marker darstellen kann.

Oben aufgeführte Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung des Nackenödems, welches auch bei isoliertem Auftreten wichtige Hinweise auf chromosomale Anomalien geben kann.

Die Domäne der Diagnostik eines Nackenödems ist im 1. Trimenon der Schwangerschaft (Sohn und Holzgreve, 1995). Eine erhöhte Nackentransparenz kann somit schon frühzeitig zur Suche nach Karyotypveränderungen veranlassen.

Studie	Fallzahl	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufstellung der pathologischen Chromosomenbefunde	Anomalierate bei isoliertem Nackenödem
Eigene Daten	63	17 (27%)	8 Trisomien 21, 2 Trisomien 18, 1 Trisomie 13, 2 Turner-Syndrome, 1 strukt. Veränderung, 1 Mosaik, 2 47,XXY-Konstellationen	22,2% (8/36)
Snijders und Nicolaidis, 1996	371	123 (33%)	85 Trisomien 21, 9 Trisomien 18, 10 Turner-Syndrome, 19 Sonstige	
Brun et al., 1994	29	10 (34,5%)	6 Trisomien 21 3 Trisomien 18, 1 Turner-Syndrom	18,2% (4/22)
Gonen et al., 1995	38	1 (2,6%)	1 Trisomie 21	

³¹ 8/28 Fällen mit isoliertem Nackenödem wiesen einen pathologischen Karyotyp auf, was einer Anomalierate von 28,6% entspricht

³² 4/22 Fällen mit alleinigem Nackenödem im Ultraschall wiesen einen auffälligen Chromosomenbefund auf; das entspricht einer Anomalierate von 18,2%

<i>Studie</i>	<i>Fallzahl</i>	<i>Pathologische Chromosomenbefunde</i>	<i>Einzelfallaufstellung der pathologischen Chromosomenbefunde</i>	<i>Anomalierate bei isoliertem Nackenödem</i>
Zoppi et al., 2003	292	66 (22,6%)	44 Trisomien 21, 10 Trisomien 18, 5 Trisomien 13, 4 Turner-Syndrome, 1 47, XXY-Konstellation, 1 47, XXX, 1 Translokation	
Nicolaides et al., 1992	144	53 (36,8%)	31 Trisomien 21, 5 Trisomien 18, 7 Trisomien 13, 2 Triploidie, 3 Turner-Syndrome, 5 Sonstige	0% (0/12)

Tabelle 6 Übersicht über Datensammlungen zum Nackenödem

5.5 Hygroma colli und Turner-Syndrom

Ein zystisches Hygroma colli stellt sich sonografisch als ein dünnwandiger Tumor mit mehreren Septen posterolateral des Kopfes und der Nackenregion dar. Als Ursache dieser Veränderung wird beim Turner-Syndrom eine angeborene Fehlbildung, die auf einer nicht vorhandenen Kommunikation zwischen Truncus jugularis und Vena jugularis beruht, gesehen.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit beschreibt als Ursache eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung bei Kollagenveränderungen, die z. B. bei Trisomie 21 vorkommen können (Sohn und Holzgreve, 1995). So findet sich bei Trisomie 21 eine pathologische Kollagen-Typ-VI-Expression (Brand-Saberi et al., 1994, von Kaisenberg et al., 1998). Bei dieser Kausalität bilden sich dann aber in der Regel keine Septen aus, sodass nach Definition ein Ödem vorliegt.

In der Literatur wird das Hygroma colli als Hinweis auf weitere Fehlbildungen³³ und auf chromosomale Defekte, vor allem das Turner-Syndrom, hervorgehoben.

So fanden Monney et al. in einer Untersuchung von 52 Fällen mit Turner-Syndrom als häufige morphologische fetale Veränderungen ein Hygroma colli (84%) und einen Hydrops fetalis (63%), oft assoziiert mit Herzfehlbildungen (Monney et al., 2000).

Bronshtein et al. fanden unter 9348 zytogenetisch untersuchten Feten 13 Turner-Syndrome, von denen alle große septierte zystische Hygrome, schwere Hautödeme und einen Hydrops fetalis aufwiesen (Bronshtein et al., 2003).

Snijders und Nicolaidis kamen in einer zusammenfassenden Betrachtung von 23 Studien mit insgesamt 276 Hygroma colli-Fällen und einer chromosomalen Anomalierate von 77,2%³⁴ auf eine Fallzahl von 163 Turner-Syndromen. Das entspricht einem 45,0%-Anteil von 76,5% an den gesamten pathologischen Befunden. Die übrigen Ergebnisse teilten sich in 26 Trisomie 21-Fälle, 13 Trisomie 18-Fälle und 11 sonstige Befunde auf (Snijders und Nicolaidis, 1996).

Sohn und Holzgreve gaben bei einer Aneuploidierate von 65% bei Hygroma colli einen Turner-Syndrom-Anteil von 64,5% an den pathologischen Befunden an (20 Turner-Syndrom-Fälle, 6 Trisomie 21-Fälle, 3 Trisomie 18-Fälle und 2 sonstige Chromosomenanomalien)³⁵ (Sohn und Holzgreve, 1995).

Auch Sohn und Gast fanden in ihren Untersuchungen von 57 Feten mit Hygroma colli einen hohen Anteil an Turner-Syndrom-Fällen. Bei einer Anomalierate von 35%³⁶ teilten sich die auffälligen Karyogramme in 11 Turner-Syndrome (55%), 5 Trisomien 21 (25%) und 4 Trisomien 18 (20%) auf (Sohn und Gast, 1997).

Bei Tanriverdi et al. waren unter 23 zytogenetisch untersuchten Schwangerschaften mit Hygroma colli die häufigsten chromosomalen Veränderungen das Turner-Syndrom und Trisomie 18³⁷. Die Anomalierate lag bei 56,5% (13 Fälle) (Tanriverdi et al., 2001).

Yilmaztürk und Deppermann gaben in ihrer Falldarstellung sogar an, dass als Ursache für ein Hygroma colli in 70-80% der Fälle mit einem Turner-Syndrom zu rechnen ist. Ein Prozentsatz, der bei den Ergebnissen von Snijders und Nicolaidis, Sohn, Holzgreve et al. und Sohn et al. als zu hoch erscheint (Yilmaztürk und Deppermann, 1991).

Betrachtet man nun die vorliegenden Ergebnisse, zeigte sich eine Aberrationsrate von 30% bei den Hygroma colli-Fällen. Die pathologischen Ergebnisse teilten sich auf in 17%

³³ z.B. Hydrops fetalis, Herzfehler

³⁴ mittlere Anomalierate der einzelnen Studien: 68%, 213 pathologische Fälle

³⁵ Die aufgeführten Daten entstammen einer Grafik über CVS-gesicherte Aneuploidien bei Hygroma colli aus der Uniklinik Münster

³⁶ 20 pathologische Karyotypisierungsergebnisse

³⁷ jeweils 4 Fälle, entsprechend 30,8% der pathologischen Befunde

Turner-Syndrome, 38% Trisomie 21-Fälle, 21% Trisomie 18-Fälle, 3% Trisomie 13-Fälle und 21% andere Veränderungen. Es überwogen also die Trisomie 21-Fälle. Der Anteil der Turner-Syndrome lag prozentual sogar noch unter dem Trisomie 18-Anteil.

Somit können die ausgewerteten Daten die sehr hohe Turner-Syndrom-Assoziationsrate zum zystischen Nackenhygrom der anderen aufgeführten Studien nicht bestätigen. Dieses nicht zu erwartende Ergebnis könnte durch die lange Zeit bestehende Ungenauigkeit in den Begriffsdefinitionen „Hygroma colli“, „Nackenödem“/ „Nackenfalte“/ „Nackentransparenz“ erklärbar sein, welche auch im vorangegangenen Kapitel bereits aufgegriffen wurde.

Die Anomalierate der vorliegenden Studie bei Hygroma colli ist mit der Anomalierate von Sohn und Gast vergleichbar (Sohn und Gast, 1997), liegt jedoch um über die Hälfte unter der umfangreichen Ergebniszusammenfassung von Snijders und Nicolaides und den Ergebnissen von Sohn und Holzgreve (Sohn und Holzgreve, 1995). Auch Tanriverdi et al. fanden eine fast doppelt so hohe Anomalierate (Tanriverdi et al., 2001).

Um über die Bedeutung des isolierten Hygroma colli diskutieren zu können, wird erneut auf die Datensammlung von Snijders und Nicolaides zurückgegriffen.

14 der 23 Studien kann man entnehmen, ob zusätzlich zum Hygroma colli noch weitere Fehlbildungen diagnostiziert worden waren. Fasst man diese Studien zusammen, erhält man bei 15 von 29 (52%) isolierten Fällen mit Hygroma colli und bei 121 von 169 (71%) zystischen Nackenhygromen, die gemeinsam mit weiteren Fehlbildungen auftraten, pathologische Karyogramme.

In den vorliegenden Ergebnissen traten bei 13 von 68 (19,1%) Fällen mit isoliertem Hygroma colli und bei 16 von 30 (53,3%) Fällen mit zusätzlichen Fehlbildungen pathologische genetische Ergebnisse auf.

Es zeigt sich also auch hier ein deutlich geringerer Anteil der pathologischen Befunde bei isoliertem Nackenhygrom und ebenfalls ein niedrigerer Anteil bei multiplen Fehlbildungen und Hygroma colli, wobei die insgesamt geringere Anomalierate berücksichtigt werden muss.

Die Tatsache, dass bei allen Turner-Syndrom-Fällen noch weitere sonografische Veränderungen gefunden wurden, beruht sicherlich darauf, dass mit X0-Konstellationen oft komplexe Veränderungen einhergehen. Weitere Ausführungen dazu finden sich im Kapitel 1.2.

Zusammenfassend ist noch einmal die Bedeutung des Ultraschallmarkers Hygroma colli hervorzuheben, der, obwohl die Aneuploidierate in der vorliegenden Studie niedriger als

die der anderen Studien war, auch bei isoliertem Auftreten einen hohen Prozentsatz an pathologischen Befunden zeigen konnte.

Bei den pathologischen Befunden spielte, im Gegensatz zu anderen Studien, in unseren Ergebnissen das Turner-Syndrom eine untergeordnete Rolle, während die Trisomie 21 deutlich häufiger vertreten war. Dies mag, wie bereits oben erwähnt, an der ungenauen Bezeichnung der Zuweisenden gelegen haben. Anhand der vorliegenden Daten ist es nach Literaturvergleich sehr wahrscheinlich, dass eine ungenaue Bezeichnung des Begriffes „Hygroma colli“ durch die Zuweisenden vorgenommen wurde und möglicherweise Fälle mit Nackenödem zur Einweisung unter der Diagnose „Hygroma colli“ kamen. Diese Vermutung kann anhand der Zuweisungsunterlagen und des Überweisungsauftrages, die im Institut für Humangenetik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, vorlagen nicht untermauert werden.

Studie	Fallzahl	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufklärung der pathologischen Chromosomenbefunde	%-Anteil an Turner-Syndr. unter den path. Befunden	Aneuploidierate 1. bei isoliertem Hygroma colli 2. bei mult. Fehlbildungen
Eigene Daten	98	29 (30%)	11 Trisomien 21, 6 Trisomien 18, 1 Trisomie 13, 5 Turner-Syndrome, 2 strukt. Veränderungen, 3 Mosaik 1 Sonst.	17,00%	1. 19,1% 2. 53,3%
Snijders und Nicolaidis, 1996	276	213 (77,2%)	163 Turner-Syndrome, 26 Trisomien 21, 13 Trisomien 18, 11 Sonstige	76,50%	1. 52% 2. 71%

Studie	Fallzahl	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufklärung der pathologischen Chromosomenbefunde	%-Anteil an Turner-Syndr. unter den path. Befunden	Aneuploidierate 1. bei isoliertem Hygroma colli 2. bei mult. Fehlbildungen
Sohn und Holzgreve, 1995		(65%)	20 Turner-Syndrome, 6 Trisomien 21, 3 Trisomien 18, 2 Sonstige	64,50%	
Sohn und Gast, 1997	57	20 (35%)	11 Turner-Syndrome, 5 Trisomien 21, 4 Trisomien 18	55,00%	
Tanriverdi et al., 2001	23	13 (56,5%)	4 Turner-Syndrome, 4 Trisomien 18, 3 Trisomien 21, 1 Trisomie 13, 1 Trisomie 22	30,80%	

Tabelle 7 Übersicht über Datensammlungen zum Hygroma colli

5.6 Intrakardiale white spots und Trisomie 21

Intrakardiale white spots, in der Literatur auch als „echogenic foci“ oder „golf balls“ bezeichnet, wurden bereits Ende der 80er Jahre beschrieben. White spots stellen sich als hyperechogene, knochenisodense Herde im Bereich der Chordae tendineae dar. Es gibt Artefakte, die wie white spots imponieren können, sich aber in einer zweiten Ebene sonografisch nicht reproduzieren lassen. Eine Einschätzung, ob bei den ausgewerteten Ultraschallauffälligkeiten Artefakte oder white spots vorlagen, wurde von den Zuweisern getroffen. Die Kriterien, die ein white spot erfüllen muss, müssen angenommen werden.



Abbildung 15 white spot im linken Ventrikel

Schechter et al. veröffentlichten 1987 das Ergebnis einer Studie, in der 26 Schwangere zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche mit asymptomatischen hyperechogenen Herden in der linken Herzkammer betrachtet wurden. Das Erscheinungsbild dieser Herde, die pränatale Verlaufskontrolle bei 12 Schwangeren und postnatale Echokardiogramme von 6 Fällen zeigten die echogenen Herde als klinisch unbedeutende kongenitale Veränderungen, die mit den Chordae tendineae verbunden sind (Schechter et al., 1987).

Levy und Mintz kamen 1988 zu der Schlussfolgerung, dass linksventrikuläre echogene Herde, die sich in der Nähe des Papillarmuskels befinden und sich bei den Herzaktionen mit den Mitralklappen bewegen, einfach zu häufig vorkommen, um eine pathologische Läsion zu markieren und dass sie am wahrscheinlichsten als normale Entwicklungsstruktur des Mitralapparates anzusehen sind (Levy und Mintz, 1988).

In späteren Studien, die eine Karyotypisierung des Patientengutes einschlossen, wurde der Zusammenhang zwischen echogenen intrakardialen Herden und Chromosomenveränderungen, vor allem dem Downsyndrom, diskutiert.

Bromley et al. fanden in einer Studie, die 1995 veröffentlicht wurde, ein signifikant erhöhtes Down-Syndrom-Risiko. Untersucht wurden 66 Feten mit echogenen intrakardialen Herden. In 4 Fällen (6%) lag ein Downsyndrom vor, 62 Fälle zeigten einen unauffälligen Karyotyp. Bei den 4 Fällen mit pathologischem Chromosomenbefund lagen in 2 Fällen (50%) isolierte Befunde vor. In einem Fall (25%) trat der echogene intrakardiale Herd zusammen mit einem Nackenödem auf und im 4. Fall war keine sichere Aussage über zusätzliche Veränderungen möglich. Bei 2 von 62 Feten mit normalem Karyotyp (3,2%) waren außer den white spots noch weitere Auffälligkeiten vorhanden (Bromley et al., 1995).

Achiron et al. wiederum fanden bei echogenen Herden im fetalen Herzen keine Korrelation zum Downsyndrom. Sie betrachteten 163 Fälle und führten 16 Karyotypisierungen durch, die alle einen normalen Befund ergaben. Die Neugeborenen, bei denen in der Schwangerschaftsmittle ein echogener Herd im Herzen gefunden wurde, wurden nach der Geburt neonatologisch untersucht und zeigten keine phänotypischen Zeichen einer Trisomie 21 oder strukturelle Veränderungen, die auf andere Aneuploidien hinwiesen (Achiron et al., 1997).

Auch Petrikovski et al., die bei 3,6% der Feten aus einem Gesamtkollektiv von 1139 Fällen echogene ventrikuläre Herde fanden, beschrieben bei allen diesen Feten unauffällige Karyogramme (Petrikovski et al., 1995).

In aktuelleren Studien finden sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse.

Sotiriadis et al. führten 2003 eine Meta-Analyse an 11 vorliegenden Studien³⁸ durch. In der Auswertung konnte ein fünf- bis siebenfach erhöhtes Risiko für ein Down-Syndrom bei Vorliegen eines intrakardialen echogenen Herdes ermittelt werden (Sotiriadis et al., 2003).

Huggon et al. fanden in einem untersuchten Kollektiv von 6904 Schwangeren 905 Feten mit echogenen intrakardialen Herden. Es zeigte sich, dass die echogenen Herde mit einem Faktor von 2,93 häufiger bei Feten mit Trisomie 21 nachzuweisen waren. Bei 548 Feten mit white spot und sonst unauffälligem Befund in der sonographischen Feindiagnostik überschritt das Risiko für Trisomie 21 das aufgrund des mütterlichen Alters erwartete Risiko um den Faktor 5,54. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass echogene intrakardiale Herde auch bei isoliertem Vorliegen mit einer erhöhten Trisomie 21-Rate assoziiert sind (Huggon et al., 2001).

Hingegen beschrieben Caughey et al., dass 485 Amniozentesen bei isoliertem white spot notwendig sind, verbunden mit 2,4 eingriffsbedingten fetalen Verlusten, um ein zusätzliches Downsyndrom zu identifizieren. Das anscheinend gering erhöhte Down-Syndrom-Risiko bei Feten mit intrakardialem echogenen Herd führt somit zu einer hohen Anzahl an Amniozentesen und induzierten Fehlgeburten, um eine geringe Zahl von Down-Syndrom-Feten zu identifizieren (Caughey et al., 2001).

Coco et al. konnten in einer Population von 12672 Schwangeren 479 Fälle mit echogenem Herd identifizieren, 90,4% davon isoliert. 11 Feten mit einer Trisomie 21 wurden detektiert, nur 3 davon lagen bei echogenem intrakardialen Herd vor. In nur einem der 3 Fälle war keine zusätzliche Fehlbildung nachweisbar. Alle weiteren Fälle mit festgestellter Aneuploidie traten bei Feten ohne white spots auf. Als Ergebnis dieser Studie konnte eine Risikoerhöhung für Aneuploidien bei Feten mit white spot beschrieben werden. Diese Risikoerhöhung sollte nach Auswertung der vorliegenden Daten zu einer detaillierten strukturellen fetalen Untersuchung in Korrelation mit vorrangigen Risiken führen. Das Angebot einer Amniozentese bei sonst niedrigem Risiko wird von den Autoren deshalb nicht empfohlen (Coco et al., 2004).

Snijders und Nicolaidis fassten die Ergebnisse verschiedener Studien zusammen: Die echogenen Herde sind im Zusammenhang mit der Mineralisation des Papillarmuskels zu sehen. Die Herde beeinträchtigen die Ventrikelfunktion nicht. Wenn auch in einigen Fällen Chromosomendefekte beobachtet werden können, sind diese in der Regel mit multiplen anderen Fehlbildungen assoziiert (Snijders und Nicolaides, 1996).

³⁸ 51831 Schwangerschaften, 333 Down-Syndrom-Fälle

Vergleicht man die eigenen Studienergebnisse mit oben genannten Studien, so ist die Aneuploidierate von 7% mit der von Bromley et al. vergleichbar.

Von den pathologischen Ergebnissen lag eines bei isoliertem white spot vor und konnte als Trisomie 21 diagnostiziert werden.

Dieser Zusammenhang zum Downsyndrom ist hervorzuheben, da Bromley et al. in ihrer Studie ja gerade darauf hingewiesen hatten. Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nur um einen Fall handelt und ein zufälliges gemeinsames Vorhandensein von white spot und Trisomie 21 einen Zusammenhang suggerieren könnte.

Es zeigt sich zusammenfassend in unseren Daten, dass bei einer Fallzahl von 29 Schwangeren mit intrakardialen white spots 2 pathologische Karyotypisierungsbefunde vorlagen, einer davon bei isoliertem Befund. Ein white spot könnte somit ein Hinweis auf eine Chromosomenveränderungen sein.

Studie	Zytogenetisch untersuchte Fälle	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufklärung der pathologischen Chromosomenbefunde	%-Anteil an Trisomie 21 unter den path. Befunden	Anteil der isolierten white spots an den path. Befunden
Eigene Daten	29	2 (7%)	1 Trisomie 21, 1 strukt. Veränderung	50,00%	50,00%
Bromley et al., 1995	66	4 (6%)	4 Trisomien 21	100,00%	50,00%? 75,00%? ³⁹
Achiron et al., 1997	16	0		-	-
Petrikovski et al., 1995	3,60% aus einem Gesamtkollektiv von 1139	0		-	-

Tabelle 8 Übersicht über Datensammlungen zu white spot

³⁹ Zwei Feten mit Trisomie 21 wiesen neben des white spot keine weiteren strukturellen Auffälligkeiten auf. Bei einem weiteren Fetus mit Trisomie 21 war eine komplette strukturelle Evaluation in der 14. Schwangerschaftswoche nicht möglich. Der vierte Fetus mit Trisomie 21 hatte zusätzlich eine erhöhte Nackentransparenz.

5.7 Singuläre Umbilikalarterie und zytogenetische Auffälligkeiten

Nabelschnurgefäßveränderungen im Sinne einer Umbilikalarterienaplasie gehören mit einer Prävalenz von 0,1% bis 1,4% (in unserem Kollektiv von 1,14%) zu den häufigsten kongenitalen Veränderungen. Ihre Detektion ist abhängig von Methodik und Erfassung des Untersuchungsgutes. Die Ursachen für das Vorliegen einer singulären Umbilikalarterie sind noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden der Wachstumsstillstand einer Nabelarterie, die Verschmelzung der doppelt angelegten Arterien bzw. das Persistieren der A. omphaloenterica neben der Nabelarterienaplasie (Kohler, 1981).

Singuläre Umbilikalarterien können mit verschiedenen perinatalen Ereignissen, wie Fehlbildungen⁴⁰, fetaler Mangelentwicklung, Plazentaalterationen und perinataler Mortalität in Verbindung gebracht werden (Zienert et al., 1992).

Zudem ist eine höhere Assoziation zu chromosomalen Veränderungen als im Normalkollektiv beschrieben (Sohn und Holzgreve, 1995).

Wenn man den Zusammenhang zu Chromosomenaberrationen näher herstellen möchte, stößt man in der Literatur auf sehr differierende Ergebnisse.

Zienert et al. konnten trotz einer hohen Assoziation von Fehlbildungen im Zusammenhang mit singulärer Umbilikalarterie in ihrem Kollektiv von 34 Fällen keine Chromosomenaberration nachweisen (Zienert et al., 1992).

Auch Pavrilla et al. fanden in einer Untersuchung von 50 Feten mit isolierter Fehlbildung und 17 durchgeführten Karyotypisierungen keine chromosomalen Auffälligkeiten (Pavrilla et al., 1995).

Byrne und Blanc untersuchten 879 Spontanaborte und dokumentierten in diesem Kollektiv 13 Fälle mit singulärer Umbilikalarterie. Sie führten bei 9 Feten mit dieser Auffälligkeit eine Karyotypisierung durch. Davon wiesen 6 Feten (67%) chromosomale Veränderungen auf⁴¹. Bei allen 6 Feten lagen zusätzliche Fehlbildungen vor. Das Untersucherkollektiv kam zu der Schlussfolgerung, dass das Vorhandensein von singulärer Umbilikalarterie in Kombination mit anderen anatomischen Defekten ein wichtiger Hinweis auf das Vorhandensein von chromosomalen Veränderungen bei Lebendgeborenen darstellt (Byrne und Blanc, 1985).

Prucka et al. betrachteten retrospektiv Schwangerschaftsverläufe und postnatale zytogenetische Untersuchungen bei vorliegenden Plazenten mit singulärer Umbilikalarterie (97

⁴⁰ z.B. Anomalien des Urogenitaltraktes oder Herzfehler

⁴¹ 3 Trisomien 18, 1 Turner-Syndrom und 2 sonstige numerische Veränderungen

Fälle). Sie dokumentierten einen signifikant erhöhten chromosomalen Anomalieanteil⁴² sowie eine signifikant erhöhte kongenitale Anomalierate⁴³ (Prucka et al., 2004).

Abuhamad et al. betonten in ihren Untersuchungen von 77 Feten mit singulärer Umbilikalarterie vor allem das Fehlen der linken Umbilikalarterie als wichtigen Indikator für komplexe Fehlbildungen und zytogenetische Auffälligkeiten. Sie konnten bei 6 Feten (7,8%) pathologische genetische Befunde nachweisen⁴⁴, die jedoch alle bei komplexen Fehlbildungen auftraten (Abuhamad et al., 1995).

Geipel et al. fanden in einer Untersuchung von 102 Feten häufiger eine fehlende linke Umbilikalarterie mit jedoch gleich erscheinender Assoziation zu weiteren Malformationen bei beiden Seiten. Die Aberrationsrate lag in dem untersuchten Kollektiv bei 9,8%⁴⁵. In keinem Fall einer isolierten singulären Umbilikalarterie lag eine Aneuploidie vor (Geipel et al., 2000).

Rembouskos et al. konnten in einem Kollektiv von 42 Schwangerschaften mit singulärer Umbilikalarterie 21 pathologische zytogenetische Befunde nachweisen⁴⁶. Diese pathologischen Befunde unterteilten sich in 5 Trisomien 21, 14 Trisomien 18 und 2 sonstige Veränderungen. Auffällig ist die hohe Trisomie 18-Rate unter den pathologischen Befunden mit 66,7% (Rembouskos et al., 2003).

Nyberg et al. fanden unter 30 Feten mit singulärer Umbilikalarterie 6 Chromosomopathien⁴⁷. Auch hier zeigt sich ein deutliches Überwiegen der Trisomien 18 unter den pathologischen Befunden (66,7%). Alle pathologischen Genetikbefunde traten bei Feten mit komplexen Fehlbildungen auf (Nyberg et al., 1991).

Khong und George trafen die Aussage, dass die isolierte singuläre Umbilikalarterie wohl keine Indikation für eine pränatale fetale Karyotypisierung darstellt. Sie wiesen unter 10 Feten mit pathologischem zytogenetischen Befund und singulärer Umbilikalarterie⁴⁸ bei allen Fällen, mit Ausnahme der strukturellen Veränderung, anatomische Defekte nach (Khong und George, 1992).

Budorick et al. gaben unter 36 karyotypisierten Feten mit singulärer Umbilikalarterie 11 Aneuploidien an⁴⁹. Alle pathologischen Befunde waren bei Feten mit nichtisolierter singulärer Umbilikalarterie zu beobachten (Budorick et al., 2001).

In unserem Patientenkollektiv von 34 Fällen lag bei 3 Fällen (9%) ein pathologisches genetisches Ergebnis vor.

⁴² 10,3% vs. 1% in der Vergleichsgruppe

⁴³ 27% vs. 8%

⁴⁴ 4 Trisomien 18 und 2 sonstige numerische Veränderungen

⁴⁵ 10 Feten, davon 5 Trisomien 18, 2 Trisomien 13, 2 Translokationen, 1 partielle Duplikation des Chromosoms 6

⁴⁶ Anomalierate 50%, im Vergleich zu anderen Studien sehr hoch

⁴⁷ 4 Trisomien 18, 1 Trisomie 13 und 1 sonstige numerische Veränderung

⁴⁸ 5 Trisomien 18, 2 X-Monosomien, 2 sonstige numerische Veränderungen und 1 strukturelle Veränderung

⁴⁹ Anomalierate 31%

Interessant ist, dass bei sieben der oben aufgeführten Studien unter den pathologischen Befunden stets Trisomien 18 vertreten waren, unter den in dieser Studie vorliegenden pathologischen Befunden jedoch nicht.

Es fanden sich bei allen Fällen mit Chromosomenanomalien weitere Ultraschallauffälligkeiten.

Diese Resultate unterstreichen die Bedeutung des Befundes singuläre Umbilikalarterie in Kombination mit weiteren Veränderungen für die Detektion von chromosomalen Anomalien. Da eine singuläre Umbilikalarterie im Ultraschall leicht zu diagnostizieren ist, muss in jedem Fall auf dieses Zeichen geachtet werden. Isoliert vorliegende singuläre Umbilikalarterien bieten hingegen kein erhöhtes Risiko für Aneuploidien.

Studie	Zytogenetisch untersuchte Fälle	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufzählung der pathologischen Chromosomenbefunde	%-Anteil an Tris. 18 unter den path. Befunden	Anteil der isolierten SUA an den path. Befunden
Eigene Daten	34	3 (9%) 1 Tris. 13, 1 Mosaik, 1 sonst.		0,00%	0,00%
Zienert et al., 1992	34	0		-	-
Pavrilla et al., 1995	17	0		-	-
Abuhamad et al., 1995	77	6 (7,8%)	4 Trisomien 18, 2 sonst. numerische Veränderungen	66,70%	0,00%
Geipel et al., 2000	102	10 (9,8%)	5 Trisomien 18, 2 Trisomien 13, 2 Translokationen, 1 Sonstige	50%	0,00%

Studie	Zytogenetisch untersuchte Fälle	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufstellung der pathologischen Chromosomenbefunde	%-Anteil an Tris. 18 unter den path. Befunden	Anteil der isolierten SUA an den path. Befunden
Rembouskos et al., 2003	42	21 (50%)	5 Trisomien 21, 14 Trisomien 18, 2 Sonstige	66,70%	
Nyberg et al., 1991	30	6 (20%)	4 Trisomien 18, 1 Trisomie 13, 1 sonst. numerische Veränderung	66,70%	0,00%
Budorick et al., 2001	36	11 (31%)	4 Trisomien 18, 3 Trisomien 13, 1 Trisomie 22-Mosaik, 1 unbal. Trisomie 21-Robertson-Translokation, 1 Trisomie 9-Mosaik, 1 Turner-Syndrom	36,40%	0,00%
Byrne und Blanc, 1985	9 (Spontanaborte!)	6 (66,7%)		50,00%	0,00%
Prucka et al., 2004	97 (Plazenten postpartal)	10,30%			

Tabelle 9 Übersicht über Datensammlungen zu singulärer Umbilikalarterie

5.8 Wachstumsretardierung und Chromosomenanomalien

Als intrauterin wachstumsretardiert gelten Kinder, deren Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter liegt.

Es werden zwei Formen der Wachstumsretardierung unterschieden.

Die symmetrische Form beginnt schon frühzeitig um die Schwangerschaftsmitte und betrifft alle Körpermaße gleichmäßig. In dieser Gruppe können Fehlbildungen signifikant häufiger diagnostiziert werden.

Die asymmetrische Form kann den letzten Schwangerschaftswochen zugeordnet werden. Sie bildet mit 70% bis 80% den Hauptanteil an Wachstumsretardierungen. Die asymmetrische Form ist durch vor allem mangelhaftes Rumpfwachstum bei anfänglich normaler Kopf- und Extremitätengröße gekennzeichnet (Kainer, 1994).

Multiple Faktoren können an der Entstehung einer fetalen Wachstumsretardierung beteiligt sein.

Zu den mütterlichen Ursachen zählen z. B. Hypertonus, Präeklampsie, Diabetes mellitus, Rauchen, kardiorespiratorische Erkrankungen, Uterusauffälligkeiten und soziale Probleme (M. Obladen, 1994).

Fetale Ursachen können z. B. Infektionen, Fehlbildungen und Chromosomenanomalien darstellen. Plazentare Ursachen sind z. B. Plazentainsuffizienz, Plazentaanomalien oder die Mehrlingsschwangerschaft (Obladen, 1994).

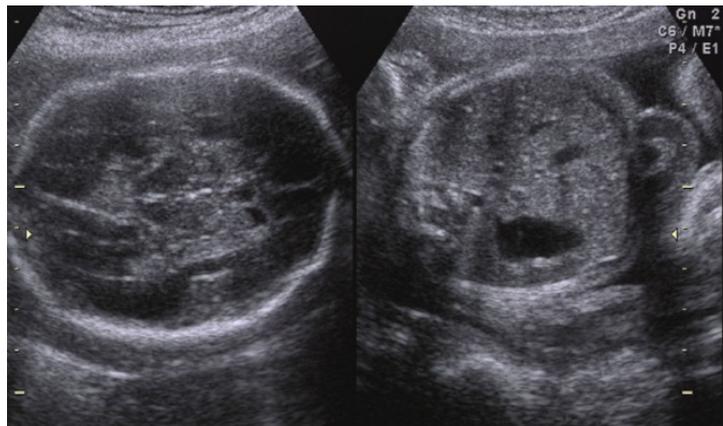


Abbildung 16 Zurückbleiben der Rumpfentwicklung bei der asymmetrischen Form der Wachstumsretardierung

Die symmetrischen Wachstumsretardierungen sind meist genetisch determiniert klein und gesund (bei kleinen Eltern) oder durch chromosomale Störungen, Fehlbildungen Virusinfektionen oder exogene Noxen verursacht. Bei den asymmetrischen Wachstumsretardierungen findet sich häufig eine nutritive Plazentainsuffizienz (Sohn und Holzgreve, 1995).

Snijders und Nicolaides fassten 2 Untersuchungsreihen mit insgesamt 621 wachstumsretardierten Feten zusammen. Sie fanden in 116 Fällen (19%) Chromosomendefekte, die sich in 47 Trisomien 18, 11 Trisomien 13, 36 Triploidien und 18 sonstige Befunde unterteilten⁵⁰. 88% der pathologischen Chromosomenbefunde wiesen multiple Fehlbildungen auf. Somit zeigte sich, dass die meisten Chromosomendefekte bei zusätzlichen fetalen Strukturanomalien auftraten (Snijders und Nicolaides, 1996).



Abbildung 17 Zero-Flow in der A. umbilicalis als Ausdruck einer nutritiven Plazentainsuffizienz

Gagnon et al. dokumentierten 1992 in einer Studie über Chromosomenanomalien bei auffälligen Ultraschallbefunden eine Aneuploidierate von 18% (9 Fälle) in einem Gesamtkollektiv von 50 Fällen mit intrauteriner Wachstumsretardierung, bei denen eine Chromosomenanalyse durchgeführt worden war. Die pathologischen Befunde unterteilten sich in 2 Trisomien 18, 1 Turner-Syndrom, 5 sonstige numerische Veränderungen und 1 strukturelle Veränderung. Bei 55,6% der Fälle mit Chromosomenanomalien lagen außer der Wachstumsretardierung weitere sonographische Auffälligkeiten vor (Gagnon et al., 1992).

Nicolaides et al. fanden bei 137 von 675 Feten mit Wachstumsretardierung Chromosomenanomalien. Das entspricht einer Anomalierate von 20,3%. Die pathologischen Ergebnisse teilten sich in 13 Trisomien 21, 48 Trisomien 18, 15 Trisomien 13, 9 Turner-Syndrome, 40 Triploidien und 12 sonstige Veränderungen auf. Nur bei 2,9% der Chromosomenaberrationen lag eine isolierte Wachstumsretardierung vor (Nicolaides et al., 1992).

In den vorliegenden Studienergebnissen zeigte sich eine Aneuploidierate von 27%. Die Aneuploidierate liegt somit im Vergleich zu Snijders und Nicolaides (Snijders und Nicolai-

⁵⁰ 4 pathologische Befunde nicht aufgeführt

des, 1996), Gagnon et al. und Nicolaidis et al. (Nicolaidis et al., 1992) um einige Prozent höher.

Der unspezifische Hinweis auf chromosomale Veränderungen kann in allen vier Studien durch die große Varianz an Befunden beobachtet werden.

Der Hauptanteil der pathologischen Befunde trat bei Snijders und Nicolaidis (Snijders und Nicolaidis, 1996), Nicolaidis et al. (Nicolaidis et al., 1992) und in unserer Studie sehr deutlich in der Gruppe der Wachstumsretardierungen auf, bei der sich zusätzliche fetale Auffälligkeiten nachweisen ließen. Dieser Trend ist bei Gagnon et al. eher diskret.

Auch in Studien, die sich mit der Auswertung sonographischer Auffälligkeiten bei Chromosomenaberrationen befassten, konnten Zusammenhänge zur intrauterinen Wachstumsretardierung dargestellt werden. So fand sich in einer retrospektiven Studie von Brun et al. als häufigste Ultraschallauffälligkeit eine Wachstumsretardierung⁵¹. Ausgewertet wurden sonomorphologische Auffälligkeiten bei 40 Feten mit Trisomie 18. Eine weiterführende Diagnostik wird bei früher Wachstumsretardierung am Ende des zweiten Trimenon empfohlen (Brun et al., 2000).

Moran et al. fanden ebenfalls als häufige Veränderung bei chromosomalen Auffälligkeiten eine Wachstumsretardierung. Betrachtet wurden 82 Fälle mit Trisomie 21, 18 und 13 (Moran et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Anteil genetischer Veränderungen bei Feten mit Wachstumsretardierung bedeutend ist. Trotz überwiegendem Auftreten von Chromosomenaberrationen bei zusätzlich vorliegenden fetalen Auffälligkeiten sollte die isolierte Wachstumsretardierung nicht unterschätzt werden.

Es ist es aber sicherlich auch sinnvoll, in die Betrachtung der Bedeutung der intrauterinen Wachstumsretardierung als Indikation zur Karyotypisierung das Schwangerschaftsalter mit einzubeziehen und zwischen symmetrischer und asymmetrischer Retardierung zu unterscheiden.

⁵¹ 50% aller Feten

Studie	Fallzahl	Pathologische Chromosomenbefunde	Einzelfallaufstellung der pathologischen Chromosomenbefunde	Isolierte Wachstumsretardierung bei path. Befund
Eigene Daten	48	13 (27%)	4 Trisomien 18, 1 Turner-Syndrom, 1 strukt. Veränderung, 2 Mosaik, 5 Sonstige	7,70%
Snijders und Nicolaides, 1996	621	116 (19%)	47 Trisomien 18, 11 Trisomien 13, 36 Triploidien, 18 Sonstige, (4 nicht aufgeführt)	12,00%
Gagnon et al., 1992	50	9 (18%)	2 Trisomien 18, 1 Turner-Syndrom, 5 sonst. numerische Veränderungen, 1 strukt. Veränderung	44,40%
Nicolaides et al., 1992	675	137 (20,3%)	13 Trisomien 21, 48 Trisomien 18, 15 Trisomien 13, 9 Turner-Syndrome, 40 Triploidien, 12 Sonstige	2,90%

Tabelle 10 Übersicht über Datensammlungen zu Wachstumsretardierung

5.9 Sandalenlücke und Trisomie 21

Als Sandalenlücke oder -furchen bezeichnet man einen vergrößerten Abstand zwischen der ersten und zweiten Zehe.

Eine Assoziation zur Trisomie 21 ist in der Literatur beschrieben (Nicolaides et al., 1992, Snijders und Nicolaides, 1996, Ranzini et al., 1999, Egan, 2002). In einer gemeinsamen Studie von 8 Zentren, die 176 Schwangerschaften mit Feten mit Downsyndrom untersuchten, wird die Sensitivität der Sandalenlücke allerdings nur mit 3% angegeben (Hobbins et al., 2003). Häufig findet man diese Auffälligkeit auch physiologischerweise (Sohn und Holzgreve, 1995).

In dem ausgewerteten Patientenkollektiv konnte unter 9 Fällen mit Sandalenlücke ein Fetus mit Trisomie 21 diagnostiziert werden. Die restlichen Fälle zeigten unauffällige Karyogramme.

Bei dem pathologischen Befund handelte es sich nicht um einen isolierten Befund, sondern es waren noch weitere sonographische Auffälligkeiten vorhanden.

Da die Fallzahl gering ist und lediglich ein pathologischer Befund vorlag, ist es nicht sicher, ob es sich bei der Tatsache, dass es sich bei dem pathologischen Befund um eine Trisomie 21 handelte, um eine Assoziation oder Koinzidenz handelte.

Vergleichbare Studien, die sich mit der Anomalierate bei sonographisch erkannter Sandalenlücke beschäftigen, sind sicherlich empfehlenswert.