

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

DISSERTATION

Systematische Auswertung sonographischer Hinweiszeichen für ein  
Down-Syndrom im zweiten Trimenon und ihre Rolle als mögliche  
Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung betroffener Eltern

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christine Deutinger

aus Wien

Datum der Promotion: 02. März 2018

# Inhalt

1	Abstract .....	3
2	Einleitung .....	7
2.1	Epidemiologie und Entwicklung der Pränataldiagnostik für Trisomie 21 .....	7
2.2	Risikofaktoren für die Entstehung einer Trisomie 21 .....	10
2.3	Ersttrimesterscreening .....	14
2.3.1	Nackentransparenz .....	15
2.3.2	Nasenbeinaplasie und Hypoplasie.....	16
2.3.3	Frontomaxillärer Winkel .....	17
2.3.4	Trikuspidale Regurgitation.....	17
2.3.5	Ductus venosus.....	18
2.3.6	Mütterliche Serumbiochemie .....	18
2.4	Nicht-invasive pränatale Diagnostik im ersten Trimenon.....	19
2.5	Invasive pränatale Diagnostik im ersten Trimenon.....	20
2.6	Zweittrimesterscreening .....	20
2.6.1	Nasenbeinhypoplasie.....	21
2.6.2	Ventrikulomegalie.....	22
2.6.3	Golfballphänomen.....	23
2.6.4	Aberrante Arteria subclavia dextra .....	24
2.6.5	Hyperechogener Darm .....	24
2.6.6	Pyelektasie.....	25
2.6.7	Fetales Skelett .....	26
2.6.8	Nasenrückenödem (pränasales Ödem) .....	26
2.6.9	Prenasal thickness-to-nasal bone length-ratio (PNT/NBL).....	27
2.7	Bedeutung sonographischer Softmarker.....	28
2.8	Invasive pränatale Diagnostik im zweiten Trimenon.....	29
2.9	Screeninguntersuchungen.....	29
2.10	Herleitung der Zielstellung .....	30

3	Patientinnen und Methoden.....	35
3.1	Patientinnengruppe .....	35
3.2	Datenerfassung und Datenschutz.....	36
3.3	Untersucher und Qualifikationen.....	37
3.4	Geräte und Software .....	37
3.5	Sonographische Untersuchungen und Klassifikation der Befunde .....	37
3.6	Statistische Analyse.....	38
4	Ergebnisse .....	39
4.1	Pränatale und postnatale Diagnose .....	40
4.2	Mütterliche Charakteristiken .....	41
4.3	Vergleich zwischen Fortsetzung und Beendigung .....	42
4.4	Beeinflussende Faktoren für die Entscheidung über Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft.....	45
4.5	Sonographische Charakteristiken .....	48
5	Diskussion .....	57
6	Zusammenfassung.....	78
7	Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	80
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	80
7.2	Abbildungsverzeichnis .....	83
7.3	Tabellenverzeichnis .....	86
8	Literaturverzeichnis.....	87
9	Eidesstattliche Versicherung .....	92
10	Lebenslauf .....	93
11	Publikationsliste .....	95
12	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	96
13	Danksagung.....	97

# 1 Abstract

## Einleitung

Die Detektionsrate der Trisomie 21, der häufigsten numerischen Chromosomenaberration, ist durch technischen Fortschritt diagnostischer Möglichkeiten gestiegen und hat zu überwiegenden Beendigungen betroffener Schwangerschaften geführt. Jedoch sind tatsächliche Einflussfaktoren auf eine solche Entscheidung bislang kaum untersucht worden.

Ziel war es, aus einem größeren Patientinnenkollektiv mit fetalen Down-Syndrom die Einflussfaktoren auf die Entscheidung der Eltern für oder gegen eine Schwangerschaftsbeendigung in soziomedizinischen Daten und sonographischen Befunden zu identifizieren. Ein weiteres Ziel war eine aktuelle Aufstellung der Prävalenzen der mit Trisomie 21 assoziierten Fehlbildungen und Softmarker während des zweiten und dritten Trimenons erstellt.

## Methodik

In einer retrospektiven Studie wurden Daten zu 112 Schwangeren zwischen 12+0 und 36+4 Schwangerschaftswochen (SSW) mit pränatal (n = 101) oder postnatal (n = 11) diagnostiziertem Down-Syndrom, die zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 an der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum untersucht wurden, analysiert.

## Ergebnisse

Das Gestationsalter bei Diagnose betrug 18,6 (+/- 5,31) SSW (Median und Standardabweichung). Das mütterliche Alter lag bei 35,2 (+/- 6,2) Jahren. 76 Schwangerschaften (67,85 %) wurden vorzeitig beendet und 36 (32,12 %) fortgesetzt. Alle Feten zeigten bei Erstvorstellung mindestens eine sonographische Auffälligkeit. Mit steigendem Gestationsalter

stieg auch der Anteil der Softmarker an den insgesamt festgestellten Anomalien. Die häufigsten Softmarker traten im fetalen Gesicht und Profil auf.

Frauen, die die Schwangerschaft beenden ließen, waren zum Zeitpunkt der Diagnose in einem niedrigeren Gestationsalter (18,4 SSW), als jene, die sie fortsetzten (20,4 SSW). Sonographische Auffälligkeiten kamen in beiden Gruppen beinahe gleich häufig vor (97,22 % vs. 94,74 %). Vorzeitig beendete Schwangerschaften wiesen signifikant häufiger (86,84 %) ausschließlich sonographische Softmarker auf als fortgesetzte Schwangerschaften (69,44 %;  $p < 0,05$ ).

### **Schlussfolgerung**

Trotz immer früherer Diagnosemöglichkeiten ist die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch allein durch ein möglichst früh erstelltes, auffälliges Karyogramm nicht vorhersehbar. Eine zusätzliche detaillierte sonographische Untersuchung bietet Informationsgewinn über zusätzliche somatische Fehlbildungen.

Diese Arbeit zeigt, dass betroffene Frauen, die die Schwangerschaft fortsetzten, ein höheres Gestationsalter bei Diagnose eines fetalen Down-Syndroms hatten. Das signifikant häufigere Auftreten von Softmarkern in abgebrochenen Schwangerschaften unterstreicht den Einfluss von Prognosen bezüglich des postnatalen Gesundheitszustandes des Kindes auf die elterliche Entscheidung. Die vorliegende Arbeit liefert eine aktuelle Prävalenzauflistung von Fehlbildungen und sonographischer Anomalien ab dem zweiten Trimenon.

# **Systematic review of second trimester sonographic markers of Down syndrome and their potential influence on decision-making of affected parents**

## **Introduction**

The increase in prenatal detection rate of Down syndrome due to improvement of technology caused an increased termination rate of affected pregnancies.

The goal was to identify decisive factors among socio-medical data and sonographic findings of patients with fetal Down syndrome. An up-to-date list of prevalences of these sonographic findings during the second and third trimesters should be created.

## **Methods**

In a retrospective study, data on 112 pregnant women between 12 + 0 and 36 + 4 weeks of gestation with external (n = 67), internal (n = 24) or postnatal (n = 11) diagnose of fetal Down syndrome, from January 2009 to December 2014, who were examined at the Department of prenatal diagnosis and therapy at Charité Campus Mitte and Campus Virchow Klinikum, was analyzed. The sonographic examinations were performed by specialists with DEGUM II and III certifications.

## **Results**

The mean gestational age at diagnosis was 18.6 (+/- 5.31) weeks (median and standard deviation). The maternal age was 35.2 (+/- 6.2) years. 76 of 112 pregnancies (67.85 %) were terminated. All fetuses presented with at least one soft marker or one structural malformation. With increasing gestational age, the proportion of soft markers to the total number of anomalies increased. The most common soft markers were seen in the fetal face and profile.

Terminated pregnancies were at a lower gestational age at the time of diagnosis (18.4 weeks vs. 20.4 weeks). Pregnancies with only soft markers were terminated more often (86.84% vs. 69.44%;  $p < 0.05$ ). There were more structural anomalies in the continuation group (61.11%) than in the termination group (47.37%).

## **Conclusion**

Prenatal diagnosis is available very early in pregnancy. The decision of termination is not made solely by a positive diagnosis. A detailed sonographic examination supports the decision and allows planning necessary postpartum therapies. The time of diagnosis alone does not seem crucial for deciding next steps.

This study shows that women, who continued the pregnancy despite prenatal diagnosis of Down-syndrome, had a higher gestational age at the time of diagnosis and a significantly lower incidence of soft markers. This underlines the importance of predictions about the child's postnatal health status and its impact on parental decision. Therefore, this study provides an up-to-date listing of prevalences of structural malformations and soft markers from the second and third trimester.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Entwicklung der Pränataldiagnostik für Trisomie 21

Trisomie 21 ist die häufigste Chromosomenaberration und die häufigste Ursache für eine geistige Unterentwicklung unter Neugeborenen. Die Liste der mit ihr häufig assoziierten Anomalien reicht von kongenitalen Herzfehlern (AVSD), über neurologische Fehlbildungen (Mikrozephalus, Neuralrohrdefekte etc.), Katarakt und Glaukom, bis hin zu gastrointestinalen Defekten wie Duodenalatresie und Bauchwanddefekten (1). Betroffene haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe des Lebens bestimmte Erkrankungen zu erleiden. Hierbei seien vor allem frühe Alzheimer-Krankheit, Epilepsie oder Leukämie erwähnt.

Eine Vorhersage bezüglich möglicher Folgen der Fehlbildungen und Krankheiten zu treffen ist - basierend auf pränatalen Untersuchungsbefunden - nicht möglich. Das Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen, nimmt mit steigendem mütterlichen Alter zu. Die demografische Entwicklung ist hierbei nicht außer Acht zu lassen. Allein zwischen 2010 und 2016 mütterliche Alter beim ersten Kind von 29 auf fast 30 Jahre erhöht und eine Fortsetzung dieser Entwicklung ist anzunehmen (2). Das steigende Alter der Mutter wird als einflussnehmender Faktor bei der steigenden Tendenz der pränatalen Prävalenz der Trisomie 21 gehandelt. Zudem ermöglicht der stetige technische Fortschritt in der Pränataldiagnostik immer mehr und auch frühere Identifikationen von Feten mit Down-Syndrom. Darunter fallen zunehmend auch jene Schwangerschaften, die unter Umständen in einem intrauterinen Fruchttod geendet hätten. Die Prävalenz der Trisomie 21 unter den Lebendgeborenen sinkt jedoch europaweit ab, was durch eine mehrheitliche vorzeitige Beendigung betroffener Schwangerschaften bedingt ist (3).

Die Qualität der pränatalen Diagnostik hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. Dies beruht auf verbesserten technischen Gegebenheiten in Ultraschalltechnik und Zytogenetik. Die bildgebenden Verfahren erhalten immer mehr Aussagekraft, was gleichzeitig eine immer bessere Ausbildung der Untersucher erfordert. Eine Aufgabe der vorgeburtlichen Diagnostik ist - unter anderem - die Erfassung vorgeburtlicher Anomalien, Fehlbildungen und Erkrankungen. Eine ausführliche Untersuchung des ungeborenen Kindes ist immer früher in der Schwangerschaft

erwünscht und möglich. werdende Eltern haben immer mehr das Bedürfnis, Gewissheit über den Gesundheitszustand ihres Kindes zu erlangen. Dies rührt mitunter daher, dass eine Frau heutzutage durchschnittlich nur noch ein bis zwei Kinder gebärt und dies immer häufiger ab der vierten Lebensdekade (4) Die Zeitspanne für die reproduktive Phase ist jedoch nach oben hin begrenzt, was die Familienplanung zeitlich einschränkt. Insbesondere spätgebärende Frauen stehen im Konflikt mit dem Wunsch und der Hoffnung, aber auch dem Anspruch auf ein gesundes Kind. Die Diagnose Down-Syndrom kann für werdende Eltern ein erheblicher Einschnitt in die freudige Erwartung auf ein gesundes Kind sein.

Das erhöhte mütterliche Alter wurde als erster Risikofaktor bei der Entstehung einer Trisomie 21 erkannt und war in den 1960er-Jahren der erste Screeningparameter für eine vorgeburtliche Untersuchung (5). Die daraus resultierende Untersuchungsmethode war die Amniozentese. Dieses Verfahren birgt jedoch seit jeher eingriffsbedingte Risiken für die werdende Mutter und das ungeborene Kind und kann im schlimmsten Fall im Verlust der gesunden Schwangerschaft enden. Die Indikationsstellung für eine Amniozentese musste also verschärft werden, um den werdenden Eltern unnötige physische, psychische oder soziale Belastungen zu ersparen. Die demografische Verschiebung forderte eine Veränderung in der pränatalen Diagnostik und eine Umverteilung des Fokus von invasiven zu nicht-invasiven Screeningmethoden. In den 1980er-Jahren entstanden sogenannte Zentren der Pränataldiagnostik. Dort wurde eine spezialisierte Ausbildung der Untersucher ermöglicht. Das pränatale Screening für Down-Syndrom durchlief zahlreiche Veränderungen und unterliegt bis heute einem stetigen Wandel.

Ende der 1980er-Jahre – nachdem das mütterliche Alter und eine vorangegangene betroffene Schwangerschaft als Risikofaktoren für eine Trisomie 21 identifiziert wurden - wurde zusätzlich zur Amniozentese eine Untersuchung des mütterlichen Blutes eingeführt (5). Verschiedene fetoplazentare Hormone und ihre Serumkonzentration im mütterlichen Blut nach der 16. Schwangerschaftswoche (SSW), also im zweiten Trimester, dienten fortan zur Bestimmung der Hochrisikogruppe. Zu ihnen gehören das Alpha-Fetoprotein (AFP), das totale und das freie humane Choriongonadotropin (hCG), das unkonjugierte Estriol ( $uE_3$ ) und das Inhibin-A (6) Auffälligkeiten in ihren Werten erhöhen oder verringern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Chromosomenaberration. Diese Entwicklung zog eine Erhöhung der Detektionsrate von

Trisomie 21 von bisher ca. 20 % durch das mütterliche Alter auf 50 bis 70 % durch Kombination mit der mütterlichen Serumbiochemie nach sich.

Mit Einführung der Ultraschalltechnik ergaben sich zahlreiche neue Möglichkeiten, die vorgeburtlichen Untersuchungsmethoden zu modifizieren. Zum ersten Mal wurde eine Assoziation sonographischer Auffälligkeiten des Feten, die keine strukturellen Fehlbildungen waren und nur transient auftraten, mit einer Trisomie 21 beschrieben. Während der 1990er-Jahre wurde das Ergebnis der Nackentransparenzmessung im ersten Trimenon als erster sonographischer Softmarker in Kombination mit dem Alter der Mutter als gängiges Screening eingeführt (5). Somit wurde die Erkennungsrate der Trisomie 21 auf 75 % gesteigert, bei einer Falschpositivrate in Höhe von 5 %. Im Anschluss folgte der Miteinbezug der Serumkonzentration des freien  $\beta$ -hCG und des schwangerschaftsassozierten Plasmaprotein-A (PAPP-A). Die Identifizierung von 85-90% der Down-Syndrome war nun möglich (5).

Durch eine stetige Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten des Ultraschalls wurden fetale Auffälligkeiten und Fehlbildungen immer früher in der Schwangerschaft darstellbar. Infolgedessen wurde eine sonographische Feindiagnostik bereits während des ersten Trimenons möglich. Ein großer Vorteil dieser Entwicklung ist nicht nur die Steigerung der Detektionsrate des Ersttrimesterscreenings von rund 30 % auf über 90 %, sondern auch die Senkung der Falschpositivrate auf unter 5 %.

Heutzutage sind für die Diagnose einer Chromosomenaberration vorrangig sonographische Befunde für klinische Hinweiszeichen von Bedeutung. Durch sie kann eine engere Indikationsstellung für invasive Diagnostik angestrebt werden, um eingriffsbedingten Risiken und punktionsbedingten Schwangerschaftsverlusten vorbeugen zu können. Hierfür sind Untersucher mit besonderen klinischen Qualifikationen vonnöten, wie es sie meist nur in spezialisierten pränatalmedizinischen Zentren gibt.

Wird erst im zweiten - oder gar dritten - Trimenon die Verdachtsdiagnose Down-Syndrom gestellt, kann es dafür verschiedene Gründe geben: Je nach Gestationsalter und Entwicklungsstand des Embryos oder Fetus kann man unterschiedliche Befunde erheben. Für die Mehrzahl

sonographischer Softmarker gibt es einen engen Zeitraum während der Schwangerschaft, in dem sie, wenn in ausreichender Ausprägung vorhanden, gut darstellbar sind. Die Richtlinien der ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) und DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) stellen einen übersichtlichen Zeitplan für pränataldiagnostische Ultraschalluntersuchungen dar (7, 8).

Darüber hinaus ist die klinische Erfahrung des Untersuchers für die Qualität des Screenings von großer Bedeutung. Die Ergebnisse des Screenings im ersten Trimenon können allerdings auch schlichtweg nicht eindeutig genug sein, um eine zufriedenstellende Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine invasive Diagnostik zu bieten. Die Gefahr einer falsch negativen Diagnose ist demnach durchaus gegeben. Um diesen Patientinnen helfen zu können – und zwar ohne unnötig invasiv zu werden -, galt die Aufmerksamkeit der Forschung in den letzten Jahren vor allem den Softmarkern. Diese sind als Hinweiszeichen für klinische Auffälligkeiten bei Kind, Nabelschnur oder Plazenta definiert. Statistisch gesehen tragen sie zur Risikoerhöhung für das Vorliegen chromosomaler Aberrationen, Fehlbildungen und ihrer Syndrome bei. Bestimmte man anfangs lediglich die Dicke der Nackentransparenz, gibt es heute hingegen zahlreiche weitere sonographische Softmarker, die deutlich zur Verbesserung der Risikoeinschätzung beitragen. Für eine Trisomie 21 gibt es - je nach Trimenon - verschiedene Auffälligkeiten, auf die man während einer Screeninguntersuchung oder Feindiagnostik achtet. Trotz umfassender Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik ist die endgültige Ausprägung des Down-Syndroms mit all seinen körperlichen und geistigen Auswirkungen nicht sicher zu bestimmen. Vor allem der Grad der geistigen Retardierung oder der Therapieverlauf der Herzfehler ist nicht vorherzusagen. Ein weiterer Grund dafür kann ein sogenanntes Mosaik sein. Hierbei existieren aneuploide und euploide Zellen in einem Individuum. Der Schweregrad der Fehlbildungen ist vom Anteil der aneuploiden Zellen abhängig (9).

## **2.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Trisomie 21**

Neben dem mütterlichen Alter und einer vorangegangenen betroffenen Schwangerschaft gibt es einige weitere - mehr oder weniger gut erforschte - Risikofaktoren für die Entstehung eines Down-Syndroms. Über 90 % der Trisomien 21 sind freie Trisomien. Sie entstehen durch die sogenannte Non-disjunction, einer Fehlverteilung der Chromosomen 21 während der Meiose. Dadurch wird

eine dreifache Ausgabe dieses Chromosoms in allen fetalen diploiden Zellen verursacht. In 95 % der Fälle ist dieses Chromosom mütterlichen Ursprungs (10). Die restlichen 5% verteilen sich auf die Robertson-Translokation und die Mosaik. Eine Robertson-Translokation kann entstehen, wenn ein Elternteil eine balancierte Translokation, meist zwischen dem kurzen Arm des Chromosoms 21 und dem kurzen Arm des Chromosoms 14, t(14q, 21q), aufweist. Balanciert ist eine Translokation, wenn kein genetisches Material fehlt. Bei dem betroffenen Elternteil wird dadurch also keine klinische Auffälligkeit hervorgerufen. Beim Kind resultiert die Zusammenfügung der elterlichen Chromosomen in einer 21q-Trisomie, einer partiellen Trisomie, und zwar in allen diploiden Zellen. Mosaik hingegen haben ihren Ursprung in einer fehlerhaften Zellteilung der Zygote. Somit entstehen euploide und aneuploide Zellen in einem Individuum. Zwar ist die phänotypische Ausprägung des Down-Syndroms vom Anteil der Trisomien an der Gesamtheit der Zellen abhängig, trotzdem lässt sich der endgültige Ausprägungsgrad pränatal nicht vorhersagen (10).

Der Entstehungsmechanismus ist so komplex wie das Zusammenspiel der verschiedenen auslösenden Faktoren. Das mütterliche Alter, ein epigenetischer Risikofaktor, wurde bereits in den 1960er-Jahren verdächtigt, in Assoziation mit der Rate der geborenen Kinder mit Down-Syndrom zu stehen. Für eine 20-jährige Frau liegt das Hintergrundrisiko bei 1:2000, bei einer 35-jährigen Frau bereits bei 1:350, ein Kind mit Trisomie 21 zu bekommen. Dies erklärte man sich zunächst anhand eines angenommenen Qualitätsverlusts, den Eizellen während des natürlichen Alterungsprozesses erlitten. Dadurch akkumulierten im Laufe der Zeit Fehler in der Meiose und führten zu einer höheren Fehlerquote in der Chromosomenverteilung. Heute weiß man jedoch, dass weitaus komplexere Vorgänge daran beteiligt sind, und Vermutungen über die genaue Verbindung zwischen dem genetischen mütterlichen Alter und einer Non-disjunction sind zahlreich. Erwähnt sei eine fehlerhafte Auswahl der heranreifenden Oozyten durch das gealterte Ovar, was eine vermehrte Ovulation aneuploider Eizellen zur Folge hat (10).

Des Weiteren spielt die Länge der Telomere eine Rolle. Misst man beispielsweise die Telomerlänge der mütterlichen Chromosomen zum Zeitpunkt der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom, stellt man fest, dass ältere Mütter von betroffenen Kindern, „genetisch älter“ sind als Frauen im gleichen Alter mit euploiden Kindern. Also waren in den mütterlichen Zellen die Telomere im Vergleich zu gleichaltrigen Müttern mit euploiden Kindern deutlich verkürzt (11).

Im Umkehrschluss konnte die Vermutung, dass junge Mütter von aneuploiden Kindern ebenfalls genetisch älter wären als ihre Kontrollgruppe, jedoch nicht bestätigt werden. Dieser Umstand wird damit erklärt, dass die Oozyte in ihrem Reifungsprozess - zwischen der Fetalperiode und dem Beginn der Pubertät - in der Prophase verweilt. Über diese Zeitspanne sind die Oozyten zahlreichen äußeren und inneren Einflüssen ausgesetzt, die das genetische Material verändern können. Es wurde gezeigt, dass sich diese Umstände hauptsächlich auf die Meiose II auswirken und diese somit anfälliger für altersspezifische Risikofaktoren macht (11). Zudem liegen Chromosomenfehlverteilungen in der zweiten Reifeteilung häufiger unübliche perizentrische Rekombinationen zugrunde, die zumeist in Assoziation mit einem höheren maternalen Alter stehen. Dies legt die Vermutung eines Schutzmechanismus für die perizentrische Region nahe, der mit fortschreitendem mütterlichem Alter an Qualität verliert. In der Meiose I hingegen genügt eine Fehlverteilung auf Telomerebene, um eine Non-disjunction auszulösen. Dieser Vorgang kann auch unabhängig vom genetischen mütterlichen Alter stattfinden (10, 12).

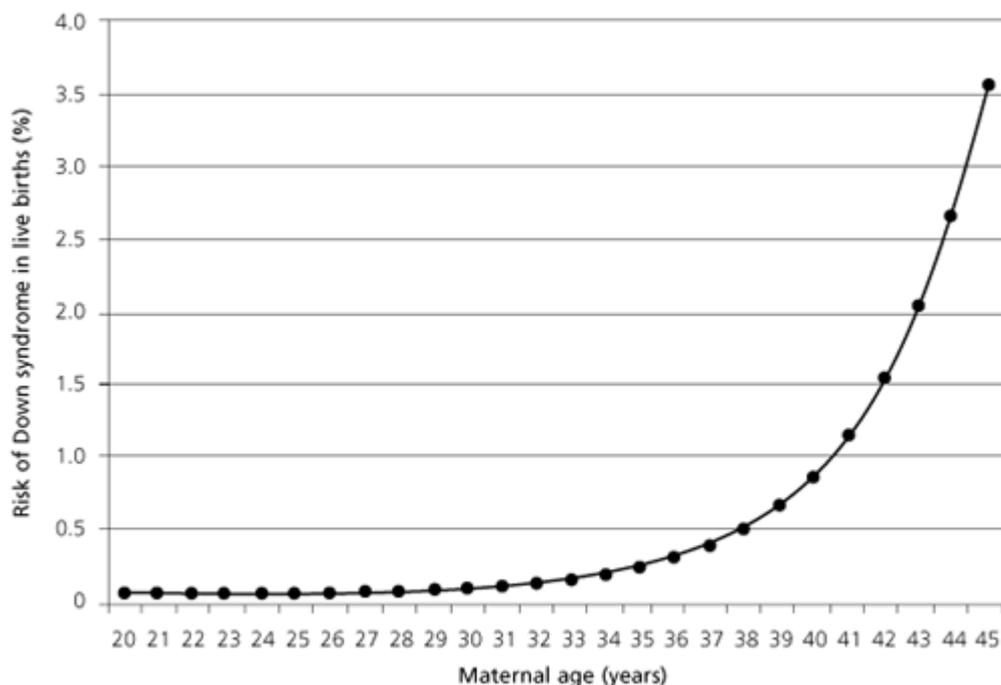


Abbildung 1 - Risikoerhöhung für das Vorliegen einer Trisomie 21 im Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter (13).

Weitere mögliche Risikofaktoren sind das mütterliche Gewicht in der Frühschwangerschaft und die Ernährung. Beides hängt eng miteinander zusammen. Beispielsweise wurde im Jahr 2013 der

Zusammenhang zwischen einem erhöhten mütterlichen Body-Mass-Index (BMI) und dem um fast 30 % höheren Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären, hergestellt. Als Ursachen werden erschwerte Untersuchungsbedingungen bei Adipositas – und einer damit einhergehenden erhöhten Falsch-Negativ-Rate – oder eine durch Adipositas ausgelöste Non-disjunction gehandelt (14). Die Risikobewertung im Rahmen des Ersttrimesterscreenings wird durch das mütterliche Gewicht nicht beeinflusst, da die Serumparameter daran angepasst werden und eine vergrößerte Nackenfalte im Zusammenhang mit dem Alter der Patientinnen erklärt werden konnte. Während des Zweittrimesterscreenings kann jedoch die Qualität der Bildgebung bei erhöhtem mütterlichen BMI negativ beeinflusst werden. Mit Down-Syndrom assoziierte Softmarker und Fehlbildungen könnten erschwert dargestellt oder nicht erkannt werden. Dies würde sich wiederum negativ auf die Quantität der indizierten Amniozentesen auswirken und somit zu weniger vorgeburtlichen Diagnosen von Trisomien 21 führen.

Für eine geringere Anzahl an invasiver Diagnostik könnte ein möglicher niedriger sozioökonomischer Status ebenfalls mitverantwortlich sein. Die Nutzung und der Zugang zu pränatalmedizinischer Versorgung - und somit zum Screening nach Chromosomenanomalien - könnten eingeschränkt sein. Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status, einem erhöhten BMI und einem gehäuften Auftreten von Fehlern in der Meiose II hergestellt werden. Ein erhöhter mütterlicher BMI kann das Ergebnis hyperkalorischer und gleichzeitig mangelhafter Ernährung sein (14). Eine Unterversorgung mit Vitaminen und Spurenelementen zeugt von unausgewogenen Ernährungsgewohnheiten. Dies wiederum konnte man gehäuft bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischem Status beobachten. Als Kriterium dafür stand beispielsweise ein geringeres Haushaltseinkommen während über einem Jahr vor Eintreten der Schwangerschaft.

Die Folgen einer Minderversorgung mit wichtigen Nährstoffen zeigte sich in einem altersunabhängig erhöhten Risiko für eine Non-disjunction des Chromosoms 21 in der Meiose II. Die Meiose I war davon nicht betroffen. Darüber hinaus zeigten andere Faktoren wie Tabakkonsum oder Antikonzeption zum Zeitpunkt der Befruchtung ähnliche Auswirkungen auf die Meiose II. Dies legt nahe, dass sich verschiedene Umwelteinflüsse auf unterschiedliche Vorgänge der Reifeteilungen auswirken. Die Meiose II betreffend liegt die Gefahr wohl in der Destabilisierung des Zentromers und der perizentrischen Region. Dadurch kann die somatische

Rekombination beeinträchtigt und das Risiko für das Auftreten einer Non-disjunction erhöht werden (15).

Der Mensch ist im Laufe seines Lebens zahlreichen Substanzen ausgesetzt. Nicht immer sind deren Auswirkungen auf den Körper und eine Schwangerschaft vorherzusagen und oft erst im Nachhinein zu erklären. Beispielsweise gibt es eine empirische Datensammlung aus dem Jahr 2014 zu verschiedenen Einflussfaktoren wie Lifestyle, Ernährung oder Umwelteinflüsse und deren Auswirkungen, insbesondere auf Frühschwangerschaften. Beispielsweise erhöht starker präkonzeptioneller Konsum von Kaffee, Nikotin oder Alkohol erhöht in der Frühschwangerschaft das Risiko, einen Spontanabort zu erleiden, signifikant. Bei Frauen, die beruflich mit Strahlung in Kontakt kommen, ist dieses Risiko zusätzlich stark erhöht (16).

### **2.3 Ersttrimesterscreening**

Heutzutage ist es mit der Kombination aus sonographischen und biochemischen Markern des ersten und zweiten Trimenons möglich, eine Erkennungsrate für Chromosomenaberrationen von bis zu 94,5 % zu erreichen (17). Jedoch unterliegt diese Entwicklung einem langen Werdegang. Bis in die Mitte der 1980er-Jahre gab es kein nicht-invasives Screening für chromosomale Fehlbildungen. Durch das damit assoziierte Fehlgeburtenrisiko und die damit assoziierten Kosten war die Amniozentese nur für Frauen über 35 Jahre zugänglich. Dies erlaubte lediglich die Erkennung von 20 % der Down-Syndrome (5).

Nach dem mütterlichen Alter wurde die maternale Serumbiochemie als Screeningparameter eingeführt. Seit 1984 wurde das AFP aus dem mütterlichen Blut für das Screening nach Down-Syndrom bestimmt. Sein Wert ist bei betroffenen Feten im zweiten Trimenon signifikant niedriger als bei gesunden. Die Kombination von mütterlichem Alter mit AFP-Werten erhöhte die Detektionsrate betroffener Schwangerschaften auf rund 40 %. Etwa vier Jahre später wurden das freie Beta-hCG, das Inhibin A und das uE<sub>3</sub> in das Screening einbezogen. Diese vier Serumbiochemiewerte unter Einbeziehung des mütterlichen Alters ergaben den sogenannten Quadruple-Test, welcher Detektionsraten von bis zu 75 %, bei einer Falschpositivrate von 5 % erzielte.

Der Fokus lag nicht nur auf der Optimierung von Detektionsrate und Falschpositivrate, sondern auch auf der Ermöglichung eines immer früheren Ausschlusses einer chromosomalen Aberration. Die Chorionzottenbiopsie wurde in den 1980er-Jahren als invasive Diagnostik im ersten Trimenon eingeführt. Um diese jedoch dementsprechend nutzen zu können, stieg die Nachfrage nach möglichen Screeningparametern, die auch für das erste Trimenon geeignet waren. Hierfür wurden das freie Beta-hCG und das PAPP-A als geeignet empfunden. Beide Werte waren bei Müttern mit Trisomie-21-Feten deutlich verändert (18).

In den 1990er-Jahren griff eine Forschungsgruppe um Nicolaides die Beobachtungen des britischen Arztes Langdon-Down aus dem Jahre 1866 auf. Langdon-Down beschrieb bei Neugeborenen Kindern mit Down-Syndrom als Erster eine unelastische, zu groß wirkende Haut. Sonographisch konnte Nicolaides im ersten Trimenon ein Nackenödem bei Feten mit Chromosomenaberrationen nachweisen. Er führte die Messung der Nackentransparenz als festen Bestandteil des Screenings während des ersten Trimenons ein, da sich seinen Ergebnissen zufolge abnorme Flüssigkeitsansammlungen bis zum zweiten Trimenons meist wieder resorbiert hatten. Durch die Kombination der Nackentransparenzmessung mit den Werten des freien Beta-hCG und des PAPP-A aus dem mütterlichen Blut gelang es, eine Detektionsrate von fast 80 % zu erreichen (18).

### **2.3.1 Nackentransparenz**

Heutzutage besteht das Ersttrimesterscreening aus einer detaillierten sonographischen Untersuchung zwischen der 10. und 14. SSW und sollte jeder Schwangeren angeboten werden. Zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft achtet man ebenfalls besonders auf Fehlbildungen der Extremitäten, des Kopfes, des Herzens, des Gehirns und der Bauchorgane sowie auf Spaltbildungen der Wirbelsäule oder der Bauchwand. In der frühen Echokardiografie kann man bereits viele schwere Herzfehler erkennen. Wie auch bei anderen Chromosomenaberrationen zeigen sich die bei der Trisomie 21 sonographisch erkennbaren Anomalien in einer speziellen Konstellation. In Kombination mit der sogenannten Nackentransparenzmessung (NT-Messung) wird das First-Trimester-Screening vervollständigt. Die NT bezeichnet das sonographische Äquivalent eines kutanen Ödems im fetalen Nackenbereich. Sie ist am besten im Zeitraum zwischen der vollendeten 11. SSW und der vollendeten 14. SSW (11+0 – 13+6 SSW) zu messen. Die optimale Scheitel-Steiß-Länge (SSL) zum Zeitpunkt der Untersuchung liegt zwischen 45 mm

und höchstens 84 mm. Die Normwerte der NT steigen mit dem Gestationsalter, weshalb die SSL in die Messung einbezogen werden muss (5).

Bedingt durch die weitverbreitete Assoziation einer erhöhten NT mit verschiedenen Chromosomenaberrationen lässt sich nur schwer ein bestimmter Mechanismus für ihre pathophysiologische Entstehung verantwortlich machen. Diskutiert wird beispielsweise eine kardiale Funktionsstörung durch kardiale Fehlbildungen oder Anomalien der großen Arterien. Diaphragmale oder thorakale Skelettdysplasien können eine mediastinale Einengung bewirken und ebenfalls zur venösen Stauung beitragen. Genetische Defekte oder eine unzureichende Drainage im lymphatischen System, wie es bei mangelhafter fetaler Bewegung aufgrund zahlreicher neuromuskulärer Erkrankungen der Fall sein kann, sind weitere mögliche Entstehungsmechanismen für ein kutanes Ödem. Kongenitale Infektionen rufen fetale Anämien und kardiale Funktionsstörungen hervor, und genetisch bedingte Veränderungen in der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix durch gendosierende Effekte kommen ebenfalls als Auslöser infrage (19).

Das Hintergrundrisiko einer jeden Schwangeren ergibt sich aufgrund ihres Alters und Gestationsalters, da die Inzidenz von Chromosomenerkrankungen im Schwangerschaftsverlauf fehlgeburtsbedingt abnimmt. Unter Miteinbeziehen der Werte aus dem Screening ergibt sich das individuelle, patientenspezifische Risiko. Die Berechnung erfolgt mittels spezieller Software (20). Beispielsweise erhöht eine Nackenfalte von 3 mm das Risiko einer fetalen Chromosomenaberration bereits um das Vierfache. Ein Wert über 3 mm geht sogar mit einer Risikoerhöhung um das Neunundzwanzigfache einher. Bei Feten mit einer Nackenfalte über der 95. Perzentile - aber normalem karyotypischen Befund - treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit strukturelle Fehlbildungen auf (21, 22). Dies konnte bereits 1996 von der Forschungsgruppe um Jon Hyett bestätigt werden (23).

### **2.3.2 Nasenbeinaplasie und Hypoplasie**

Eine Aplasie oder Hypoplasie des Nasenbeins ist ebenfalls in der sagittalen Einstellung als flaches fetales Profil darstellbar. Während des ersten Trimesters ist jedoch lediglich die Aussage über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des Nasenbeins zu treffen. Auch dieser Marker ist mit chromosomalen Anomalien assoziiert; am stärksten jedoch mit der Trisomie 21. Durch Miteinbeziehen dieses zusätzlichen Markers kann die Detektionsrate auf über 95 % erhöht werden.

Im Gegenzug dazu kann die Falschpositivrate verkleinert und die Indikation für ein invasives Screening genauer gestellt werden. Dieses neue, individuelle Risiko kommt insbesondere denjenigen Patientinnen zugute, die durch das bisherige Ersttrimesterscreening, bestehend aus Nackentransparenzmessung, Bestimmung der Serumparameter und Einbeziehung des mütterlichen Alters, nicht eindeutig in eine Hochrisikogruppe für Trisomie 21 eingestuft werden konnten. Frauen mit einem errechneten Risiko zwischen 1:101 und 1:1000 können demnach, bevor sie eine Entscheidung bezüglich einer konsekutiven invasiven Diagnostik treffen, durch die zusätzliche Messung der Nasenbeinlänge ihr individuelles Risiko noch aussagekräftiger machen (24).

### **2.3.3 Frontomaxillärer Winkel**

Ein vergrößerter frontomaxillärer Winkel ist ein zusätzliches Anzeichen für das mit dem Down-Syndrom assoziierte flache fetale Profil. Er wird in der Medianebene des Kopfes gemessen und bezeichnet den Winkel zwischen der Linie entlang des Oberrandes des knöchernen Gaumens und der Linie zwischen dem oberen Vorderrand der Maxilla und dem Außenrand des Frontalknochens. Bei euploiden Feten verkleinert er sich im Laufe der Schwangerschaft. Dieser sonographische Marker ist von der fetalen Nackentransparenz oder den mütterlichen Serumbiochemiewerten unabhängig und verbessert somit die Aussagekraft des Ersttrimesterscreenings für Trisomie 21. Jedoch erfordert die genaue Messung des frontomaxillären Winkels nicht nur relativ viel Zeit (in 15 % der Fälle sogar mehr als 15 Minuten), sondern auch einen Untersucher mit viel Erfahrung im Ersttrimesterscreening und dreidimensionaler Sonografie. Dieser Umstand macht die Winkelmessung für ein Routinescreening ungeeignet. Alternativ kann dieser Softmarker im sequentiellen Screening Frauen mit Intermediärrisiko nach Nackentransparenzmessung und Serumbiochemiebestimmung als Entscheidungshilfe zugutekommen (25).

### **2.3.4 Trikuspidale Regurgitation**

Die trikuspidale Regurgitation beschreibt den pathologischen Rückstrom des Blutes durch die Trikuspidalklappe vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof. Dieser Defekt kann mittels eines Pulsed-wave-Dopplers (PWD) dargestellt und gemessen werden. Das häufige gemeinsame Auftreten einer erhöhten Nackentransparenz und einer trikuspidalen Regurgitation kann durch die gemeinsame Assoziation mit kardialen Defekten erklärt werden. Deren Erkennung wird durch die Einstellung des Vierkammerblicks zur Messung der Regurgitation begünstigt. Für eine

routinemäßige Eingliederung in das Ersttrimesterscreening ist die Messung der Trikuspidalregurgitation jedoch zu zeitintensiv und erfordert eine spezielle Ausbildung des Untersuchers. Alternativ bietet sich dieser Marker jedoch für Patientinnen mit intermediärem Risiko (zwischen 1:101 und 1:1000) an, ihre Entscheidung für oder gegen invasive Diagnostik zu unterstützen (26, 27).

### **2.3.5 Ductus venosus**

Der Ductus venosus ist die direkte Verbindung zwischen der Vena umbilicalis und der Vena cava inferior. Der venöse Blutfluss wird mittels Dopplersonographie sowohl quantitativ als auch qualitativ beurteilt. Klinisch betrachtet eignet sich der Ductus venosus zur Überwachung des fetalen Wohlbefindens, insbesondere bei fetaler Wachstumsretardierung. Abnorme Werte des Blutflusses im Ductus venosus während des ersten Trimenons stehen in Zusammenhang mit einem erhöhten fetalen Risiko für chromosomale Aberrationen, Fehlbildungen oder Wachstumsanomalien. Dieser Softmarker ist als qualitative Bereicherung für das Ersttrimesterscreening zu werten, da seine Bestimmung ohne großen Zeitaufwand in das Routinescreening integrierbar ist (28, 29).

### **2.3.6 Mütterliche Serumbiochemie**

Zusätzlich zum Ultraschallscreening im ersten Trimenon besteht die Möglichkeit, diese Resultate in Kombination mit mütterlichen Serumbiochemiewerten - im Rahmen des Combined Tests - zu verrechnen. Während des ersten Trimenons sind diese das freie Beta-hCG und das PAPP-A. Beide Werte steigen im Normalfall im Laufe der Schwangerschaft an. Bei einer Trisomie 21 hingegen steigt der Wert des freien Beta-hCG auf ein Vielfaches des Normwertes an. Der Wert des PAPP-A hingegen steigt weniger stark an, als es bei einer nicht betroffenen Schwangerschaft der Fall wäre. Die Werte dieser biochemischen Untersuchungen sind jedenfalls als Ergänzung zum patientenindividuellen Risiko zu sehen, da sie in Abhängigkeit zu zahlreichen mütterlichen Faktoren starken Schwankungen unterliegen. Ihre alleinige Detektionsrate läge bei unter 70 %.(30)

## 2.4 Nicht-invasive pränatale Diagnostik im ersten Trimenon

Seit den 1970er-Jahren ist bekannt, dass im mütterlichen Blut intakte fetale Zellen zu finden sind. Diese jedoch eigneten sich nicht für eine pränatale Diagnostik, da sie zum einen in sehr kleiner Anzahl vorhanden sind und zum anderen bis zu Jahre nach der Geburt im Blut der Mutter verweilen. Als jedoch in den späten 1990er-Jahren zellfreie fetale DNS (*cell-free fetal DNA*; cff DNA) isoliert werden konnte, bedeutete dies einen immensen Schritt für die nicht-invasive pränatale Diagnostik. Diese cff DNA war in ausreichenden Mengen vorhanden und verschwand bereits zwei Stunden nach der Geburt aus dem mütterlichen Blut. Das gesamte fetale Genom ist in dieser Form im Blut der Mutter isolierbar. Es nimmt ungefähr 10 % der insgesamt vorhandenen DNS im mütterlichen Plasma ein. Diese Entdeckung steht seit jeher im Fokus der Forschung. In skandinavischen Ländern können damit bereits routinemäßig das fetale Geschlecht und der fetale Rhesus-D-Faktor bestimmt werden. Durch digitale Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde eine Quantifizierung der DNS Molekül für Molekül möglich. Die PCR hat speziell für die Diagnostik der Trisomie 21 große Bedeutung. Hierbei kann aus lediglich einer Blutprobe der Schwangeren die Anzahl der Kopien des Chromosoms 21 bestimmt werden. Bei Feten mit Down-Syndrom ist diese etwas höher als bei euploiden Feten. Zusätzlich kann mit dieser Methode jede andere numerische Aberration diagnostiziert werden. In der Mehrzahl der Studien wurde der Test zwischen der 13. und der 18. SSW durchgeführt. Er präsentiert mit annähernd 100 % Detektionsrate ähnlich sensitive und spezifische Ergebnisse, wie man sie von den invasiven Methoden (Chorionzottenbiopsie und Amniozentese) kennt.

Jedoch bleiben Ergebnisse aus größeren Studien zu ihrem diagnostischen Potenzial und ihrer Kosteneffektivität abzuwarten. Derzeit ist es Frauen möglich, den nicht-invasiven pränatalen Test (NIPT) selbst zu bezahlen. Der Kostenfaktor liegt zwischen 400 und 500 Euro. Wenige Krankenkassen nehmen in Ausnahmefällen diese Kosten auf sich. In Zukunft wird diese Methode aber eine vielversprechende und komplikationsarme Alternative zur invasiven Diagnostik bieten und zur Reduzierung der eingriffsbedingten Aborte beitragen.

Darüber hinaus gilt es jedoch, auch den ethischen und sozialen Auswirkungen Aufmerksamkeit zu schenken, die mit der Einführung dieser neuen Methode in die Routinediagnostik auf uns zukommen werden (31, 32).

## 2.5 Invasive pränatale Diagnostik im ersten Trimenon

Dem Wunsch nach Gewissheit nach einem auffälligen Ersttrimesterscreening kann mithilfe einer Chorionzottenbiopsie (CVS, *chorionic villus sampling*) nachgegangen werden. Diese invasive Untersuchungsmethode ist jedoch mit einigen fetalen Risiken assoziiert. Eine durch den Eingriff bedingte Abortrate von rund 15 % war in ihren Anfängen durchaus normal. Noch immer werden uneinheitliche Empfehlungen bezüglich einer Chorionzottenbiopsie gegeben, was auf unterschiedlichen Definitionen einer eingriffsbedingten Fehlgeburt beruht. Die Definitionen variieren im Zeitraum zwischen CVS und Fehlgeburt, der sich von ein paar Tagen nach Eingriff bis über die gesamte Schwangerschaft ziehen kann.

Gleichzeitig ist ein einheitlich angegebenes Risiko für eine screeningpositive Patientin unerlässlich, um eine Entscheidung treffen zu können, die auf möglichst umfangreichen Informationen beruht. Ein weiterer Grund für variierende Einschätzungen des Untersuchungsrisikos ist die jeweilige klinische Erfahrung und Routine der Untersucher. Konzentriert man sich auf die Abortrate bis zur 24. SSW, erhält man aktuell Werte um 0,2 % (33). Das Zeitfenster, in dem die Untersuchung durchgeführt wird, beginnt nach der vollendeten 11. SSW. Dies hat durchaus seine Berechtigung, da es davor zu statistisch gehäuft auftretenden transversalen fetalen Reduktionsdefekten der Gliedmaßen, einer Mikrognathie und einer Mikroglossie, kommen kann (5).

## 2.6 Zweittrimesterscreening

Gemäß dem Fall, dass die Risikoabschätzung aus dem Ersttrimesterscreening der Patientin keine stabile Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine invasive Diagnostik bietet, ermöglicht eine detaillierte Feindiagnostik im zweiten Trimenon eine vorübergehend abwartende Haltung einzunehmen. Für Frauen, die kein Ersttrimesterscreening hatten oder wollten, stellt das differenzierte Zweittrimesterscreening oft die erste pränatale Untersuchung und Risikoabschätzung dar. Die Detektionsrate ist ohne vorangegangenes Ersttrimesterscreening jedoch niedriger. Zusätzlich hat dieses Screening eine große Bedeutung für Mehrlingsschwangerschaften, bezüglich derer die Aussagekraft eines negativen Ersttrimesterscreenings verringert ist (34).

Einige sonographische Softmarker aus dem ersten Trimenon sind für das Screening im zweiten Trimenon ebenfalls von Bedeutung. Zusätzlich kommen neue Softmarker hinzu, die die Risikoeinschätzung aussagekräftiger machen. An dieser Stelle seien wieder das Nasenbein und das Nackenödem genannt. Darüber hinaus achtet der Untersucher auf eine Ventrikulomegalie, das Golfballphänomen, eine aberrante Arteria subclavia dextra (ARSA), einen hyperechogenen Darm, eine Hydronephrose, die Länge der Röhrenknochen und auf ein pränasales Ödem (*prenasal thickness*; PNT).

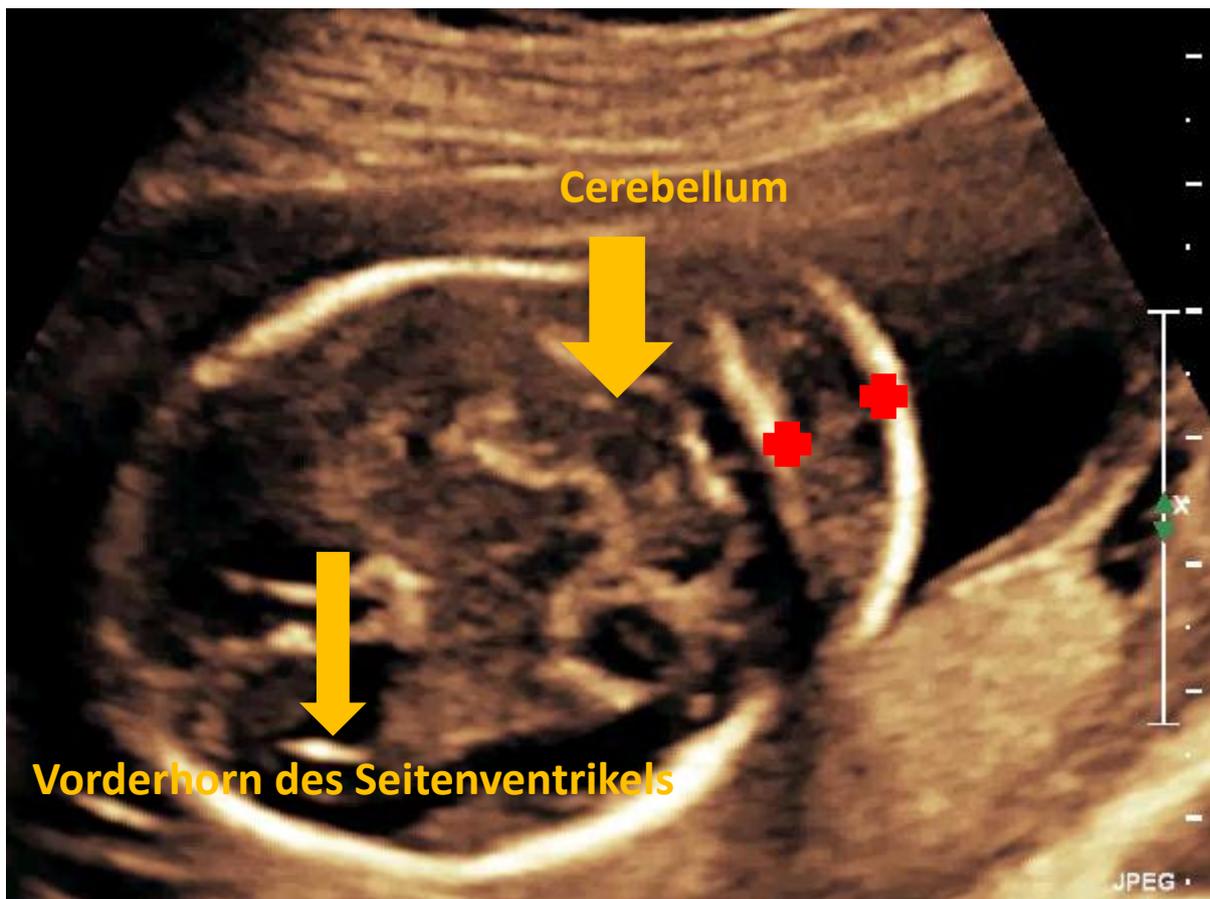


Abbildung 2 – Nackenödem in der Transversalebene, zweites Trimenon. Die roten Kreuze markieren den Haut- und den Knochenrand, zwischen denen die Dicke der Nackentransparenz gemessen wird; in diesem Fall vergrößert. Kleinhirn (Cerebellum), Vorderhorn des Seitenventrikels (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

### 2.6.1 Nasenbeinhypoplasie

Im Verlauf der Schwangerschaft kann eine Hypoplasie des Nasenbeins immer besser quantifiziert werden. Es gibt im zweiten Trimenon unterschiedliche Definitionen für diesen wenig sensitiven, aber sehr spezifischen Marker. Die Angaben variieren von Perzentilen oder MoM-Werten über

Millimeterangaben zu einer Verhältniszahl zwischen biparietalem Durchmesser und Nasenbeinlänge (BPD/NBL ratio). Die Detektionsrate dieses Markers alleine liegt bei rund 60 %, bei einer Falschpositivrate von 3 % (35, 36).

Mit fortschreitendem Gestationsalter kann auch die Dicke der fetalen Nackenhautfalte zunehmen. In der aktuellen Literatur werden bis zur 20. SSW Schwellenwerte zur Auffälligkeit zwischen 5 und 6 mm diskutiert. In dieser Arbeit liegt der Schwellenwert bei 5 mm. Hierbei liegt die Detektionsrate bei knapp über 30 %, die Falschpositivrate jedoch lediglich bei unter 1 % (37).

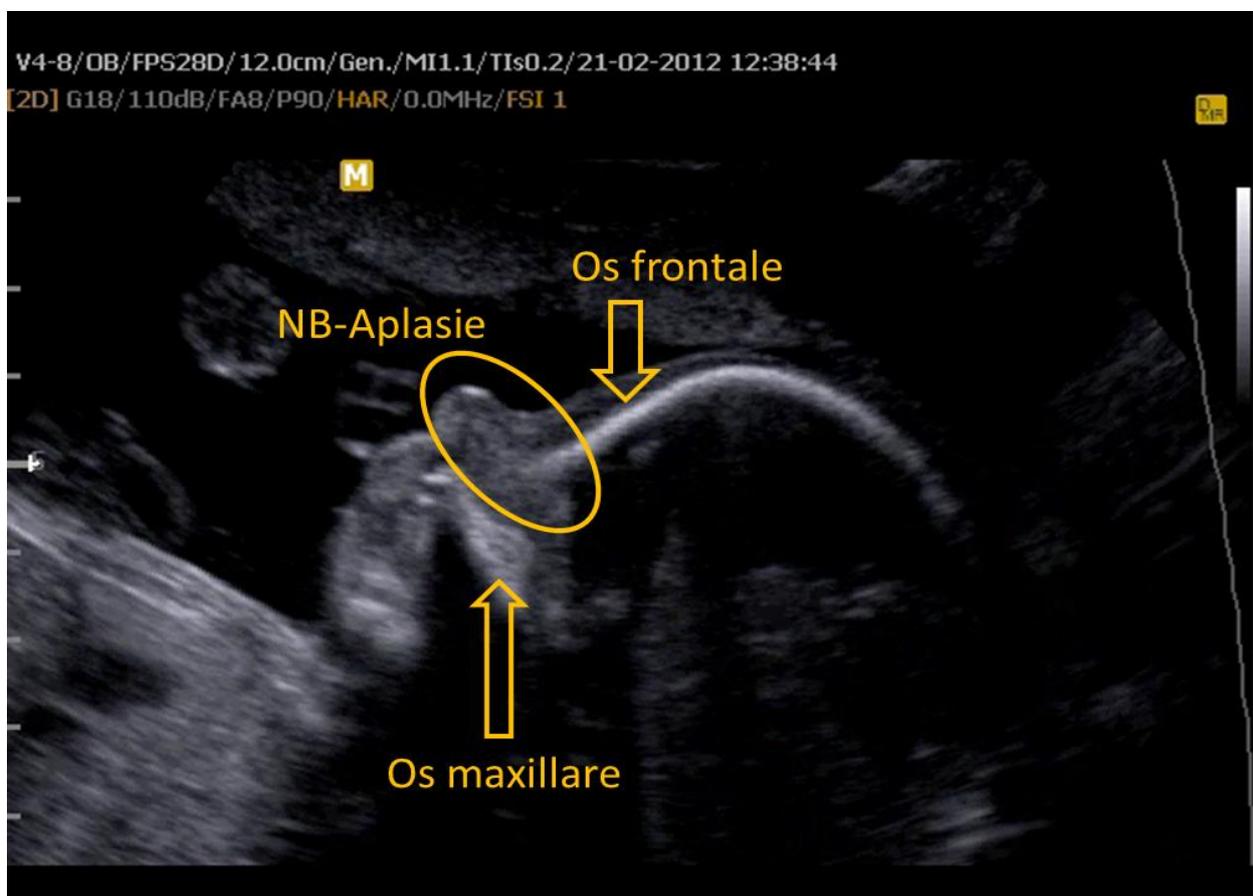


Abbildung 3 - Nasenbeinaplasie, fetales Profil im Sagittalschnitt. Kein vergrößertes pränasales Ödem, zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

### 2.6.2 Ventrikulomegalie

Das zentrale Nervensystem betreffend kann unter anderem eine Ventrikulomegalie mit der Trisomie 21 assoziiert sein. Üblicherweise bleibt der Durchmesser der Lateralventrikel über die

Schwangerschaft konstant unter 10 mm. Dieser Marker besteht zwar nicht durch seine hohe Sensitivität, weist jedoch eine Falschpositivrate von unter 1 % auf (38).

### 2.6.3 Golfballphänomen

Als Golfballphänomen, engl. *white spot*, werden intrakardiale echogene Foci im Bereich der Papillarmuskulatur in den Ventrikeln beschrieben. Durch ihre ähnliche Echogenität ähneln sie knöchernen Strukturen. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es wichtig, diese *white spots* aus verschiedenen Blickwinkeln zu bestimmen. Ist dieser Softmarker darstellbar, sollte ein detailliertes sonographisches Screening folgen, da er das Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms erhöht. Das alleinige Auftreten bei Frauen unter 35 Jahren wird als zufällig hingenommen und zieht keine invasive Konsequenz nach sich. Erst in Kombination mit einem anderen sonographischen Marker oder Softmarker sollte eine chromosomale Abklärung angeboten werden (39).

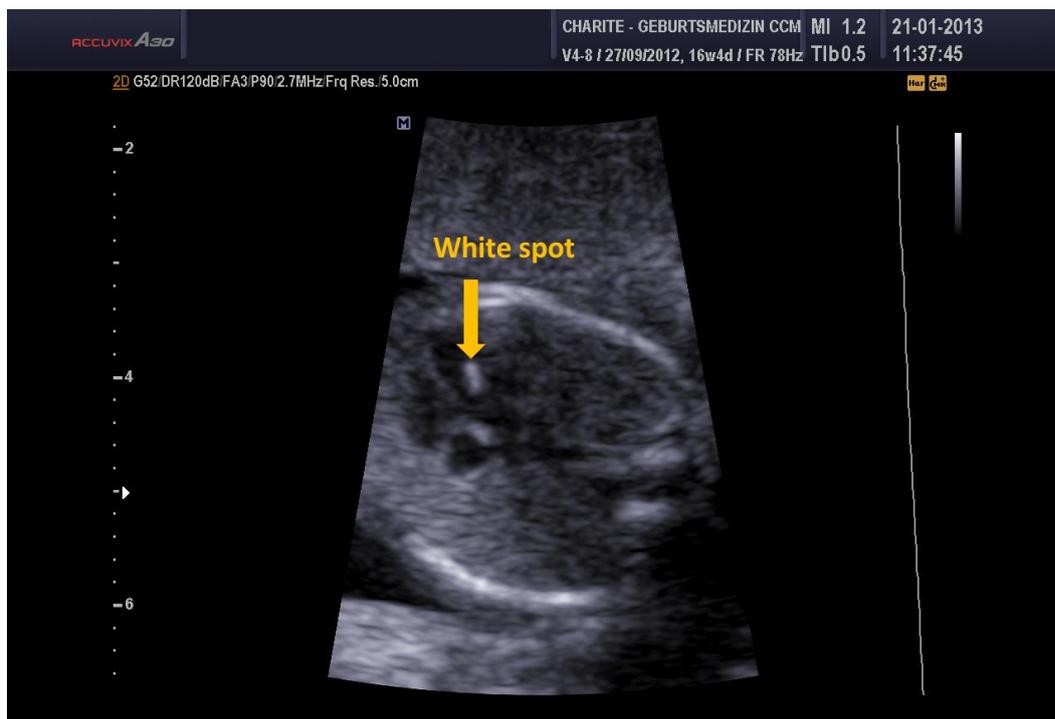


Abbildung 4 - fetaler Thorax in Transversalebene. Golfballphänomen (Pfeil), white spot, im linken Ventrikel. Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

#### 2.6.4 Aberrante Arteria subclavia dextra

Ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21 ist die ARSA assoziiert. Ungefähr ein Viertel der Feten mit Down-Syndrom weist dieses Merkmal auf. Wie auch beim Golfballphänomen indiziert erst die Kombination mit einem oder mehreren sonographischen Markern eine invasive Diagnostik (40).

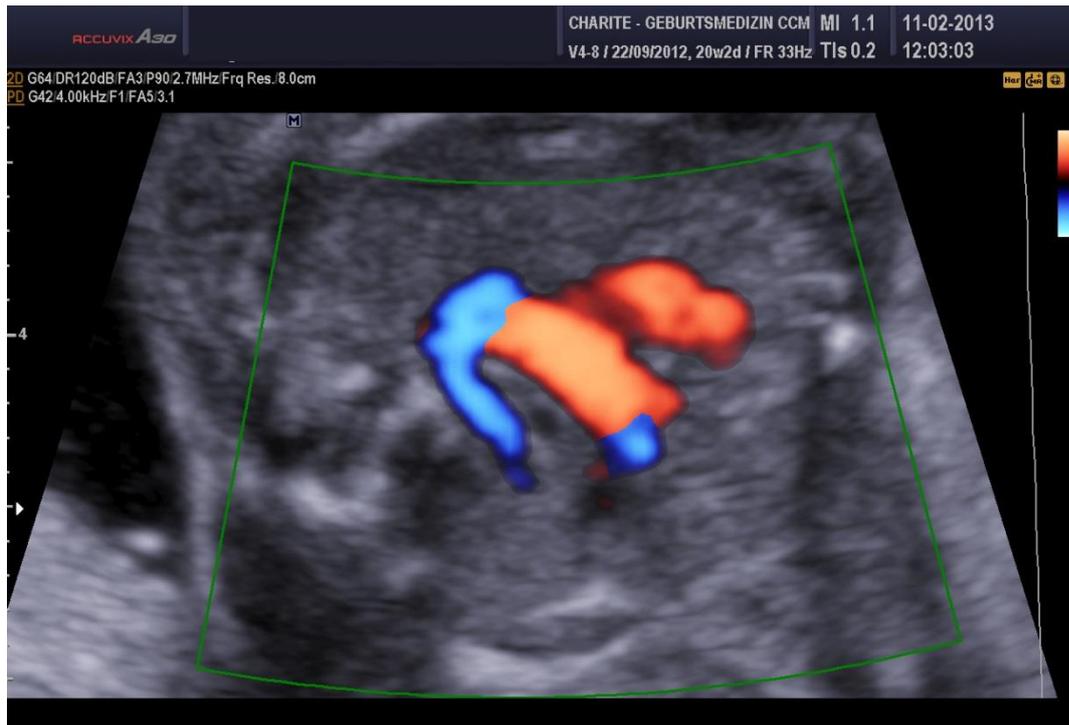


Abbildung 5 - Aberrante Arteria subclavia dextra (ARSA - blau), zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

#### 2.6.5 Hyperechogener Darm

Definitionsgemäß gilt der fetale Darm als hyperechogen, wenn seine Echogenität mit der des benachbarten Os ilium übereinstimmt oder sie übertrifft. Es werden drei Ausprägungsgrade kategorisiert. Die Assoziation mit der Trisomie 21 steigt mit dem Ausprägungsgrad. Bei Darstellung dieses Softmarkers sollte ebenfalls eine detaillierte Ultraschalluntersuchung folgen. Konsekutive Wachstumskontrollen sind ebenfalls angeordnet, da diese Feten mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) betroffen sein können (39).

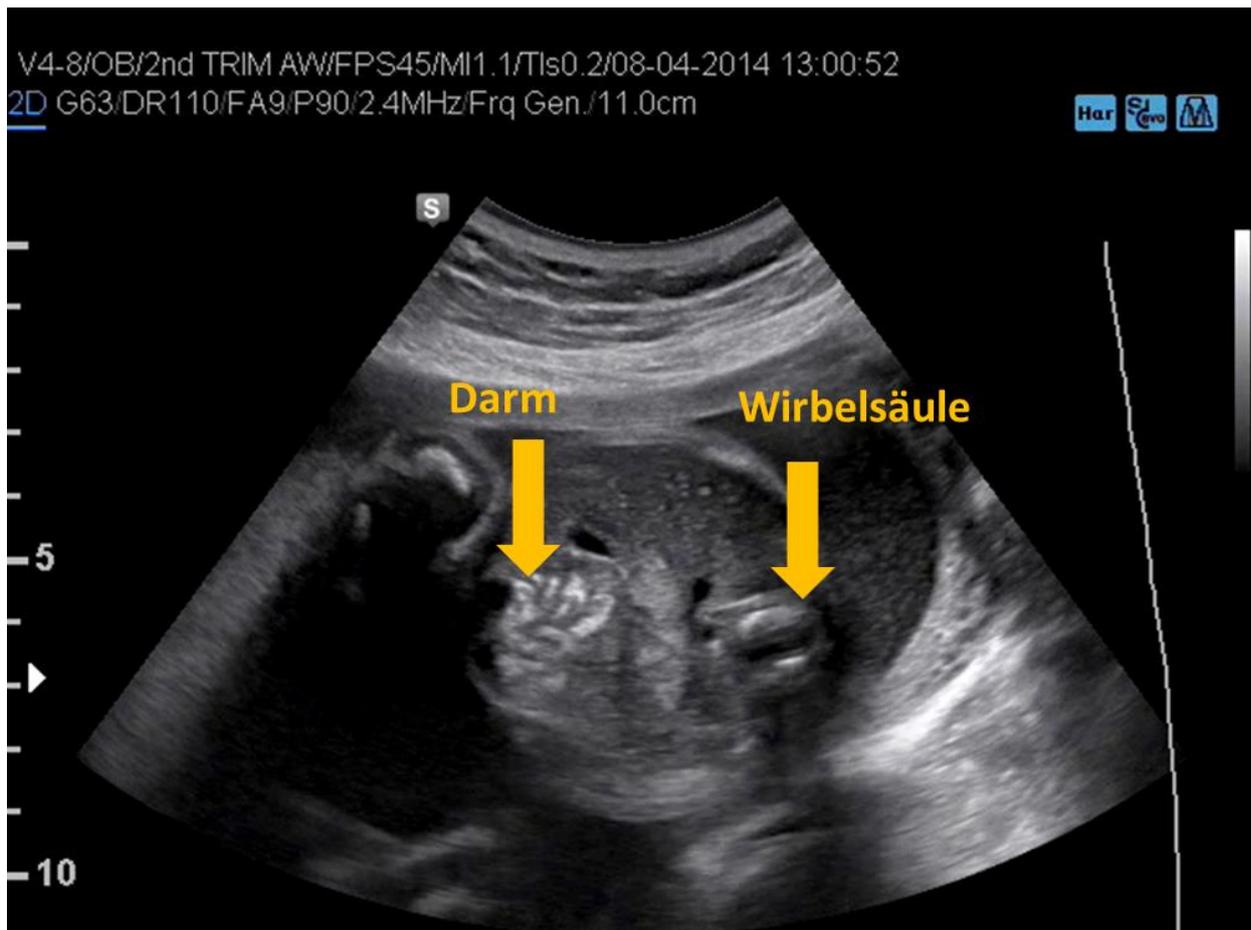


Abbildung 6 – fetales Abdomen in Transversalebene. Hyperechogener Darm, zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

### 2.6.6 Pyelektasie

Bereits in den frühen 1990er-Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen einer Pyelektasie und chromosomalen Aberrationen vermutet. Dieser durchaus häufig vorkommende Marker trägt insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten mit anderen Markern zur Wahrscheinlichkeitserhöhung eines vorliegenden Down-Syndroms bei. Das alleinige Auftreten reicht - ähnlich wie beim Golfballphänomen - nicht zur Indikationsstellung eine Amniozentese aus (39).

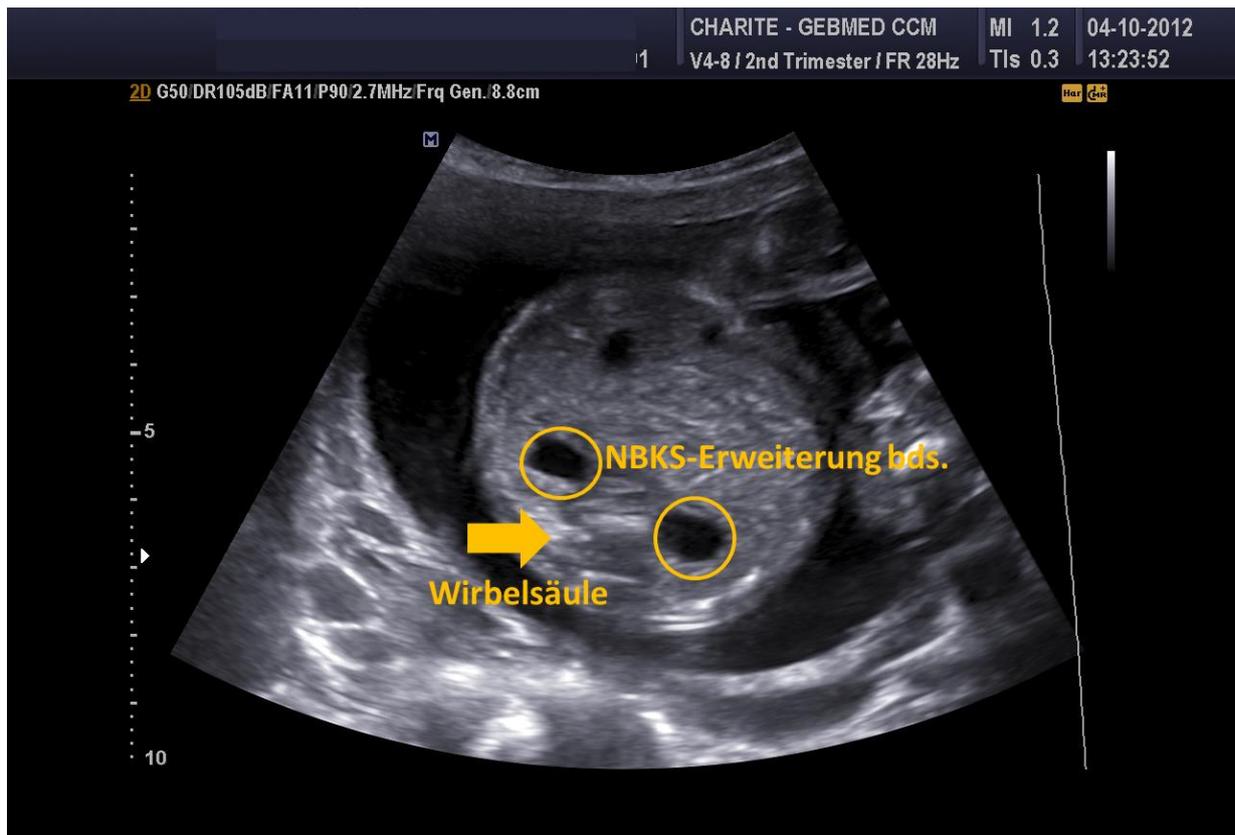


Abbildung 7 – fetales Abdomen in Transversalebene. Nierenbeckenkelchsystemerweiterung beidseits. Wirbelsäule (Pfeil). Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

### 2.6.7 Fetales Skelett

Bezüglich des skelettalen Systems ist eine Verkürzung der Röhrenknochen, insbesondere des Humerus und/oder Femur, für die pränatale Risikoberechnung ebenfalls von Bedeutung. Die Länge des Humerus wird beispielsweise mit dem aktuellen biparietalen Durchmesser (BPD) verglichen, um eine Aussage zum Größenverhältnis treffen zu können (39).

### 2.6.8 Nasenrückenödem (pränasales Ödem)

Die veränderten Lymphgefäße und die Extrazellulärmatrix bei Feten mit Trisomie 21 äußern sich neben Hautödemen im Nacken auch durch eine verdickte Haut über dem Nasenrücken. Das Nasenrückenödem wurde vor wenigen Jahren als sonographischer Screeningparameter für das Down-Syndrom etabliert. Ähnlich wie bei der Nackenfalte nimmt ihr Durchmesser bei Vorliegen einer solchen Chromosomenaberration stärker zu als bei karyotypisch unauffälligen Feten. Gemessen wird die Dicke der pränasalen Hautfalte in der sagittalen Schnittebene, also im fetalen

Profil. Für die Qualität der Aufnahme ist die korrekte Darstellung der Stirn, der Nase, der Lippen und des Kinns mit der Maxilla als horizontale Linie wichtig. Das Os zygomaticum sollte nicht sichtbar sein. Der Abstand zwischen dem Os frontale am Übergang zum Os nasale und dem äußeren Hautrand beschreibt die Dicke des Nasenrückenödems. Als sonographischer Softmarker für Down-Syndrom besitzt sie eine Detektionsrate von weit über 50 %, bei einer Falschpositivrate von 5 % (41).



Abbildung 8 – fetales Profil im Sagittalschnitt mit darstellbarem Nasenbein (Os nasale) und vergrößerter PNT (*prenasal thickness*). Die roten Kreuze markieren die Punkte, zwischen denen die Dicke der PNT gemessen wird. Os maxillare und Os frontale. Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

### 2.6.9 Prenasal thickness-to-nasal bone length-ratio (PNT/NBL)

Was diesen Parameter jedoch so erfolgreich macht, ist seine Kombination mit anderen Ultraschallmarkern aus dem fetalen Profil. Die *prenasal thickness-to-nasal bone length-ratio* (PNT/NBL) weist beispielsweise eine Detektionsrate von bis zu 86 % auf (42). Aus dem fetalen Profil lässt sich ebenfalls zudem die *prefrontal space ratio* (PFSR) bestimmen. Dazu wird eine Linie zwischen dem Vorderrand der Maxilla und dem Mittelpunkt des Vorderrandes der

Mandibula gezogen und kranial in Richtung Stirn verlängert, die sogenannte Maxilla-Mandibula-Linie (MM-Linie). Des Weiteren wird eine Verbindung zwischen dem Endpunkt der Messlinie der PNT und der MM-Linie geschaffen (siehe D-Linie in Abb. 9). Die PFSR ist als der Quotient aus D und PT definiert (41).

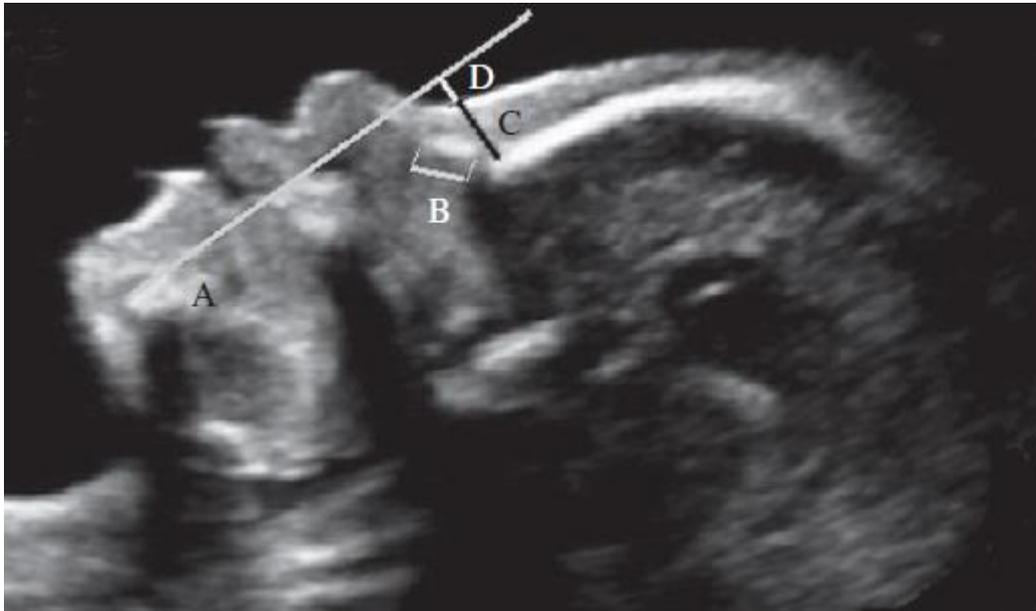


Abbildung 9 – fetales Profil im Sagittalschnitt. MM-Linie (Maxilla-Mandibula-Linie) (A), Nasenbeinlänge (B); pränasales Ödem (C); *prefrontal space ratio*: Quotient aus D/C; pränasales Ödem/Nasenbeinlänge-Ratio (*PNT/NBL-ratio*): Quotient aus C:B; zweites Trimenon (41).

## 2.7 Bedeutung sonographischer Softmarker

Wichtig zu erwähnen ist, dass nicht nur das Vorhandensein sonographischer Marker und Softmarker eine Aussage über das Risiko einer Trisomie 21 treffen lässt. Umgekehrt weist die Abwesenheit solcher Marker auf eine Risikominderung hin. Dies ermöglicht es Patientinnen mit erhöhtem Hintergrundrisiko oder auffälligem Ersttrimesterscreening, mithilfe einer detaillierten Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon ihr individuelles Risiko wieder zu senken. Darüber hinaus erhöhen kombiniert auftretende Marker das Risiko stärker als ein isoliert auftretender Marker. Das Nackenödem tritt beispielsweise häufig auf, jedoch häufiger in Kombination mit anderen Markern als isoliert. Umgekehrt wirkt sich das gemeinsame Auftreten des Golfballphänomens mit anderen sonographischen Softmarkern eine stärker auf die Erhöhung des Risikos aus als sein alleiniges. Isolierte sonographische Softmarker sind insgesamt jedoch seltener als gehäuft auftretende (39).

## 2.8 Invasive pränatale Diagnostik im zweiten Trimenon

Bringt das Zweittrimesterscreening eine Indikation zu einer invasiven Diagnostik, ist ab der 16. SSW die Amniozentese die Methode der Wahl. Unter stetiger Ultraschallkontrolle und sterilen Bedingungen werden die Amnionhöhle mit einer Nadel durchstochen und ca. 20 ml Flüssigkeit aspiriert. Diese Amnionflüssigkeit enthält sogenannte Amniozyten, fetale Hautzellen, die die Erstellung eines Karyogramms ermöglichen. Jede strukturelle Anomalie - und auch die meisten klinischen Anomalien - können somit diagnostiziert werden. Durch das immer besser werdende Screening im ersten Trimenon hat die Zahl der durchgeführten Amniozentesen abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft kann meist schon eine qualifizierte Aussage bezüglich der Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik getroffen werden. Diese Entwicklung ist durchaus positiv. Auf der anderen Seite wird es heutzutage für einen Pränataldiagnostiker immer schwieriger, praktische Erfahrung in der invasiven pränatalen Diagnostik zu sammeln. Sie ist jedoch als wichtigste Variable für die eingriffsbedingte Abortrate zu sehen. Es werden unterschiedliche Aussagen über diese Abortraten getätigt. Die Werte schwanken zwischen 0,5 und 1 %, wobei das Risiko für einen eingriffsbedingten Abort vor der 15. SSW weiter steigt (43). Dies erschwert es Frauen, eine auf qualitativ hochwertigen Informationen basierende Entscheidung für oder gegen eine invasive pränatale Diagnostik zu treffen. Umso mehr Bedeutung kommt den Ultraschallmarkern des zweiten Trimesters zu, deren stetige Weiterentwicklung eine immer genauere Indikationsstellung zu einer Amniozentese ermöglicht.

## 2.9 Screeninguntersuchungen

Das individuelle Grundrisiko für eine Frau, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen, hängt in erster Linie von ihrem Alter ab. Dieser Faktor fließt in die Risikoeinschätzung jedes pränatalen Screenings ein. In Kombination mit anderen Parametern ergeben sich daraus einzelne Screeninguntersuchungen, die je nach Gestationsalter aus unterschiedlichen Parametern zusammensetzt sind. Im ersten Trimenon gibt es die Möglichkeit, die Nackentransparenzmessung mit mütterlicher Serumbiochemie - bestehend aus Beta-hCG und PAPP-A, Combined Test (CT) genannt - zu kombinieren (44). Dies erlaubt eine weitergehende Einteilung des individuellen Risikos. Frauen mit einem hohen Risiko wird eine invasive Diagnostik angeboten. Frauen mit einem niedrigen Risiko werden im zweiten Trimenon erneut untersucht.

Es besteht auch die Möglichkeit, die Ergebnisse aus dem Ersttrimesterscreening mit jenen aus dem Zweittrimesterscreening zu kombinieren, um einen einheitlichen, aussagekräftigeren Wert zu erhalten. Diese Methoden fallen unter die Kategorie des Zwei-Schritt-kombinierten Screenings (*2-step integrated screening*). Der Integral-Test besteht aus dem CT (NT kombiniert mit dem mütterlichen Serumscreening; MSS) im ersten und dem Triple Test (AFP, uE<sub>3</sub> und Beta-hCG) im zweiten Trimenon. Der Serum-Integral-Test (*serum integrated test*) weicht vom Integral-Test dahingehend ab, dass keine Nackentransparenzmessung durchgeführt wird. War das Ergebnis des Screenings jedoch weder eindeutig hoch noch niedrig, wird für diese Zwischengruppe der sogenannte Sequential-Test (*sequential screening*) oder der Kontingent-Test (*contingent screening*) durchgeführt. Hierbei werden die Resultate aus der mütterlichen Serumbiochemie mit besonderer Rücksicht auf die Resultate aus dem ersten Trimenon betrachtet, um eine höhere Aussagekraft der Ergebnisse zu erhalten (45).

## 2.10 Herleitung der Zielstellung

Durch den stetigen Fortschritt in Forschung und Technik der Pränataldiagnostik konnte die Detektionsrate für Trisomie 21 zwischen den 1960er- und 2000er-Jahren in den letzten Jahrzehnten immer mehr gesteigert werden (5). Diese Entwicklung ist auf eine laufende Verbesserung der Screeningmethoden und der Erweiterung ihrer diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen. Angefangen bei einer Detektionsrate von lediglich ca. 20 % durch das mütterliche Alter als Screeningparameter in den frühen 1980er-Jahren, konnte bis zum heutigen Tage durch das Miteinbeziehen mütterlicher Serumbiochemiewerte und sonographischer Untersuchungen eine Detektionsrate von nahezu 100 % bereits während des Ersttrimesterscreenings erreicht werden (46). Heutzutage kann mithilfe dieser Screeninguntersuchungen bereits die überwiegende Mehrheit der Down-Syndrome pränatal entdeckt und eine Verdachtsdiagnose invasiv bestätigt werden. Viele zusätzliche Screeningparameter und Marker wurden in das routinemäßige pränatale Screening integriert.

Die Trisomie 21 ist bereits pränatal mit bestimmten Softmarkern und Fehlbildungen assoziiert. In der aktuellen Literatur sind jedoch eher uneinheitliche Aussagen über die jeweilige Häufigkeit dieser sonographischen Auffälligkeiten zu finden. Dies resultiert zum Teil aus unterschiedlichen Patientinnenkollektiven, einem variierenden Gestationsalter und Fallzahlen oder abweichend gesetzten Schwerpunkten der untersuchten Anomalien (47-49). Daraus ergab sich das Ziel dieser

Arbeit: aus einem größeren Patientinnenkollektiv eine aktuelle Auflistung der Prävalenzen der mit Down-Syndrom assoziierten sonographischen Anomalien aufzustellen. Hierzu sollte ein größeres Patientinnenkollektiv mit von Trisomie 21 betroffenen Feten - oder dem Verdacht darauf - an einem DEGUM-Stufe-III-Zentrum untersucht und ihre sonographischen Auffälligkeiten systematisch analysiert werden. Vorausgegangene Studien zeigen eine Häufung von Nasenbeinaplasien, kongenitalen Herzfehlern und subkutanen Flüssigkeitsansammlungen im Nackenbereich (47, 50). Diese Angaben werfen die Frage auf, ob die Prävalenzen des in dieser Arbeit untersuchten Patientinnenkollektivs mit jenen aus der gängigen Literatur übereinstimmen. Auch die Häufigkeit verschiedener Kombinationsmuster fetaler sonographischer Anomalien soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Die Mehrzahl der Schwangerschaften mit pränatal diagnostiziertem Down-Syndrom wird beendet (51). In Deutschland ist ein Schwangerschaftsabbruch unter gewissen Umständen bis in das dritte Trimenon gesetzlich zugelassen. Gründe dafür kann die Gefahr einer Beeinträchtigung des körperlichen und/oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren sein (52). Die Beratung betroffener Eltern und der Umgang mit einer pränatalen Diagnose von Down-Syndrom bedürfen weitreichender klinischer Erfahrung des betreuenden Arztes sowie des beteiligten medizinischen Personals. Die werdenden Mütter und Eltern, ihre Wünsche und Möglichkeiten und das Wohlbefinden von Mutter und Kind sind essenziell zu berücksichtigende Faktoren im Umgang mit einer solchen Situation. Für viele dieser werdenden Eltern ist eine Vorhersage über mögliche gesundheitliche, körperliche und geistige Einschränkungen ihres Kindes von großem Interesse (53). Eine Kombination aus verschiedenen zusammenspielenden Faktoren ergibt die komplexe und individuell sehr unterschiedliche Entscheidungsfindung bezüglich einer Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft (54).

Einige nichtmedizinische Faktoren scheinen die Entscheidung der Eltern bezüglich invasiver Diagnostiken und einer konsekutiven Beendigung der Schwangerschaft zu beeinflussen. Genannt seien Erfahrung und Toleranz bezüglich körperlicher und geistiger Einschränkungen in der sozialen Umgebung und ihre Wahrnehmung durch die Eltern (55). Die Ausprägung dieser Werte kann in verschiedenen Ländern oder auch Gesellschaftsschichten unterschiedlich stark variieren und von Faktoren wie Religion oder dem sozioökonomischen Status der Eltern möglicherweise beeinflusst werden. Der Versuch, den komplexen Prozess der Entscheidungsfindung der Eltern für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft bei einer pränatalen Diagnose von Down-

Syndrom zu analysieren, wurde bereits einige Male und mit mäßigem Erfolg gestartet (56). Der Zeitpunkt der Entscheidungsfindung kann von Frau zu Frau erheblich variieren (57). Beispielsweise kann sich eine Frau vor der Diagnose bzw. bereits vor Eintreten der Schwangerschaft darüber im Klaren sein, wie sie im Falle einer Fehlbildung des Kindes handeln würde. Die Diagnose selbst, der Schweregrad der Fehlbildung oder der Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Schwangerschaft nehmen darauf keinen Einfluss mehr. Bei manchen Frauen ist es hingegen von Bedeutung, wann und wie sie die Diagnose erhalten. In der Literatur wird von einer hundertprozentigen Abbruchrate nach Diagnose per Chorionzottenbiopsie und von einer ungefähr neunzigprozentigen Abbruchrate nach Amniozentese berichtet (56).

Hieraus ergab sich das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit: die Untersuchung des Patientinnenkollektivs auf signifikante, beeinflussende Faktoren der Entscheidungsfindung. Die Gewichtung des mütterlichen Alters, des Zeitpunktes der Diagnose oder der Zeitspanne zwischen Vermutung und Diagnose per invasive Diagnostik bei der Entscheidungsfindung der Eltern bleibt weiterhin unklar. Die Vermutung, die zur Erstellung dieser Arbeit geführt hat, war, dass vor allem der Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Kombinationsmuster fetaler sonographischer Anomalien wichtige Faktoren in Bezug auf die elterliche Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft sind. Zum Zeitpunkt der Diagnose können sowohl das mütterliche Alter als auch das Gestationsalter die werdenden Eltern in ihrer Entscheidung beeinflussen. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Anzahl und der Schweregrad fetaler Anomalien eine Entscheidung zur Beendigung der Schwangerschaft begünstigen. Es soll analysiert werden, ob es einen Unterschied im Schweregrad der sonographischen Befunde zwischen fortgesetzten und beendeten Schwangerschaften gibt.

Eine detaillierte sonographische Untersuchung der Feten - auch nach bereits gestellter Diagnose - bietet die Möglichkeit, die Beratung werdender Eltern weitgehend zu individualisieren und zu verbessern. Frauen, die durch die reine Diagnosestellung keine Entscheidung treffen können oder wollen, könnten demnach von einer detaillierten sonographischen Untersuchung der Feten auch nach gestellter Diagnose profitieren. Die Beratung der Eltern kann individuell an den Befund dieser Untersuchung angepasst werden. Frauen, die sich dazu entscheiden, die Schwangerschaft fortzusetzen, wird die Möglichkeit gegeben, die verbleibende Zeit der Schwangerschaft zur Vorbereitung und Abwägung der postnatalen speziellen Bedürfnisse ihres Kindes zu nützen. Der Vorteil dieser Vorbereitung liegt in der Bereitstellung eventuell benötigter Spezialisten in der postnatalen Phase und einer individuell planbaren Geburt (58). Eine hoch

spezialisierte pränatale Diagnostik durch erfahrene Untersucher, wie sie am DEGUM-Stufe-III-Zentrum der Charité Berlin möglich ist, kann die Genauigkeit der Einschätzung bezüglich der Lebensqualität des ungeborenen Kindes erheblich verbessern. Diese ist für viele Eltern der wichtigste Bestandteil der Abwägung bezüglich einer Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft (56).

Eine der häufigsten angeborenen Anomalien bei Kindern mit Down-Syndrom sind kongenitale Herzfehler (59). Unter ihnen hat der AVSD die höchste Inzidenz, jedoch auch unterschiedliche Ausprägungsgrade. Eine geeignete postnatale chirurgische Versorgung kann Komplikationen vorbeugen, die Mortalität senken und wird durch ein ausführliches pränatales Screening begünstigt. Die bewusste Wahl des Geburtsmodus - ob spontan oder eingeleitet - beinhaltet optimalerweise auch den Geburtsort. Dieser ermöglicht durch Anwesenheit kinderardiologischer und kinderchirurgischer Spezialisten eine rasche Durchführung eines eventuell benötigten Eingriffs und vermeidet einen Transfer des Neugeborenen (60).

Perinatalzentren bieten auch für andere zahlreiche fetale Fehlbildungen und Erkrankungen eine hochspezialisierte postnatale kinderärztliche Versorgung. Eine fachkundige Beratung durch die behandelnden Mediziner wird hierbei ermöglicht. Die Planung der Geburt, des Zeitpunktes der Geburt und der postnatalen Behandlung des Neugeborenen erfolgen interdisziplinär. Eine beidseitige, deutlich ausgeprägte Hydronephrose ist beispielsweise eine Indikation für eine Geburt in einem Perinatalzentrum. Dieser Befund kann weitere postnatale Komplikationen mit sich bringen und bedarf neben einer Betreuung durch Kinderneurologen und –urologen auch einer speziellen Erstversorgung im Falle einer begleitenden Lungenhypoplasie durch ein Oligohydramnion. Ein Lymphangiom colli, ein zystisches Hygrom, kann sich in der postnatalen Phase ebenfalls in Beatmungsschwierigkeiten äußern und erfordert eine sogenannte EXIT-Methode (Ex Utero Intrapartum Treatment). Hierbei wird nach Entwicklung des Kindes erst nach erfolgreicher Intubation abgenabelt, da die eigenständige Atmung durch Kompression der Atemwege beeinträchtigt sein kann (61).

Für diese vorliegende Arbeit wurde nach mehrjähriger Durchführung sonographischer Untersuchungen bei Feten mit Down-Syndrom Bilanz gezogen. Die daraus resultierenden leitenden Ziele und Fragestellungen sind:

- die Ermittlung eines möglichen Einflusses sozialmedizinischer Daten der Frauen sowie des Zeitpunkts der Diagnose und Kombinationsmuster der fetalen Anomalien auf ihre Entscheidungsfindung zur Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft:  
mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Parität, Graviddität, Frühabort in der Anamnese (<22. SSW ab Befruchtung), Abruption in der Anamnese, fetale Strukturelle Anomalien, fetale sonographische Softmarker, Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose
- die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen sonographischen Befunden und ihrem Schweregrad mit der Abbruchrate unseres Patientinnenkollektivs
- die Erstellung einer aktuellen Auflistung der Prävalenzen der mit dieser Chromosomenaberration assoziierten Fehlbildungen und vor allem Softmarker aus einem größeren Patientinnenkollektiv

## 3 Patientinnen und Methoden

### 3.1 Patientinnengruppe

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive systematische Analyse von Fällen mit dem pränatalen Verdacht oder einer pränatalen Diagnose Down-Syndrom, die an der Klinik für Geburtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum pränatal untersucht wurden. Das Universitätskrankenhaus ist als Perinatalzentrum Level 1 im Bereich Geburtshilfe und Neonatologie für die Berliner Metropolregion und einen großen Bereich ehemaliger ostdeutscher Bundesländer zuständig. Aus dem Datenarchiv der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie wurden alle relevanten Daten zur Auswertung bezogen. Verfügbare Geburtsprotokolle, neonatologische Krankenakten und Pathologieberichte wurden ebenfalls zur Datenerhebung genutzt.

Über einen Zeitraum von sechs Jahren (1. Januar 2009 bis 31. Dezember 2014) wurden Daten von zwei Zentren der höchsten DEGUM-Stufe (Stufe III) von insgesamt 112 Patientinnen mit Feten mit Down-Syndrom zwischen 12+0 und 36+4 SSW retrospektiv ausgewertet. Die Patientinnen wurden durch niedergelassene Kollegen oder umliegende Versorgungszentren an die Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum überwiesen oder waren eigene Patientinnen der Klinik. Da die meisten frühen Schwangerschaftsabbrüche vor der 14. SSW nach dem ersten Tag der letzten Regel in privaten ambulanten Kliniken vorgenommen werden, war ein Gestationsalter von mindestens zwölf Schwangerschaftswochen ein Auswahlkriterium. Das Gestationsalter wurde durch Zyklusanamnese und/oder aus frühen sonographischen Befunden über die fetale Biometrie ermittelt.

Diese Arbeit teilt das Patientinnenkollektiv dem Gestationsalter bei Erstkonsultation entsprechend in eine Gruppe von 37 Patientinnen bis zur 18. SSW und 75 Patientinnen ab der 18. SSW. Sieben Schwangerschaften waren Gemini, wobei drei davon nach der 17. SSW zur Erstvorstellung kamen. Der Grund für diese Einteilung ist das laut ISUOG empfohlene detaillierte Zweittrimesterscreening ab der 18. SSW. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Dokumentation

und Auswertung sonographisch festgestellter Fehlbildungen und Softmarker in Assoziation mit einer Trisomie 21. Als Gründe für das fortgeschrittene Gestationsalter der Patientinnen werden eine Entscheidung gegen einen Schwangerschaftsabbruch oder eine späte Diagnose vermutet.

Zwischen Januar 2009 und Dezember 2014 fanden in der Abteilung für Pränataldiagnostik und Therapie an der Charité Campus Mitte und am Campus Virchow Klinikum rund 45 000 pränatale Untersuchungen statt. Davon wurden 112 Patientinnen mit pränatalem Verdacht oder pränataler Diagnose Down-Syndrom in dieser Studie erfasst.

### **3.2 Datenerfassung und Datenschutz**

Die erhobenen Daten und Befunde der pränatalen Ultraschalluntersuchungen wurden den jeweiligen digitalisierten Patientenakten, Geburtsprotokollen, neonatologischen Therapieberichten und Pathologieberichten entnommen. Folgende Daten wurden dabei erhoben:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Gravidität, Parität
- Datum der Erstvorstellung, Gestationsalter bei Erstvorstellung, errechneter Geburtstermin
- Einweisungsdiagnose, Datum, Gestationsalter und Art der invasiven Diagnostik (wenn verfügbar und durchgeführt)
- Datum und Gestationsalter bei Diagnosestellung (falls verfügbar)
- nichtinvasiv diagnostische Maßnahmen (z. B: fetale sonographische Untersuchung, Echokardiographie)
- Outcome (Datum und Gestationsalter bei Beendigung, Datum und Gestationsalter bei intrauterinem Fruchttod, Pathologiebefund, Geburtsdatum, Geburtsmodus, Geschlecht, Gewicht, Größe, postnataler Untersuchungsbefund)

Diese Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Excel 2010 für Windows) zusammengefasst. Die Auflagen des Datenschutzes und der guten wissenschaftlichen Praxis wurden rigoros eingehalten, die individuelle Anonymität stets gewahrt. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

### **3.3 Untersucher und Qualifikationen**

Die Untersucher waren Fachärzte für das Fach der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Eine Besonderheit dieser Arbeit macht die hohe Qualifikation der Untersucher aus, die der DEGUM-Stufe II und der DEGUM-Stufe III angehörten. Diese hoch qualifizierten Untersucher und die von ihnen verwendeten High-End-Ultraschallgeräte tragen zu der besonderen Qualität der detaillierten Befunde bezüglich fetaler Anomalien bei.

### **3.4 Geräte und Software**

Die sonographischen Untersuchungen wurden an modernen, hochauflösenden Geräten wie dem Accuvix A30 oder dem WS80A (Samsung Medison, Seoul, Korea), dem Philips iU22, dem EPIQ 7W (Koninklijke Philips Electronics N.V., Eindhoven, Die Niederlande) oder dem Voluson E8 (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA) vorgenommen. Die Bilder aus den sonographischen Untersuchungen wurden auf der Viewpoint-Bildverarbeitungsdatenbank (Picture Image Archiving, GE Healthcare, Solingen, Deutschland) digitalisiert gespeichert.

### **3.5 Sonographische Untersuchungen und Klassifikation der Befunde**

Alle sonographischen Untersuchungen wurden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin durchgeführt, nachdem sie für ein detailliertes Fehlbildungsscreening - meist nach auffälligem Ersttrimesterscreening - überwiesen wurden. Die Untersuchungen bewegten sich im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Screenings zum Ausschluss fetaler Anomalien. Auffällige Befunde von allen Organen wurden aufgezeichnet und digitale Bilder der Anomalien wurden zur Dokumentation auf der Bildgebungsdatenbank Viewpoint für fetomaternale Medizin (GE Healthcare, Solingen, Deutschland) archiviert.

Während des Fehlbildungsscreenings wurde auf Anomalien in verschiedenen Organsystemen (unter anderem im kardiovaskulären, zentralnervösen, urogenitalen und gastrointestinalen) geachtet und ihre An- oder Abwesenheit dokumentiert. Bei knöchernen Anomalien wurden der Hals und der Nacken, das Nasenbein und andere Profilanomalien getrennt vom restlichen Skelett betrachtet. Wegen des fließenden Übergangs zwischen den Befunden im Hals- und Nackenbereich

wurden laterale Halszysten, Nackenödeme und (zystische) Nackenhygrome als jeweils eine Auffälligkeit in diesem Bereich gezählt.

Diese sonographischen Befunde wurden nach strukturellen Fehlbildungen und Softmarkern unterschieden. Softmarker sind als sonographische Hinweiszeichen für klinische Auffälligkeiten bei Kind, Nabelschnur oder Plazenta definiert. Sie sind unspezifische anatomische Auffälligkeiten beim Feten, die jedoch primär keinen Krankheitswert darstellen. Während der Schwangerschaft können sie transient sowohl bei gesunden Feten als auch bei Feten mit chromosomalen Aberrationen und anderen Anomalien auftreten. Statistisch gesehen tragen sie zur Risikoerhöhung für das Vorliegen chromosomaler Aberrationen, Fehlbildungen und ihrer Syndrome bei. Anders als bei strukturellen Fehlbildungen bringen sie nicht unbedingt eine Beeinträchtigung der Organfunktion mit sich. Die An- oder Abwesenheit von Softmarkern wurde ebenfalls dokumentiert und umfasste beispielsweise erhöhte Nackentransparenzwerte, verkürzte Röhrenknochen, Pyelektasie, einen echogenen Darm, echogene intrakardiale Foci, pränasale Ödeme und choroidale Plexuszysten.

### **3.6 Statistische Analyse**

Die für die Auswertung relevanten Daten stammen aus an der Charité erhobenen pränatalen Ultraschallbefunden, Patientenakten, Geburtsprotokollen, neonatologischen Berichten und Pathologiebefunden. Hierzu wurden die Variablen mit Median und Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen und durch Häufigkeiten und Prozentsätze für kategoriale Variablen beschrieben. Für den Vergleich von Gruppen wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test angewandt. Vergleiche wurden ebenfalls mittels Varianzanalyse (*analysis of variance*; ANOVA) zur Errechnung des Signifikanzwertes (p-Wert) durchgeführt. p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet. Die statistische Analyse wurde mittels SPSS Version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) und GraphPad Prism, Version 6.0 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) vorgenommen.

## 4 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit umfasst die retrospektive Auswertung eines Patientinnenkollektivs über den Zeitraum von sechs Jahren (01. Januar 2009 bis 31. Dezember 2014). Während dieses Zeitraumes fanden in der Pränatalen Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum insgesamt 45 214 Ultraschalluntersuchungen statt. Bei 116 Schwangeren wurden Fehlbildungen und sonographische Hinweiszeichen einer Trisomie 21 befundet. Hieraus ergibt sich für die Trisomie 21 eine Häufigkeit von rund 25:10 000 (0,25 %). Vier Patientinnen wurden nach fehlender Wiedervorstellung aus der Studie ausgeschlossen.

Unter den 112 verbleibenden Frauen hatten sechs eine dichoriale diamniote und eine Frau eine monochorial diamniote Schwangerschaft. Bei einer dichorial diamnioten Geminigravidität wurde bei beiden Feten eine Trisomie 21 festgestellt, was die Anzahl der betroffenen Feten auf 113 erhöht. Es wurden Fälle mit einer pränatalen Diagnose und einer Verdachtsdiagnose Down-Syndrom berücksichtigt.

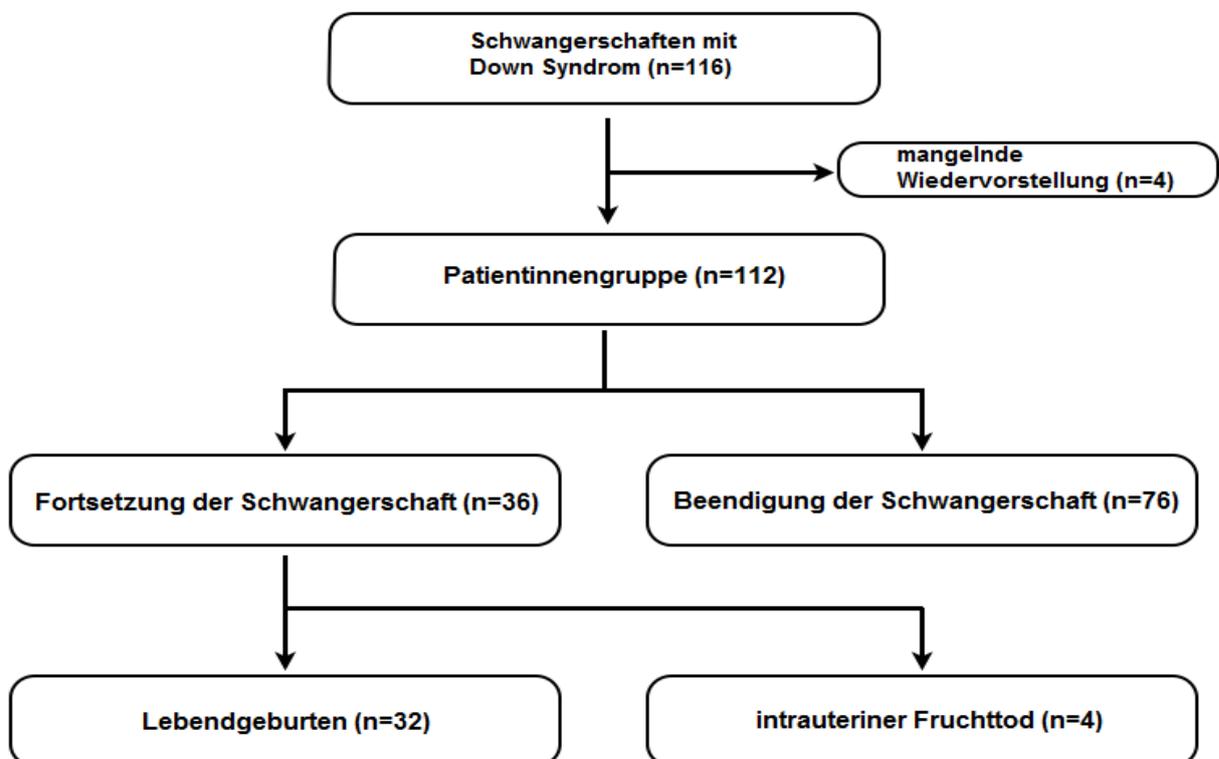


Abbildung 10 – Patientinnengruppe und Outcome. (n = Anzahl)

## 4.1 Pränatale und postnatale Diagnose

Bei 59,82 % (67/112) der Patientinnen war die Diagnose extern gestellt worden, bei 30,36 % (34/112) der Frauen wurde die Diagnose nach Einweisung intern, mittels invasiver Diagnostik, gestellt. Bei 9,82 % (11/112 Patientinnen) wurde die Diagnose erst postnatal gestellt. Diese Frauen ließen keine invasive Diagnostik durchführen. Lediglich eine von ihnen (9,10 %; 1/11 Patientinnen) hatte extern einen NIPT durchführen lassen und ein auffälliges Ergebnis erhalten. Bei 54,55 % (6/11) der Frauen ohne invasive Diagnostik war eine Trisomie 21 als Verdachtsdiagnose angegeben. Eine der elf Frauen (9,10 %, 1/11) ohne pränatale Diagnose wurde aufgrund einer vorangegangenen Schwangerschaft mit fetalem Down-Syndrom an die Charité überwiesen. Bei 36,36 % (4/11) der Frauen mit postpartaler Diagnose war keine Einweisungsdiagnose angegeben. Sie zeigten jedoch bereits bei Erstvorstellung fetale sonographische Auffälligkeiten, die auf eine Trisomie 21 hinwiesen. Somit ist hervorzuheben, dass spätestens nach Erstvorstellung bei allen Frauen der Verdacht auf eine fetale Trisomie 21 bestand. Es gab also keinen Fall, bei dem nicht schon pränatal der Verdacht einer Trisomie 21 bestand, ob anamnestischen oder sonographischen Gründen.

## 4.2 Mütterliche Charakteristiken

	<b>Median und Standardabweichung</b>
<b>Mütterliches Alter in Jahren, Median (SD), 95 % CI</b>	35,2 ± 6,2 (34,1–36,4)
<b>Gravidität, Median (SD), 95 % CI</b>	2,59 ± 1,62 (2,29–2,89)
<b>Parität, Median (SD), 95 % CI</b>	0,93 ± 1,15 (0,713–1,15)
<b>Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose (SD), 95 % CI</b>	18,6 ± 5,31 (17,5–19,6)
<b>Fortsetzung der Schwangerschaft; % (n)</b>	32,14 (36)
<b>Beendigung der Schwangerschaft; % (n)</b>	67,86 (76)

Tabelle 1 - Hauptcharakteristiken der Patientinnen. (SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall)

76 Patientinnen (67,86 %) wählten eine vorzeitige Beendigung, 36 (32,14 %) hingegen entschieden sich für eine Fortsetzung der Schwangerschaft. Daraus resultierten 32 (28,57 %) Lebendgeborene, während es in vier (3,57 %) Fällen zu einem intrauterinen Fruchttod kam. Im Durchschnitt wurden - mit steigender Tendenz - jährlich 19 Schwangere mit der Diagnose Trisomie 21 an die Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum überwiesen.

Eine pränatale Karyotypisierung fand bei 100 % (76/76) der Patientinnen statt, die folglich eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung durchführen ließen. Das genaue Datum der Untersuchung war in drei Fällen nicht verfügbar. Von den Frauen, die sich für eine Fortsetzung der Schwangerschaft entschieden, nahmen 69,4 % (25/36) eine invasive pränatale Diagnostik in Anspruch. In beiden Gruppen waren kardiale Auffälligkeiten die häufigsten sonographischen

Merkmale. Bei Frauen, die die Schwangerschaft trotz pränatal invasiver Diagnose fortsetzten, kamen kardiale Auffälligkeiten jedoch häufiger vor (76,00 %; 19/25) als bei jenen, die die Schwangerschaft vorzeitig beendeten (48,68 %; 37/76).

### **4.3 Vergleich zwischen Fortsetzung und Beendigung**

Bei Betrachtung der Daten und Ergebnisse aus dem Blickwinkel der elterlichen Entscheidung für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft ergeben sich folgende Erkenntnisse:

Die Patientinnengruppen wurden für die weitere Analyse nach ihrer Entscheidung zur Beendigung oder Fortsetzung der Schwangerschaft stratifiziert. Aus der mütterlichen Anamnese bezüglich spontaner Frühaborte und früher (< 22. SSW) oder später (> 22. SSW) Schwangerschaftsabbrüche ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Es ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich mütterlichem Alter, Gravidität und Parität. Bezüglich des Gestationsalters fand sich jedoch ein signifikantes Ergebnis. Frauen, die die Schwangerschaft frühzeitig beenden ließen, waren in einem jüngeren Gestationsalter zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik und Karyotypisierung (18,4 SSW) als jene, die die Schwangerschaft fortsetzten (20,4 SSW) (siehe Tabelle 2).

	<b>Fortsetzung (n=36)</b>	<b>Beendigung (n=76)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mütterliches Alter, Jahre, Mittelwert ± SD</b>	34,6 ± 1,09	35,6 ± 0,69	0,4272
<b>Gravidität, Mittelwert ± SD</b>	2,94 ± 2,00	2,42 ± 1,40	0,1118
<b>Parität, Mittelwert ± SEM</b>	1,14 ± 1,38	0,842 ± 1,03	0,2063
<b>Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose, (n)</b>	20,4 ± 6,7 (23)	18,4 ± 4,69 (73)	0,0563
<b>Frühabort in der Anamnese; % (n)</b>	41,67 (15)	27,63 (21)	0,1375
<b>Schwangerschaftsabbruch in der Anamnese; % (n)</b>	13,89 (5)	14,47 (11)	0,6974
<b>Früher Abbruch in der Anamnese; % (n)</b>	11,11 (4)	9,21 (7)	0,9342
<b>Später Abbruch in der Anamnese; % (n)</b>	2,78 (1)	5,26 (4)	0,5520
<b>Sonographische Auffälligkeiten % (n)</b>	97,22 (35)	94,74 (72)	0,7554
<b>Strukturelle Fehlbildungen % (n)</b>	61,11% (22)	47,37 (36)	0,2251

<b>Sonographische Softmarker % (n)</b>	69,44 (25)	86,84 (66)	0,0320*
--	------------	------------	---------

Tabelle 2 - Vergleich der Schwangerschaften mit Down-Syndrom bezüglich Fortsetzung und Beendigung. (n = Anzahl, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler); \*p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Sonographische Auffälligkeiten waren in der Beendigungsgruppe (94,74 %) und in der Fortsetzungsgruppe (97,22 %) ähnlich häufig. Bei genauerer Betrachtung der strukturellen Fehlbildungen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten bei beiden Gruppen festzustellen. Sonographische Softmarker hingegen traten signifikant häufiger bei beendeten Schwangerschaften auf (Fortsetzungsgruppe, 69,44 %; Beendigungsgruppe, 86,84 %;  $p < 0,05$ ). Abbildung 11 zeigt das Verteilungsmuster der sonographischen Anomalien im Vergleich zwischen beiden Gruppen.

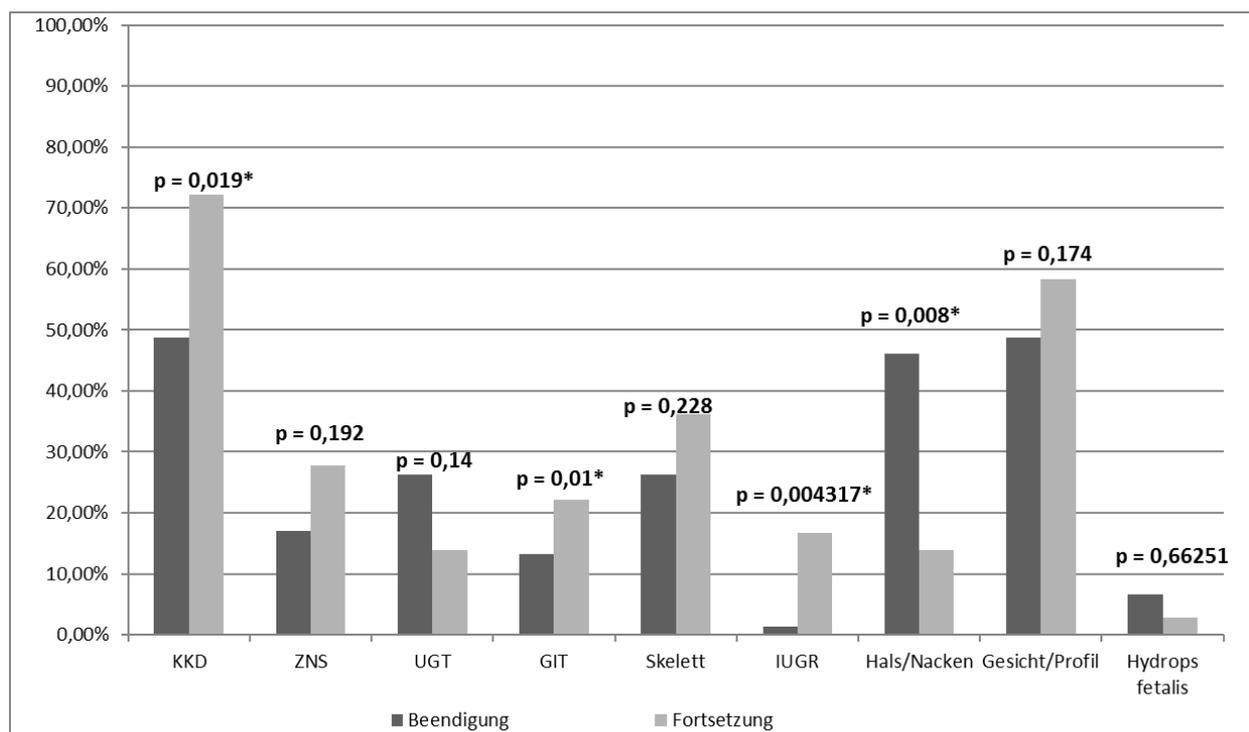


Abbildung 11 - Verteilungsmuster der sonographisch gesehenen Fehlbildungen, Softmarker und IUGRs zwischen Beendigung und Fortsetzung. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöchernen Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und im Profil, Hydrops fetalis; \*p-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet.

Alle Feten, die zum Zeitpunkt der Überweisung keine Diagnose hatten, zeigten jedoch bereits sonographische Auffälligkeiten. Signifikante Unterschiede in Fortsetzungs- und Beendigungsgruppe zeigten sich bei Feten mit kardialen Defekten, gastrointestinalen Auffälligkeiten und bei Feten mit IUGR (siehe Abbildung 11).

#### 4.4 Beeinflussende Faktoren für die Entscheidung über Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft

Die jährliche Beendigungsrate von Schwangerschaften mit Down-Syndrom variierte im Verlauf der Studie zwischen 42 % und 91 % (siehe Abbildung 13). Mehrere Vergleiche mittels Varianzanalyse (ANOVA) erbrachten keine signifikanten Resultate bezüglich möglicher beeinflussender Faktoren ( $p = 0,4728$ ). Untersucht wurde beispielsweise auch das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Beendigung, das sich im Verlauf der Studie nicht signifikant änderte ( $p = 0,6643$ ). Es lag zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsabbruchs bei durchschnittlich 20,37 ( $\pm 4,68$ ) SSW.

Der Anteil der späten Abbrüche ( $\geq 22$ . SSW) bewegte sich zwischen 26,6 % und 57,1 %. Es ließ sich jedoch keine grundlegende Veränderung im allgemeinen Trend feststellen (siehe Abbildung 12 und 13).

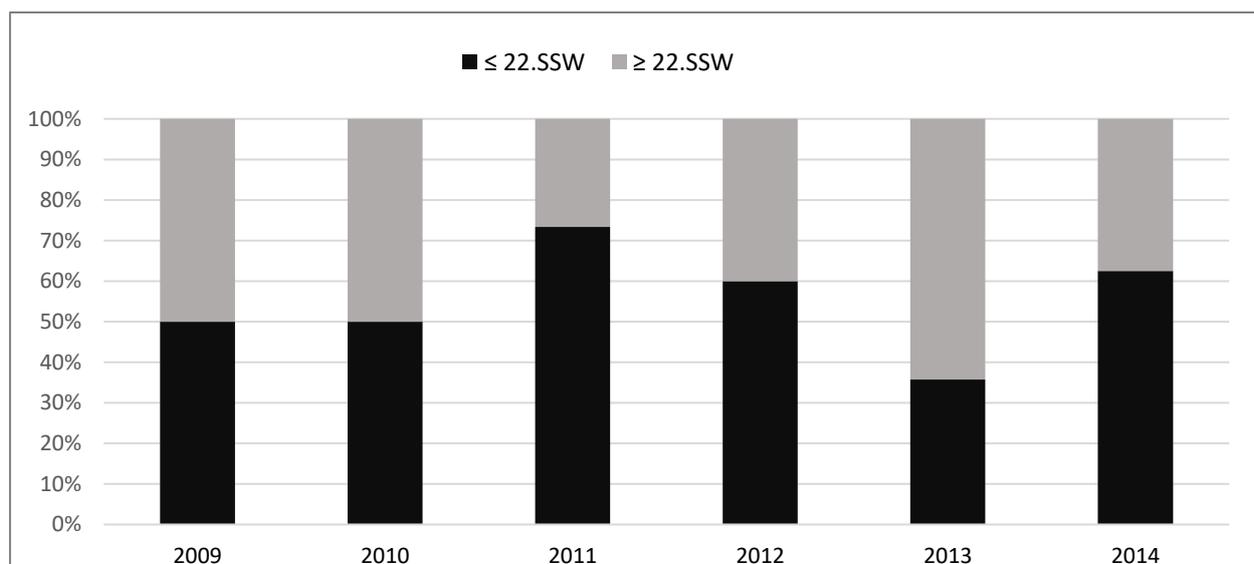


Abbildung 12 - Anteil der späten ( $\geq 22$ . SSW) und frühen ( $\leq 22$ . SSW) Schwangerschaftsabbrüche im Laufe der sechsjährigen Studie. x-Achse: Jahre 2009 bis 2014, y-Achse: prozentualer Anteil.

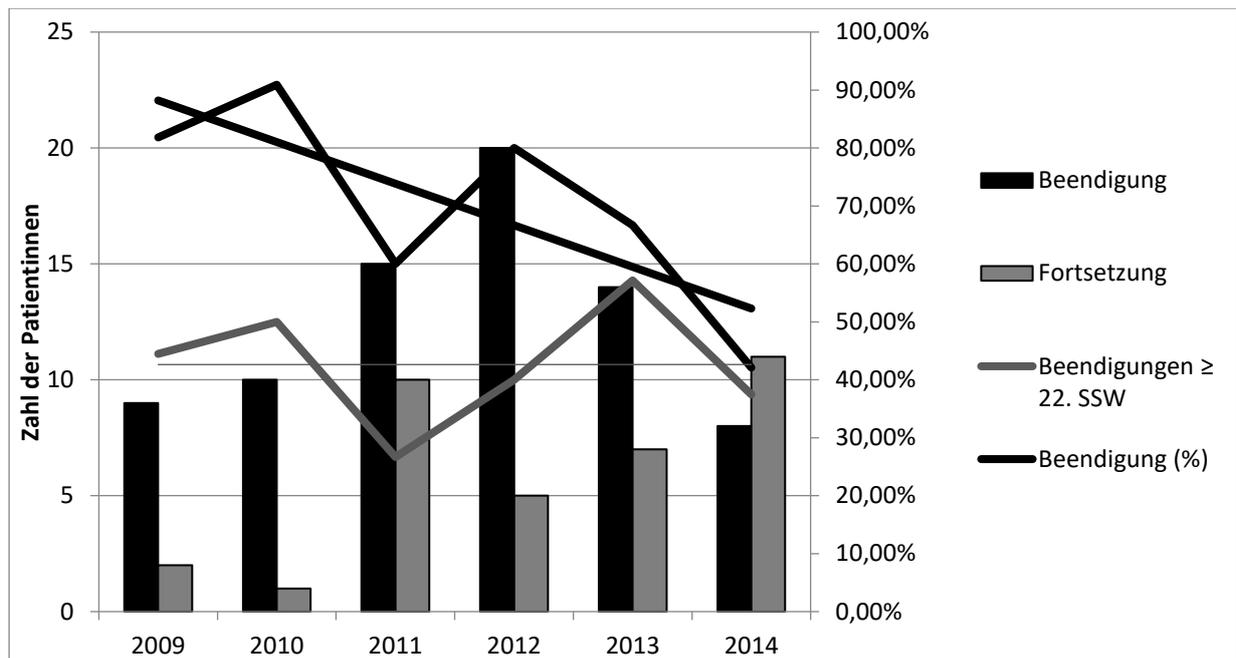


Abbildung 13 - Zugewiesene Trisomie 21-Fälle der Fortsetzungs- und Beendigungsgruppe (Balken). Die Beendigungsrate zeigt einen fallenden Trend („Beendigung (%)“), während der prozentuelle Anteil später Schwangerschaftsabbrüche weitgehend unverändert bleibt („Beendigungen ≥ 22. SSW“). x-Achse: Jahre 2009 bis 2014, y-Achse links: Zahl der Patientinnen, y-Achse rechts: prozentualer Anteil der Fälle.

Nach Stratifizierung auf das mütterliche Alter auf drei Gruppen (unter 35 Jahre, zwischen 35 und 40 Jahre und über 40 Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose ließ sich ein Unterschied im Gestationsalter feststellen. Jüngere Patientinnen, also Patientinnen unter 35 Jahren, bekamen die Diagnose im Durchschnitt später ( $19,9 \text{ SSW} \pm 4,41$ ) - wenn auch nicht signifikant später - als Patientinnen der höheren Altersgruppen ( $17,6 \text{ SSW} \pm 4,25$ ; 35 bis 40 Jahre und  $18,2 \text{ SSW} \pm 4,18$ ;  $\geq 41$  Jahre) (siehe Tabelle 4).

	<b>MA &lt; 35 Jahre (n=40)</b>	<b>MA 35–40 Jahre (n=51)</b>	<b>MA ≥ 41 Jahre (n=21)</b>	<b>p Wert</b>
<b>Mütterliches Alter (Jahre)</b>	28,1 ± 4,41	38,1 ± 1,52	41,8 ± 0,83	< 0,0001*
<b>GA zum Zeitpunkt der Diagnose (SSW)</b>	19,9 ± 6,73 (n=34)	17,6 ± 4,25 (n=45)	18,2 ± 4,18 (n=17)	0,1526
<b>GA zum Zeitpunkt der Beendigung (SSW)</b>	20,6 ± 5,51	19,8 ± 4,29	21,1 ± 4,01	0,6405
<b>Zeit zwischen Diagnose und Beendigung (Wochen)</b>	1,99 ± 1,15	1,99 ± 1,43	2,01 ± 1,21	0,9986

Tabelle 3 - Vergleich der Schwangerschaften mit Down-Syndrom bezüglich des Gestationsalters. Die Werte sind in Median ± Standardabweichung angegeben. (n = Anzahl, MA = mütterliches Alter, GA = Gestationsalter); \*p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Die Anzahl der vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen lag bei Frauen unter 35 Jahren bei 67,50 % (27/40), bei Frauen zwischen 35 und 40 Jahren bei 64,70 % (33/51) und bei Frauen über 41 Jahren bei 76,19 % (16/21). Bezüglich der Zeitspanne zwischen Diagnose und Beendigung lagen in 97,37 % (74/76) der Fälle genaue Daten vor. Es ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied im Abstand des Gestationsalters bei Diagnose von dem bei Abbruch der Schwangerschaft zeigen.

Die Mehrheit der Frauen stimmte nach Beendigung der Schwangerschaft einer pathologischen Untersuchung des Feten nicht zu. Zählt man die Zahl der Fälle des intrauterinen Fruchttodes und die Zahl der vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen zusammen, stellt man fest, dass lediglich für 17 der 80 nicht lebendgeborenen Feten (21,25 %) pathologische Befunde zur Verfügung

standen. Die dadurch am häufigsten bestätigten Befunde waren jene über kardiale Fehlbildungen, Sandalenlücken oder Vierfingerfurchen sowie Gesichts- und Profilanomalien.

#### 4.5 Sonographische Charakteristiken

Alle Feten zeigten bei Erstvorstellung mindestens einen Softmarker oder eine strukturelle Fehlbildung. Existierten Befunde von externen Untersuchern, konnten sie intern bestätigt werden. Zählt man jede gesehene Anomalie einzeln, werden insgesamt 323 Anomalien gesehen. 86 davon waren strukturelle Fehlbildungen und 237 waren Softmarker. Nach Stratifizierung auf das Gestationsalter ab 17+0 SSW waren es insgesamt 220 Anomalien, davon 71 sonographisch gesichtete strukturelle Fehlbildungen und 149 Softmarker.

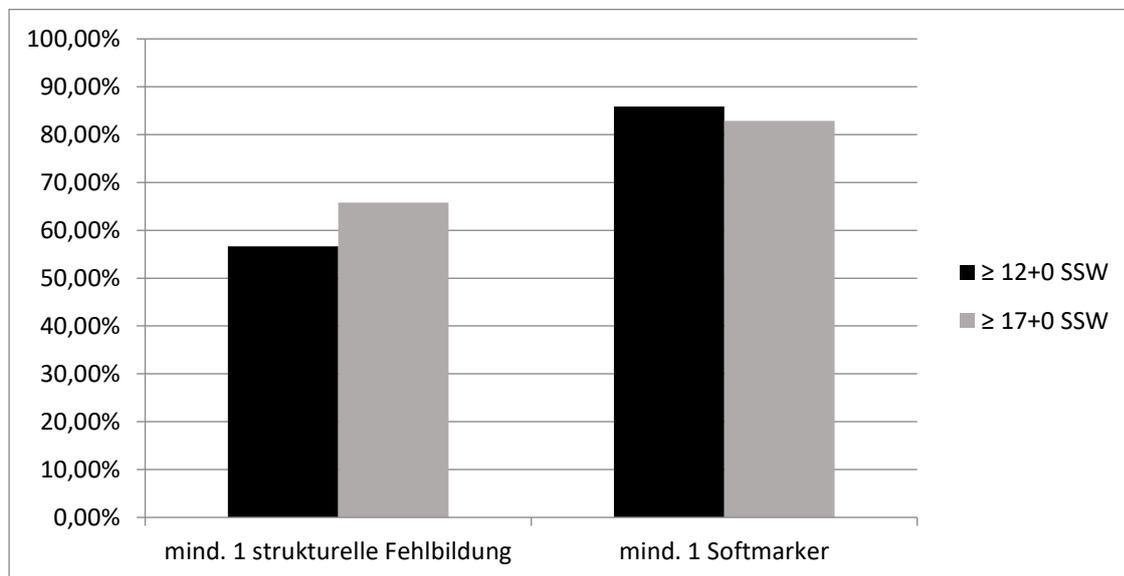


Abbildung 14 - prozentualer Anteil der Feten mit mindestens einer strukturellen Fehlbildung oder einem Softmarker

Die Anomalien wurden nach Anatomie und Organsystem eingeteilt. Die gewählten Kategorien waren:

- kardiale Anomalien,
- Anomalien des zentralen Nervensystems,
- der Urogenitaltrakt,
- der Gastrointestinaltrakt,
- knöcherne Anomalien (außer Gesicht),

- Anomalien im Hals- und Nackenbereich,
- Anomalien im Gesicht und im Profil,
- weitere Flüssigkeitsansammlungen wie Hydrops fetalis oder fetaler Aszites
- intrauterine Wachstumsretardierungen (IUGR),
- pathologische fetale Dopplerwerte.

Bei Betrachtung der einzelnen Bereiche wird erkennbar, welche am häufigsten sonographische Softmarker oder Fehlbildungen aufwiesen. Eine Kombination von Anomalien in zwei verschiedenen Bereichen trat bei 27 Feten (23,89 %) auf. Davon waren bei fünf Feten (4,42 %) im Verlauf der Schwangerschaft Anomalien im Hals- und Nackenbereich sowie Auffälligkeiten des fetalen Gesichts und Profils zu sehen. Eine Kombination aus drei verschiedenen Markern lag bei 30 Feten (26,55 %) vor. Kardiale, faziale und urogenitale oder kardiale, faziale und skelettale Marker traten bei jeweils vier Feten (jeweils 3,54 %) als häufigste Kombinationen auf. Bei 18 Feten (15,93 %) konnten Anomalien in vier Bereichen gesehen werden. Kardiale, faziale, skelettale Marker und Marker des ZNS waren bei insgesamt vier Feten (3,54 %) zu sehen. Sechs Feten (5,31 %) wiesen sogar in fünf unterschiedlichen Bereichen Anomalien auf. Am häufigsten traten kardiale Auffälligkeiten isoliert – also alleinstehend – auf. Bei zehn Feten (8,85 %) war dies der Fall.

Bei weiteren Analysen fielen 39,82 % (46/113) der Feten auf, die ausschließlich Softmarker aufzeigten. Von 14 isoliert auftretenden Softmarkern traten mit 20,00 % (9/45) nuchale Softmarker am häufigsten auf. Bei 33,33 % (15/45) der Feten traten zwei sonographische Softmarker kombiniert auf. Auch in dieser Auswertung wurden am häufigsten nuchale und faziale Softmarker gesehen (33,33 %; 5/15). Nach Stratifizierung nach Gestationsalter bei Erstvorstellung wiesen 30,26 % (23/76) der Feten über der 17. SSW ausschließlich Softmarker auf. Von fünf isoliert auftretenden Softmarkern waren jene, die das fetale Gesicht und Profil betrafen, am häufigsten vertreten (40,00 %; 2/5). Die maximale Anzahl bei diesen Feten beschränkte sich auf vier Softmarker, bei denen in allen Fällen das fetale Profil, skelettale Strukturen und Strukturen des ZNS betroffen waren. Bei zwei der sechs lebendgeborenen Kinder, die pränatal sonographisch lediglich Softmarker vorwiesen, wurde erst postnatal ein kongenitaler Herzfehler, ein atrioventrikulärer Septumdefekt, nachgewiesen.

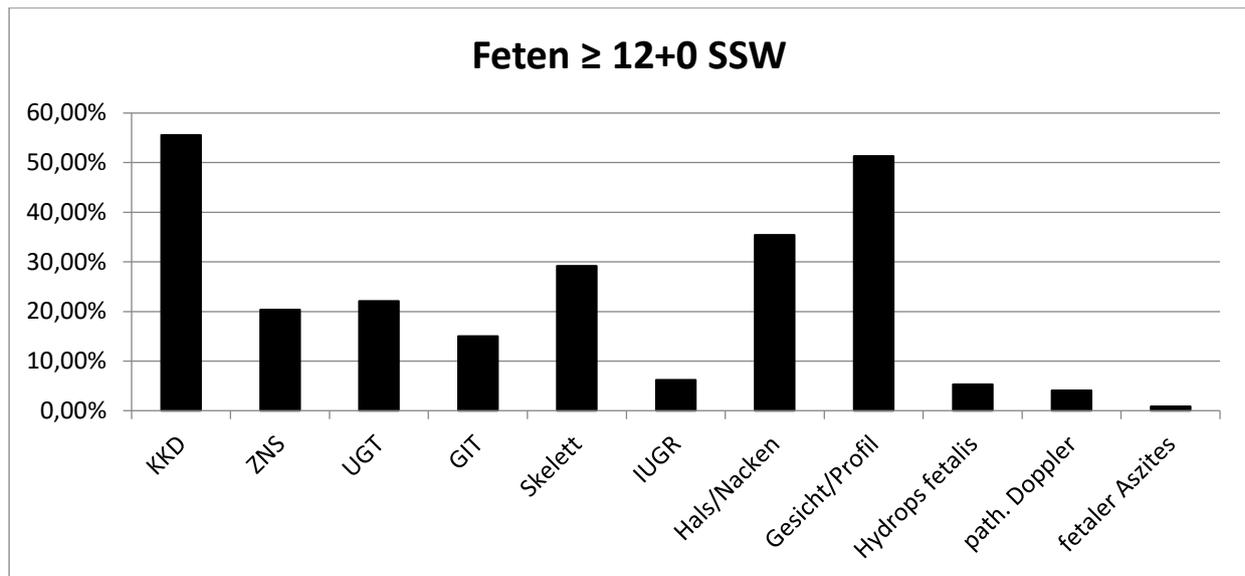


Abbildung 15 - beschreibt die Verteilung der jeweils betroffenen Organsysteme oder Körperteile der 113 Feten. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Ob strukturelle Fehlbildung oder Softmarker: Bei 28,32 % (32/113) der Feten traten kardiale und faziale Marker kombiniert auf. Die Kombination aus kardialen und fazialen Markern stellte somit die häufigste Kombination dar. Betrachtet man diese separat, stellt man fest, dass es im kardialen Bereich die strukturellen Fehlbildungen und im fazialen Bereich die Softmarker sind, die den größten Anteil ausmachen.

Auf Feten über 17+0 SSW bezogen bleibt die Kombination aus kardialen und fazialen Anomalien mit 31,58 % (24/76) die häufigste. Auf Softmarker und Fehlbildungen aufgeteilt, treten im kardialen Bereich die meisten Fehlbildungen (39/76; 51,32 %) und im fazialen Bereich die meisten Softmarker auf (39/76; 51,32 %).

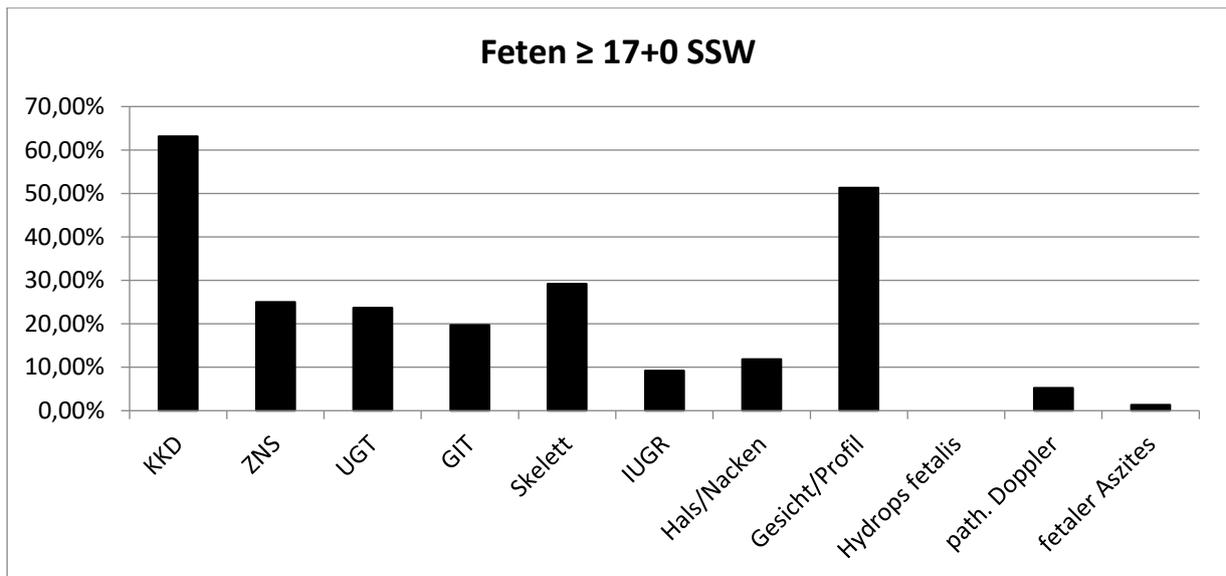


Abbildung 16 - Verteilung der jeweils betroffenen Organsysteme oder Körperteile der 76 Feten über 17+0 SSW. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Der Anteil der Softmarker verhält sich mit steigendem Gestationsalter je nach Organsystem unterschiedlich. Betrachtet man die Häufigkeit verschiedener Softmarker in Bezug auf die Gesamtanzahl der Feten und die Feten über der 17. SSW, fällt auf, dass der prozentuale Anteil speziell in sieben der elf kategorisierten Bereiche ansteigt. In diesen sieben Organsystemen wurden nach der 17. SSW demnach bei prozentual mehr Feten sonographische Softmarker gesehen als bei Betrachtung aller SSW zusammen (siehe Abb. 17).

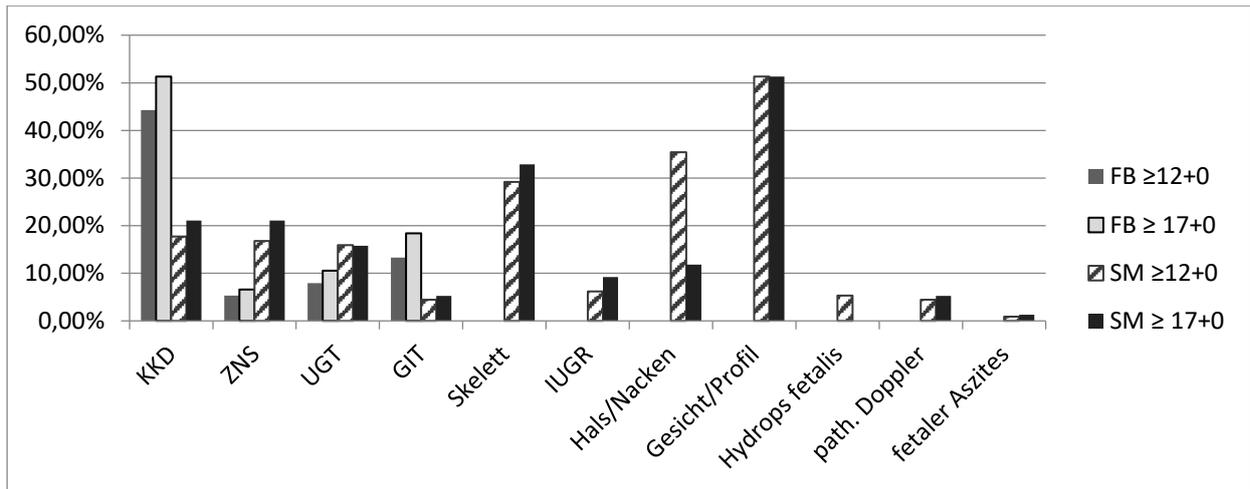


Abbildung 17 - separates Verteilungsmuster der Fehlbildungen (FB) und Softmarker (SM) auf die jeweiligen Organsysteme und Körperteile; getrennt nach Gestationsalter. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT – Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Der Anteil der fazialen Marker blieb im Vergleich zur Gesamtheit nahezu gleich hoch. Verschiedene Softmarker in einer Kategorie können bei ein- und demselben Feten gesehen werden. Zählt man nun jeden Softmarker einzeln, zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster wie in Abbildung 17. Hierbei wird unter anderem deutlich, dass der Anteil der fazialen Softmarker in Bezug auf die Gesamtanzahl der sonographischen Softmarker bei Feten mit höherem Gestationsalter ansteigt (siehe Abb. 18).

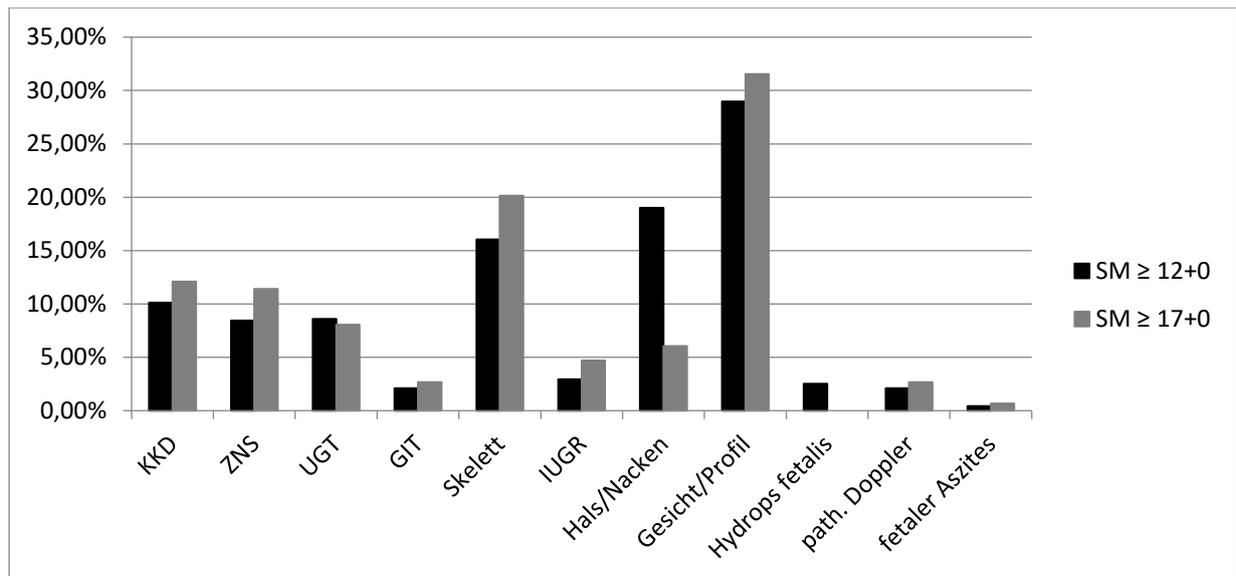


Abbildung 18 - Verteilungsmuster einzelner Softmarker (SM) nach Stratifizierung auf das Gestationsalter. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöchernen Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Um einen genauen Überblick über die Aufteilung der einzelnen Anomalien zu erhalten, dient die Auflistung aller Befunde (siehe Tabelle 5). Hierbei fällt auf, dass Softmarker und Fehlbildungen nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Organsysteme aufgeteilt sind. Das Herz betreffend wurden die meisten Fehlbildungen, beispielsweise atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD), Ventrikelseptumdefekt oder Hypoplasien des linken Ventrikels, diagnostiziert. Dies bestätigen vorangegangene Studien zu kongenitalen Herzfehlern in Assoziation mit Down-Syndrom. Der atrioventrikuläre Septumdefekt trat nicht nur am häufigsten auf, es bestätigte sich ebenfalls die unterschiedliche Geschlechterverteilung mit doppelt so viel weiblichen wie männlichen Feten (62).

Als kardialer Softmarker scheint hierbei aber vor allem das Golfballphänomen, auch *white spots* genannt, erwähnenswert. *White spots* werden als intrakardiale echogene Foci im Bereich der Papillarmuskulatur in den Ventrikeln beschrieben. Ihre Echogenität ähnelt der Echogenität knöcherner Strukturen. Ist dieser Softmarker darstellbar, sollte ein detailliertes sonographisches Screening folgen, da er das Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms erhöht. Das alleinige Auftreten bei Frauen unter 35 Jahren wird als zufällig hingenommen und zieht keine invasive

Konsequenz nach sich. Dies war in unserem Patientinnenkollektiv bei keiner Frau unter 35 Jahren der Fall. Erst in Kombination mit einem anderen sonographischen Marker oder Softmarker ist eine chromosomale Abklärung indiziert (39).

Die meisten Softmarker wurden im fetalen Gesicht und Profil gesehen. Das sogenannte pränasale Ödem hat im zweiten Trimenon eine besondere Bedeutung, da es erst ab diesem Zeitpunkt in der Schwangerschaft gut erkennbar ist. Seine hohe Detektionsrate für Down-Syndrom gilt als erwiesen (42). In dieser Studie konnte bei 10,62 % (12/113) der Feten ein verbreiteter Abstand zwischen dem Os frontale am Übergang zum Os nasale und dem äußeren Hautrand gemessen werden. 83,33 % (10/12) der Messungen des pränasalen Ödems fanden nach 17+0 SSW statt.

<b>75 Patientinnen ≥ 17+0 SSW</b>	<b>76 Feten</b>			
	<b>Fehlbildungen</b>		<b>Softmarker</b>	
<b>Kongenitale kardiale Defekte (KKD)</b>	39 Feten (51,31 %)		16 Feten (21,05 %)	
	Atrioventrikulärer Septumdefekt	30 (76,92 %)	White spots	9 (56,25 %)
	Ventrikelseptumdefekt	6 (15,38 %)	aberrante arteria subclavia dextra (ARSA)	2 (12,50 %)
	Linksventrikuläre Hypoplasie	4 (10,26 %)	lineare Insertion der Atrioventrikularklappen	6 (37,5 %)
	Aortenisthmusstenose	2 (5,13 %)	Perikarderguss	1 (6,25 %)
	Fallot-Tetralogie	1 (2,56 %)		
<b>Zentrales Nervensystem (ZNS)</b>	6 Feten (7,89 %)		16 Feten (21,05 %)	
	Mikrozephalus	1 (16,67 %)	Ventrikulomegalie, Ventrikelerweiterung	4 (25,00 %)
	Hydrozephalus	2 (33,33 %)	choroidale Plexuszyste	3 (18,75 %)

	hypoplastisches Cerebellum	1 (16,67 %)	Brachyzephalus	10 (62,50 %)
	Wurmagenese	1 (16,67 %)		
<b>Urogenitaltrakt (UGT)</b>	8 Feten (11,84 %)		12 Feten (15,79 %)	
	Hydronephrose	6 (75,00 %)	Pyelektasie / NBKS-Erweiterung	12 (100,00 %)
	Megavesica	1 (11,11 %)		
	Hypospadie	1 (11,11 %)		
<b>Gastrointestinaltrakt (GIT)</b>	14 Feten (18,42 %)		4 Feten (5,26 %)	
	V.a. Duodenalatresie/stenose (Double-Bubble)	7 (50,00 %)	hyperechogener Darm	2 (50,00 %)
	Hepatomegalie	3 (21,43 %)	Echogener Fokus in Leber (Kalkbeläge)	2 (50,00 %)
	V.a. Ösophagusatresie (Magen leer, pouch sign)	3 (21,43 %)		
	Splenomegalie	1 (7,14 %)		
	V.a. Milzzyste	1 (7,14 %)		
<b>Skelett</b>			25 Feten (32,89 %)	
			kurze Röhrenknochen (+Brachydaktylie)	13 (52,00 %)
			Sandalenlücke	5 (20,00 %)
			kleine, fehlende Kleinfingermittelphalanx	6 (24,00 %)
			11 Rippen (unilateral+bilateral)	5 (20,00 %)
			Klumpfuß	1 (4,00 %)

<b>Hals/Nacken</b>		9 Feten (11,84 %)	
		Erhöhtes Nackenödem, Hygroma colli, (bi)laterale Halszysten	9 (100,00 %)
<b>Gesicht / Profil</b>		39 Feten (51,32 %)	
		Hypoplasie	20 (51,28 %)
		pränasales, frontonasales, präfrontales Ödem	10 (25,64 %)
		flaches Profil	8 (20,51 %)
		nicht darstellbar	3 (7,69 %)
		Aplasie, Agenesie	6 (15,38 %)
<b>Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)</b>		7 Feten (9,21 %)	
<b>Pathologischer fetaler Doppler</b>		4 Feten (5,26 %)	
<b>Fetaler Aszites</b>		1 Fet (1,32 %)	

Tabelle 4 - Auflistung der festgestellten Anomalien bei den Patientinnen ab 17+0 SSW.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patientendaten und Untersuchungsbefunde von Schwangeren mit Verdacht oder gesicherter Diagnose eines fetalen Down-Syndroms der Pränatalen Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, systematisch analysiert. Die Daten wurden über einen Zeitraum von sechs Jahren retrospektiv ausgewertet. Die Analysen konzentrierten sich auf die mütterliche Anamnese (Alter, Parität, Gravidität etc.) und auf Befunde aus vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchungen sowie auf pränatal erstellte Diagnosen und sowohl auf pathologische als auch klinische postnatale Befunde. Die Häufigkeit sonographischer Softmarker und Fehlbildungen wurde im Hinblick auf eine mögliche Assoziation mit der Entscheidungsfindung betroffener Eltern analysiert.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, ein größeres Patientinnenkollektiv an einem DEGUM-Stufe-III-Zentrum bezüglich der pränatalen Prävalenzen der sonographisch gesehenen Auffälligkeiten zu untersuchen. Aus insgesamt ungefähr 45 000 pränatalen Untersuchungen während des festgelegten Zeitraumes wurden 116 Patientinnen mit Verdacht oder pränataler Diagnose Down-Syndrom in die Studie eingeschlossen, von denen vier Frauen wegen mangelnder Wiedervorstellung wieder ausgeschlossen wurden. In allen Fällen bestätigte sich die Verdachtsdiagnose spätestens postnatal. Durchschnittlich wurden zwischen 2009 und 2014 jährlich 19 Patientinnen mit ungeborenen Kindern mit Trisomie 21 an die Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum überwiesen.

Eine Aufteilung des Studienzeitraums in den Zeitraum vor und nach Verfügbarkeit des NIPT (jeweils drei Jahre) hatte keinen Einfluss auf die Rate der späten Schwangerschaftsabbrüche. Von 2009 bis 2011 waren die beendeten Schwangerschaften in einem Gestationsalter von 20,0 SSW +/- 0,782 vs. 21,1 SSW +/- 0,776 ( $p = 0,329$ ) von 2012 bis 2014. Somit zeigten sich keine signifikant früheren Schwangerschaftsbeendigungen, seitdem die Möglichkeit besteht, schon in der Frühschwangerschaft eine annähernd genaue Aussage über das Vorliegen einer fetalen Trisomie 21 mittels eines mütterlichen Bluttests zu erhalten. Von den 112 Patientinnen nahm nur

eine den NIPT in Anspruch. Da die Kosten der Untersuchung zurzeit noch selbst getragen werden müssen und diese seinerzeit bei 700 bis 1 000 € lagen, war dies für viele Frauen noch keine leistbare Option der frühen Testung.

Trisomie 21 ist die häufigste numerische Chromosomenaberration. Sie ist die häufigste pränatal diagnostizierte Anomalie und kann mit zahlreichen Malformationen und gesundheitlichen Einschränkungen variierenden Schweregrades einhergehen. Neben einer eingeschränkten mentalen Entwicklung unterschiedlichen Grades treten bei der Hälfte der betroffenen Kinder kongenitale Herzfehler und Hörschwächen auf. Auch im Laufe des Lebens haben sie ein erhöhtes Risiko, an Leukämie und besonders früh an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken. Der Fokus der pränatalen Diagnostik liegt - aufgrund des frühzeitigen Ausschlusses von Anomalien - auf einer möglichen Reduktion der familiären und sozialen Anforderungen und Schwierigkeiten, die mit der Diagnose einer körperlichen und/oder geistigen Einschränkung des ungeborenen Kindes einhergehen können. (63).

Das mütterliche Alter war in den 1960er-Jahren als erster und einziger Risikofaktor, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen, bekannt. Mit steigendem Alter steigt auch das Risiko für diese numerische Chromosomenanomalie. Verschiedene Theorien versuchen seit jeher, diesen Zusammenhang zu erklären. Mögliche Erklärungsversuche reichten von einem angenommenen Qualitätsverlust der Eizellen als Teil des natürlichen Alterungsprozesses bis hin zu einer verkürzten Telomerlänge bei betroffenen Frauen. Diese Theorien flossen in die Mutmaßungen bezüglich des Ursprungs einer durch Non-disjunction entstandenen Trisomie 21 ein (10).

Dem Deutschen Statistischen Bundesamt zufolge steigt in Deutschland das durchschnittliche Alter von Frauen, die zum ersten Mal gebären, stetig an. Bis 2009 waren Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes durchschnittlich 28,8 Jahre alt. Bis 2014 stieg dieses Durchschnittsalter bereits auf 29,5 Jahre. Betreffen diese Werte nur die Erstgebärenden, zeigen sich bei Betrachtung aller Schwangerschaften hingegen deutliche Veränderungen des mütterlichen Alters. Bei der zweiten Geburt haben die Frauen also das 29,5. Lebensjahr überschritten und – unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften – ist jede vierte Schwangere heutzutage über 35 Jahre alt (2).

Für die stetige Zunahme des Durchschnittsalters gibt es verschiedene Gründe. Die demografische Entwicklung und die gesellschaftlichen Veränderungen und Anforderungen an Frauen tragen dazu bei. Die Realisierung des Kinderwunsches wird zeitlich nach hinten verschoben, wobei die fruchtbaren Jahre, die zur Fortpflanzung genutzt werden können, weniger werden. Durchschnittlich hat eine Mutter in Deutschland weniger als 2,0 Kinder. Der zeitliche Aspekt der Realisierung des Kinderwunsches ist von einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Faktoren abhängig. Oftmals entscheidet sich eine Frau nicht bewusst dazu, erst später Kinder zu bekommen. Vielmehr müssen finanzielle Stabilität, der richtige Partner, Gesundheit und Fruchtbarkeit gleichzeitig gegeben sein, damit sich eine Frau aktiv mit ihrem Kinderwunsch auseinandersetzt. Dabei spielt ein mit einem erhöhten Alter assoziiertes Risiko einer chromosomalen Aberration keine Rolle bei ihrer Entscheidung, da es oftmals auch an Informationen darüber mangelt (4, 64).

Die Detektionsrate von Down-Syndrom ist seit Anfang der 1990er-Jahren weiter gestiegen. Dazu trägt nicht nur das vermehrte Vorkommen der Chromosomenanomalie durch das erhöhte mütterliche Alter, sondern auch die verbesserte Qualität der pränatalen Untersuchungen bei. Die Lebendgeburtenrate von Kindern mit Trisomie 21 ist hingegen eher unverändert geblieben. Dies lässt auf ein Gleichgewicht zwischen steigender pränataler Detektionsrate und steigender Abbruchrate ungeachtet der SSW schließen (65).

Eine pränatale Diagnose ist nur mithilfe invasiver Methoden möglich. Die Indikation dafür stellen positive Screeningtests, die auch unter Miteinbeziehen des individuellen Hintergrundrisikos den jeweiligen Cut-off-Wert überschreiten. Dieser Wert gibt das individuelle Risiko einer Frau, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen, an. Das mütterliche Alter wird in allen diesen Risikoberechnungen berücksichtigt und mit den jeweiligen Parametern kombiniert. Hierzu sei der Combined Test des Ersttrimesterscreenings, bestehend aus fetaler Nackentransparenzmessung, mütterlichem Alter und mütterlichen serumbiochemischen Markern, erwähnt. Während des zweiten Trimenons wird das Alter der Schwangeren mit weiteren Hormonwerten aus dem mütterlichen Blut kombiniert berechnet.

Eine andere Möglichkeit eines pränatalen nicht-invasiven Screeningtests ist das Zwei-Schritt kombinierte Screening (*2-step integrated screening*), bestehend aus Ersttrimester- und

Zweittrimesterscreening mit oder ohne fetale Nackentransparenzmessung. Erwähnt seien hierbei der Integral-Test (*integrated prenatal screening*), bestehend aus dem Combined Test und dem Triple Test, und der Serum-Integral-Test (*serum integrated screening*), der ähnlich wie der Integral-Test, aber ohne Nackentransparenzmessung funktioniert.

Darüber hinaus gibt es beispielsweise noch andere Möglichkeiten, die Ergebnisse aus dem ersten und dem Zweittrimesterscreening miteinander zu kombinieren: der Sequential-Test (*sequential screening*) wird allen Frauen angeboten, die kein auffälliges Ersttrimesterscreening hatten. Dabei werden mütterliche Blutwerte mit den Werten aus dem vorangegangenen Trimenon kombiniert betrachtet. Der Kontingent-Test (*contingent screening*) konzentriert sich insbesondere auf Frauen, die kein eindeutig unauffälliges Ersttrimesterscreening hatten. Bei ihnen wird im zweiten Trimenon - ebenfalls unter Berücksichtigung der Werte aus dem ersten Trimenon - noch einmal die mütterliche Serumbiochemie untersucht.

Alternativ dazu gibt es seit ein paar Jahren die Möglichkeit, fetale DNA im mütterlichen Blutplasma zu untersuchen. Die Sequenzanalyse zellfreier, fetaler DNA (cff-DNA) konzentriert sich aktuell auf die Detektion autosomaler Chromosomenaberrationen. Hohe Kosten, fehlende Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und eine nicht flächendeckende Verfügbarkeit haben den nicht-invasiven pränatalen Test (NIPT) bisher aus der Routinediagnostik ausgeschlossen. Eine Spezifität und Sensitivität von nahezu 100% sind jedoch vielversprechende Eigenschaften, die eine Einführung als routinemäßigen Test durchaus ansprechend erscheinen lassen. Insbesondere für Frauen mit erhöhtem Risiko aus vorangegangenen Screenings ist dieser Test eine Möglichkeit, nahezu alle Trisomien 21 zu erkennen (66, 67).

Das Ziel der pränatalen nicht-invasiven Screeningmethoden ist eine möglichst genaue Indikationsstellung für invasive Verfahren zum Ausschluss oder zur Sicherung einer Verdachtsdiagnose. Insbesondere Frauen, die allein aufgrund ihres Alters bereits ein erhöhtes Risiko aufweisen, kommt dies zugute und sollte in einer Reduktion invasiver Eingriffe bei gesunden Schwangerschaften resultieren. Gleichzeitig liegt der Fokus auf der Vermeidung eingriffsbedingter Komplikationen - im schlimmsten Fall dem Verlust der intakten Schwangerschaft (68). An dieser Stelle muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass beim NIPT

plazentare DNS untersucht wird. Eine fetoplazentare Diskrepanz könnte das Ergebnis also falsch positiv oder falsch negativ erscheinen lassen. Eine fetoplazentare Diskrepanz beschreibt das Vorliegen unterschiedlich betroffener Gewebetypen. Je nach Zeitpunkt der Chromosomenfehlverteilung kann entweder nur der Embryo oder nur die Plazenta ein Trisomie 21-Mosaik aufweisen. Analog zur Chorionzottenbiopsie würde ein rein fetales Mosaik ein falsch negatives und ein reines Plazenta-Mosaik ein falsch positives Ergebnis aufweisen.

Eine sehr genaue Einschätzung bezüglich des Risikos eines vorliegenden Down-Syndroms ist zu einem immer früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft möglich. Diese Entwicklung könnte als Erklärung für die immer seltener gesehenen Trisomien 21 mit fortgeschrittenem Gestationsalter in Erwägung gezogen werden. Die Diagnose ist und bleibt jedoch ein traumatisierendes Erlebnis für werdende Mütter und Eltern. Sie stellt sie vor schwierige und schwerwiegende Entscheidungen, bezüglich derer sie durch den betreuenden Arzt optimal informiert werden sollten. Ein fundierter Informationsstand ist bei der Entscheidungsfindung im Umgang mit der pränatalen Diagnose Down-Syndrom essenziell. Es ist eine wichtige Aufgabe der Pränatalmedizin, betroffene Frauen im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft mit Informationen zum Gesundheitszustand des ungeborenen Kindes ergebnisoffen zu unterstützen. Die Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen kann hilfreich sein. Hoch spezialisierte Pränataldiagnostiker können diese Informationen in bestmöglicher Qualität zur Verfügung stellen. Jedoch ist die Datenzahl bezüglich Feten mit Down-Syndrom in späten SSW und bezüglich entscheidungsbeeinflussender Faktoren im Umgang mit dieser Diagnose begrenzt.

Diese Arbeit hat sich mit einem großen Datensatz zu Feten mit Down-Syndrom in späten SSW und daraus möglicherweise resultierenden entscheidungsbeeinflussenden Faktoren auseinandergesetzt. Ziel war es, die Beziehung demografischer und geburtsmedizinischer Faktoren und sonographischer Befunde zur Entscheidung für oder gegen die Fortsetzung einer Schwangerschaft mit Trisomie 21 zu untersuchen.

Darüber hinaus sollte aufgezeigt werden, dass es durchaus möglich ist, auch ohne vorangegangenes Ersttrimesterscreening während des zweiten Trimenons ein Risikokollektiv für Down-Syndrom zu erkennen. Dies steht jedoch in direktem Zusammenhang mit der Qualifikation,

Erfahrung und Ausbildung der Untersucher. Eine aktuelle Aufzeichnung über die Prävalenzen der damit assoziierten Anomalien ist hierfür von großer Bedeutung. Sie ermöglicht und erweitert die Qualität des Einschätzungsvermögens des Untersuchers in Bezug auf den Gesundheitszustand des ungeborenen Kindes und der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie 21. Dies wiederum beeinflusst die Indikationsstellung für eine invasive Diagnostik. Eine sorgfältige Abwägung über die Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik kann die Zahl eingriffsbedingter Komplikationen - wie auch die Zahl der Verluste intakter Schwangerschaften - niedrig halten.

Ergebnisse vorangegangener Studien aus den 1990er-Jahren berichten über Abbruchraten bei Diagnose Down-Syndrom von über 90 %. Verglichen mit anderen häufigeren pränatal diagnostizierten fetalen Anomalien wie Spina bifida, Anenzephalie, Turner-Syndrom oder Klinefelter Syndrom war dies - bedingt durch die hohe Prävalenz der Trisomie 21 - mit Abstand der höchste Wert. Jedoch ließ sich über den Zeitraum der vorliegenden Studie kein Trend erkennen. Hohe Abbruchraten können ein Indiz für eine ausgiebige Beratung der Schwangeren mit einer theoretisch gesicherten Entscheidung über das weitere Prozedere sein, noch bevor eine endgültige pränatale Diagnose vorlag. Zudem unterscheiden sich Frauen, die sich für eine invasive Diagnostik entscheiden, in vielerlei Hinsicht von jenen, die sich dagegen entscheiden. Es gibt zahlreiche abzuwägende Gründe für eine pränatale Karyotypisierung, die vor der Inanspruchnahme überdacht werden sollten. Der Wunsch nach Gewissheit, die Einstellung der Eltern zu eingriffsbedingten Risiken einen Abort zu erleiden oder zu einer bewusst induzierten Beendigung der Schwangerschaft sowie religiöse Gründe sind nur einige Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussen können (69, 70).

Die Abbruchrate aus der vorliegenden Arbeit liegt mit durchschnittlich 67,9 % am unteren Rand der oben angeführten Werte um die 90 %. Sie variierte jahresabhängig zwischen 67 bis 85 % und nähert sich den Ergebnissen der gängigen Literatur an (51). Die über die Jahre der Studie abnehmende Abbruchrate wird einerseits mit einer größeren Inanspruchnahme invasiver Diagnostik unter jüngeren Frauen begründet, die eine niedrigere Abbruchrate durch niedrigere Prävalenz eines fetalen Down-Syndroms aufweisen. Die Zahl der pränatalen invasiven Untersuchungen stieg demnach stärker an als die Zahl der beendeten Schwangerschaften, was die Abbruchrate als sinkend erscheinen lässt. Andererseits führt eine auffällige invasive Diagnostik heutzutage nicht immer zur Beendigung einer Schwangerschaft. Durch große Fortschritte in der

medizinischen Versorgung und in der sozialen Unterstützung von Kindern mit Down-Syndrom kann die Entscheidung für eine invasive Diagnostik durchaus der Beseitigung von Ungewissheit und zur Vorbereitung und Einstellung auf pflegerische Bedürfnisse des ungeborenen Kindes dienen. Die Kombination dieser Umstände könnte bei einer steigenden Durchführungsrates pränataler Karyotypisierungen gleichzeitig zu einer sinkenden Abbruchrate geführt haben (51).

Das deutsche Statistische Bundesamt berichtet über eine um mehr als 20 % gesunkene Abbruchrate während der letzten 20 Jahre (1997: 130 890 Abbrüche; 2014: 99 715 Abbrüche). Die Anzahl später Abbrüche blieb annähernd gleich: zwischen 1997 und 2009 gab es zwischen der 13. und der 23. SSW 2 000 und nach der 23. SSW durchschnittlich rund 200 Schwangerschaftsabbrüche pro Jahr (71). Die Beendigungsrate in der vorliegenden Arbeit schwankte über den Zeitraum der Datenerhebung zwischen 42 % und 91 %. Ein abfallender Trend über den Verlauf der Schwangerschaft war auch hier zu erkennen: Nach Stratifizierung auf das Gestationsalter bei Beendigung der Schwangerschaft ergab sich eine Abbruchrate von 42,9 % bis 73,3 % zwischen der 12. und der 21. SSW, ab der 22. SSW lag sie bei 26,7 bis 57,1 %.

In dem für diese Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv bestand spätestens nach Überweisung oder erster sonographischer Untersuchung der Verdacht auf ein fetales Down-Syndrom. Spätestens postnatal wurden jene Fälle bestätigt, die pränatal nicht karyotypisiert wurden. Der überwiegende Wunsch der Eltern, die Schwangerschaft - ungeachtet etwaiger Anomalien des Kindes - fortzuführen, kombiniert mit einer großen Angst vor invasiven Eingriffen und deren Risiken für das ungeborene Kind trugen zur Entscheidung gegen eine pränatale Karyotypisierung bei.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit bei allen Frauen – auch ohne pränatal gesicherte Diagnose – zumindest der Verdacht einer Trisomie 21 im Raum stand, regt noch mehr zu Überlegungen bezüglich der Gründe der Eltern für eine Fortsetzung oder vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft. Auf eine Analyse bezüglich der Abbruchrate und möglicher Einflussfaktoren darauf war ebenfalls der Fokus dieser Arbeit gerichtet.

Als Einflussfaktoren auf die Entscheidung der Eltern bezüglich Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft wurden unter anderem vermutet:

- das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose,
- Gravitätät,
- Parität,
- Frühabort in der Anamnese (<22. SSW ab Befruchtung),
- Abruptio in der Anamnese,
- fetale strukturelle Anomalien,
- fetale sonographische Softmarker und
- Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose.

Diese Daten wurden hinsichtlich einer signifikanten Häufung eines dieser Faktoren in der Fortsetzungs- oder Beendigungsgruppe analysiert. Ein Unterschied ließ sich im Gestationsalter zum Zeitpunkt der Diagnose feststellen. Es zeigte sich, dass Frauen, die sich zu einer Fortsetzung der Schwangerschaft entschieden, ein ungefähr zwei Wochen höheres Gestationsalter (20,4 SSW) bei der Durchführung der invasiven Diagnostik hatten als jene, die die Schwangerschaft beendeten (18,4 SSW). Dieses Ergebnis blieb ohne Signifikanz und gibt doch Anlass, über mögliche Gründe nachzudenken. Möglicherweise unterziehen sich Frauen, für die der Befund der pränatalen Karyotypisierung eine Handlungskonsequenz hätte, früher einer invasiven Diagnostik. Ein weiterer Grund für das unterschiedliche Gestationsalter könnte sein, dass auffällige oder positive Screeningbefunde schneller zu invasiven Schritten führen als bei Frauen mit Risikowerten unter oder nahe dem Cut-off-Wert. Für Frauen, die sich im Vorhinein noch nicht im Klaren über den Umgang mit einer pränataler Diagnose Down-Syndrom sind, spielt womöglich die Mutter-Kind-Beziehung eine wichtige Rolle. Diese könnte sich in diesem Zeitraum verstärkt und die Frau zu einer Fortsetzung der Schwangerschaft bewegt haben. Vermutungen über die spätere Lebensqualität oder den Gesundheitszustand des ungeborenen Kindes gewinnen im Verlauf der Schwangerschaft an Aussagekraft. Diese Arbeit hat jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter bei Diagnose und einer möglichen Auswirkung auf die elterliche Entscheidung gezeigt.

Die Überlebensrate von Kindern mit Down-Syndrom im ersten Lebensjahr grenzt mittlerweile an 100 % und hat sich somit allein zwischen Anfang der 1980er-Jahre und Ende der 1990er-Jahre im Laufe der Jahre verdoppelt. Dennoch ist die Lebenserwartung betroffener Menschen niedriger als bei nichtbetroffenen. Zu den häufigsten Todesursachen zählen kongenitale kardiale Defekte und Atemwegsinfekte. Die Entwicklung der postnatalen medizinischen Versorgung dieser Kinder hat große Fortschritte gemacht. Die Therapiemöglichkeiten und ihre Anwendungsbereiche sind heutzutage breit gefächert (72).

Durch Fortschritte in der Kardiochirurgie können einige kongenitale kardiale Fehlbildungen mittlerweile postnatal relativ gut operativ versorgt werden. Dieser Umstand könnte sich bei betroffenen Eltern durchaus positiv auf die Entscheidung zur Fortsetzung der Schwangerschaft auswirken. Tatsächlich war in dieser Studie bei 15 von 32 (46,89 %) lebendgeborenen Kindern bereits pränatal ein AVSD zu sehen, was mit Zahlen aus vorangegangenen Studien übereinstimmt (73). Ein möglicher Grund für die hohe Detektionsrate von AVSD unter den Feten nach der 17.SSW ist die nach ISUOG-Richtlinien empfohlene erweiterte kardiale sonographische Untersuchung im Rahmen des detaillierten Zweittrimesterscreenings. Die Erkennung und Spezifizierung von Herzfehlern ist demnach am ehesten zwischen der 18. und 22. SSW möglich (7). Die Prävalenz kardialer Fehlbildungen bei Feten nach der 17. SSW insgesamt beträgt in dieser Arbeit 58,67 %, was sich mit der aktuellen Literatur deckt (74). Auffälligkeiten - insbesondere im kardialen Bereich - waren in unserem Patientinnenkollektiv teilweise häufiger unter den später Lebendgeborenen als unter den intrauterin verstorbenen Feten oder beendeten Schwangerschaften zu sehen. Hierbei seien beispielsweise der VSD, die linksventrikuläre Hypoplasie oder die Aortenisthmusstenose erwähnt. Dies spricht ebenfalls dafür, dass ein Herzfehler des ungeborenen Kindes für die werdenden Eltern nicht unbedingt der ausschlaggebende Grund ist die Schwangerschaft zu beenden.

Weitere Fortschritte chirurgischer Versorgungsmöglichkeiten kommen beispielsweise duodenalen obstruktiven Anomalien und Strukturen des männlichen Urogenitaltraktes zugute. Aber auch routinemäßige präventive Maßnahmen zur Diagnostik und zum Screening von ophthalmologischen Beeinträchtigungen, Hördefekten oder Hypothyreosen tragen zur Steigerung der Lebenserwartung von Kindern mit Down-Syndrom bei (73).

Eine Stratifizierung in drei Untergruppen bezüglich des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Diagnose (<35 Jahre, 35 bis 40 Jahre, >41 Jahre) erbrachte keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Diagnose. Interessanterweise bekamen Frauen außerhalb der Hochrisikogruppe, also unter 35 Jahre, tendenziell die Diagnose im Durchschnitt zwei Wochen später (19,9 SSW) als jene über 35 Jahre (17,6 SSW;  $p = 0,1526$ ). Wenn auch nicht signifikant, macht dieses Ergebnis deutlich, wie wichtig die Verfügbarkeit oder die Information über eine differenzierte Ultraschalldiagnostik oder ein Ersttrimesterscreening ist.

Keine signifikanten Unterschiede konnten unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters oder des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Beendigung der Schwangerschaft erkannt werden. Die Zeitspanne zwischen der Durchführung der invasiven Diagnostik und dem Erhalt der Diagnose war bei diesen Patientinnen ebenfalls nicht signifikant voneinander abweichend. Steht also einmal die Entscheidung zu einer Amniozentese, laufen die Prozesse der Durchführung und Auswertung der Befunde demnach innerhalb des gleichen Zeitraums ab. Dies lässt sich sehr wahrscheinlich auf eine hochqualitative Information der Schwangeren über vorliegende sonographische Befunde oder andere Risikofaktoren, die die Indikation für eine invasive Testung stellen, zurückführen. Somit ist sich vermutlich die Mehrzahl der Patientinnen bereits vor Inanspruchnahme einer invasiven Diagnostik über ihren Umgang mit einem eventuell auffälligen Ergebnis im Klaren. Eine reine Karyotypisierung gibt über die spätere Lebensqualität des ungeborenen Kindes im Vergleich zu einer detaillierten sonographischen Untersuchung auf klinische Hinweiszeichen oder Fehlbildungen wenig Aufschluss.

Obwohl die Ergebnisse der Ersttrimesterscreenings in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wurden, kommt doch die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen dem mütterlichen Alter und der Inanspruchnahme pränatalmedizinischer Screeningmethoden auf. Frauen über 35 Jahre gelten nach deutschen Richtlinien als Risikoschwangere. Dadurch werden sie für das Erst- und Zweittrimesterscreening womöglich allein aufgrund ihres Alters eher an Spezialisten der fetomaternalen Medizin überwiesen als jüngere Frauen. Dies bestätigt auch eine niederländische Studie zur Inanspruchnahme pränataler Diagnostik, laut derer insbesondere junge Frauen wenig Gebrauch von den angebotenen Screeninguntersuchungen machten (75).

Eine Vereinheitlichung der Beweggründe für oder gegen Inanspruchnahme der Screeninguntersuchungen lässt sich nicht erstellen. Möglicherweise steht bei jüngeren Frauen durch die generell niedrigere Prävalenz und einem niedrigeren Risiko für fetale Anomalien eine gewisse Unbekümmertheit, ein geringeres Risikobewusstsein im Raum. War die Schwangerschaft hingegen lange geplant, ist sie erst verzögert eingetreten oder ist die Familienplanung eigentlich bereits abgeschlossen, existiert womöglich von Anfang an das Bedürfnis, über den Gesundheitszustand informiert zu sein. Aussagen über die Beweggründe unserer Patientinnen lassen sich leider nicht treffen, da die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Gegenstand zukünftiger Untersuchungen könnte deshalb eine vorangehende Befragung der Eltern bezüglich der Beweggründe ihrer Entscheidung sein. Hierbei könnten religiöse, gesellschaftliche, ökonomische oder auch psychische Faktoren zum Tragen kommen.

Aus dieser vorliegenden Arbeit geht hervor, dass die Abbruchrate bei Frauen über 41 Jahre mit 76,2 % höher war als bei jüngeren Frauen (67,5 % bei den unter 35-Jährigen und 64,7 % bei den 35- bis 40-Jährigen). Dafür kann es verschiedene Erklärungen geben, zum Beispiel: Frauen, die schon allein aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters ein erhöhtes Risiko haben, werden womöglich bereits früher in der Schwangerschaft in ein engmaschiges Screening integriert. Dies könnte bei einem auffälligen Screening in einer frühen SSW in einer Chorionzottenbiopsie resultieren. Zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft ist die Entwicklung einer Beziehung zum ungeborenen Kind weniger weit fortgeschritten, als sie es beispielsweise zum Zeitpunkt einer Amniozentese wäre. Die Bereitschaft, die Schwangerschaft bei der Diagnose Down-Syndrom noch vor vollendetem ersten Trimenon zu beenden, könnte demnach höher sein. Eine weitere mögliche Erklärung für die Bereitschaft die Schwangerschaft zu beenden könnte sein, dass bei älteren Frauen, denen weniger fruchtbare Jahre bleiben und deren Familienplanung noch nicht abgeschlossen ist, der Wunsch nach Gewissheit und einem gesunden Kind möglicherweise ausgeprägter ist oder aktiver verfolgt wird (54).

Alle werdenden Eltern, die sich im Laufe der Schwangerschaft mit einer invasiven Diagnostik befassen, durchlaufen verschiedene Stadien der Entscheidungsfindung. Jedoch gibt es in der aktuellen Literatur wenig Informationen über die Faktoren, die Auswirkungen auf diese Entscheidungsfindung haben könnten. Die Eltern müssen für sich ein Gleichgewicht zwischen dem Risiko, ein Kind mit genetischer Anomalie zu bekommen, und dem eingriffsbedingten

Verlust eines möglicherweise gesunden ungeborenen Kindes finden. Im Gegensatz zu einem hohen errechneten Risikowert, ein Kind mit einer chromosomalen Aberration zu bekommen, scheint die Möglichkeit einer Erstattung der Eingriffskosten für die Eltern eine größere Rolle zu spielen (76). Demnach ist zumindest der finanzielle Aspekt nicht außer Acht zu lassen. Ob er den Frauen die Entscheidung nun abnimmt oder lediglich erleichtert, ist und bleibt ein sehr interessantes Thema für zukünftige Studien. In Deutschland wird eine Amniozentese für Frauen ab 35 Jahren von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt. Im Endeffekt gilt es auch hierbei, die Frauen nicht nur in ausreichendem Maße über die Risiken des Eingriffs aufzuklären, sondern über die möglichen nötigen Entscheidungen, die mit einem auffälligen Ergebnis auf sie zukommen können.

In dem für diese Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zeitspanne zwischen Erhalt und der Diagnose und Durchführung der Schwangerschaftsbeendigung. Das spricht dafür, dass die Indikation zu einer invasiven Diagnostik sorgfältig und bedacht gestellt wird. Sowohl maternale als auch fetale Risikofaktoren und Hinweiszeichen fließen in diese Überlegung ein. Erhält eine Frau also die pränatale Diagnose Down-Syndrom, ist dies meist das Resultat aus vorangegangenen Beratungs- und Aufklärungsgesprächen über auffällige sonographische und biochemische Befunde. Aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten spricht die oben aufgeführte, relativ einheitliche Zeitspanne zwischen Erhalt der Diagnose Down-Syndrom und Durchführung der Schwangerschaftsbeendigung für eine - zumindest teilweise - im Vorhinein überlegte Entscheidung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden als weiterer beeinflussender Faktor die sonographischen Befunde über fetale Fehlbildungen und Softmarker vermutet. Bei Erstvorstellung an der Pränatalen Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum ließ sich bei allen Feten mindestens eine sonographische Anomalie feststellen. Je fortgeschrittener die Schwangerschaften waren, desto höher war der Anteil der Softmarker unter den Ultraschallbefunden. Das detaillierte Zweittrimesterscreening beinhaltet jedoch mehr sonographische Softmarker als das Ersttrimesterscreening. Im Laufe der Jahre unterlag die Liste der allgemein untersuchten sonographischen Marker einem stetigen Wandel. Der erweiterte Beckenwinkel beispielsweise ist

mittlerweile aus der aktuellen Literatur verschwunden. Andere Marker wurden mangels ihrer Spezifität für Down-Syndrom ebenfalls in den Hintergrund gestellt. Die meisten Studien über das Zweittrimesterscreening wurden zu einer Zeit durchgeführt, als es noch mehr Bedeutung für das Anomaliescreening hatte als das Ersttrimesterscreening. Als in den 1990er-Jahren die Assoziation der verdickten fetalen Nackentransparenz im ersten Trimenon mit der Trisomie 21 beschrieben wurde, nahm der Informationsbedarf über sonographische Marker im zweiten Trimenon ab (77).

Bezüglich ihres Einflusses auf die Entscheidung der werdenden Mütter oder Eltern wurden sonographische Auffälligkeiten bei Feten mit Down-Syndrom in den späten 1980er-Jahren untersucht. Hierbei konnte keine Verbindung zwischen einem abnormen Ultraschallbefund und der Wahl einer Beendigung oder Fortsetzung der Schwangerschaft hergestellt werden.

Auch bei einem direkten Vergleich der einzelnen sonographischen Auffälligkeiten zwischen beiden Gruppen blieb eine Assoziation einzelner Befunde mit einer bestimmten Entscheidung der Eltern aus (78). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weichen in diesem Punkt von den hier angeführten Erkenntnissen ab. Die alleinige Anwesenheit sonographischer Auffälligkeiten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Entscheidung zur Fortsetzung oder vorzeitigen Beendigung. Schwangerschaften, die ausschließlich sonographische Softmarker zeigten, wurden signifikant häufiger beendet als fortgesetzt (86,84 % vs. 69,44 %;  $p < 0,05$ ). Die Häufung der strukturellen Anomalien bei den fortgesetzten Schwangerschaften (61,11 %) zeigte im Vergleich zu den beendeten Schwangerschaften (47,37 %) keine Signifikanz. Diese Erkenntnisse lassen Vermutungen über die Wertigkeit der Prognose zum späteren Gesundheitszustand des Kindes aufkommen. Womöglich fließen in die elterliche Beratung bezüglich struktureller Fehlbildungen auch die heutzutage immer besseren Behandlungsmöglichkeiten ein. Strukturelle Fehlbildungen stellen sozusagen nicht ausschließlich eine schlechte Nachricht dar, sondern können sich direkt auf die Planung des postnatalen Verfahrens auswirken und somit mehr Sicherheit geben als sonographische Softmarker, deren Auswirkung auf den postnatalen Gesundheitszustand des Kindes nicht immer vorhersagbar ist.

Die Möglichkeit der postnatalen Therapie bringt somit eine gewisse Berechenbarkeit und Sicherheit in die komplexe Entscheidungsfindung der Eltern. Die häufigste pränatal

diagnostizierte Fehlbildung in für diese Studie untersuchten Patientinnenkollektiv waren pränatal diagnostizierte Herzfehler, genauer: AVSDs und VSDs. Mehr Lebendgeborene als nicht Lebendgeborene hatten bereits pränatal einen diagnostizierten Herzfehler. Durch die pränatale Diagnose dieser häufigsten angeborenen Fehlbildung unter lebendgeborenen Kindern mit Down-Syndrom kann eine optimale postnatale Versorgung veranlasst und die Überlebensrate erheblich gesteigert werden (60, 72). Eine Arbeit aus dem Jahr 2007 konnte den Nutzen der pränatalen Diagnose von Herzfehlern klar aufzeigen. Die Neugeborenen profitieren von einem möglichst frühen Therapiebeginn und erleiden weniger Kurz- und Langzeitkomplikationen, wenn der Herzfehler bereits pränatal festgestellt wurde (79).

Bei den sonographischen Softmarkern seien auch die kurzen Röhrenknochen erwähnt, die bei mehr als doppelt so vielen Lebendgeborenen wie nicht Lebendgeborenen gesehen wurden. Ausnahmslos alle Feten mit IUGR wurden ebenfalls lebend geboren. Betrachtet man also die Organsysteme und anatomischen Bereiche getrennt voneinander, kommt die Vermutung auf, dass sich sonographische Auffälligkeiten in unterschiedlichen Bereichen unterschiedlich auf die Entscheidung der Eltern auswirken.

Das dritte Ziel dieser Arbeit war es, eine allgemeine Auswertung bezüglich der sonographischen Anomalien zu erstellen. Sie sollte Aufschluss über Prävalenzen verschiedener Anomalien, Fehlbildungen und Softmarker bei diesen 113 Feten mit Down-Syndrom geben, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden. Die Ergebnisse der relativen Häufigkeiten der Fehlbildungen und Softmarker, auf die sich diese Arbeit konzentriert, kann nur bedingt mit Angaben aus der Literatur verglichen werden. Gründe dafür sind beispielsweise Unterschiede im Patientinnenkollektiv bezüglich mütterlichen Alters, Schwangerschaftswoche oder analysierten Anomalien (siehe Tabelle 6).

	SSW	KKD (%)	ZNS (%)	UGT (%)	GIT (%)	Skelett (%)	Nacken / Hals (%)	Gesicht / Profil (%)
1. Morris u. a. 2014 (1)	≥20.	26	0,5	0,1	3	1,6	-	-
2. Stoll u. a. 2015 (49)	gesamte SSW	44	0,8	4	6	5	-	-
3. Rankin u. a. 2012 (65)	≥30.	32	0,6	1	5	0,6	-	-
4. Ranzini u. a. 1999 (48)	≥25.	24	-	12	-	71	-	18
5. Papavassiliou u. a. 2015 (80)	keine Angabe	50	-	-	7	-	-	-
6. Vorliegende Arbeit	≥13.	56	20	22	15	29	35	51

Tabelle 5 - relative Häufigkeit sonographischer Anomalien pränataler Studien. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT – Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – fetale knöcherne Strukturen betreffend, Nacken/Hals – den fetalen Nacken oder Hals betreffend, Gesicht/Profil – das fetale Gesicht oder Profil betreffend. Angaben in Prozent.

Die Studie von Papavassiliou und Kollegen untersuchte beispielsweise lediglich Feten mit Mosaikbefunden für Down-Syndrom (80). In der Studie von Morris und Kollegen konzentrierte man sich auf Feten ab der 20. SSW, während der Fokus der von Ranzini und Kollegen auf Feten ab der 25. SSW und in der Studie von Rankin und Kollegen gar erst auf Feten ab der 30. SSW lag (1, 48, 65). In der Studie von Stoll und Kollegen hingegen wurden alle SSW ausgewertet (49). Bis auf die Angaben zu „Nacken/Hals“ und „Gesicht/Profil“ beziehen sich alle Werte aus den genannten Arbeiten ausschließlich auf strukturelle Fehlbildungen. Die hohe Differenz in den Häufigkeiten von Fehlbildungen im zentralnervösen Bereich lässt sich dadurch erklären, dass in den genannten Studien das Hauptaugenmerk auf dem Hydrozephalus lag, während in der vorliegenden Arbeit auch weitere sonographische Auffälligkeiten wie Brachycephalie und

Cerebellumhypoplasie berücksichtigt wurden. Ähnliches gilt für die restlichen Kategorien, bei denen in den aufgeführten Studien uneinheitliche Unterteilungen getroffen wurden.

Das detaillierte Zweittrimesterscreening umfasst mehr Softmarker als das Ersttrimesterscreening. Die meisten Softmarker sind nur zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft sichtbar. Wie die Definition für Softmarker bereits darlegt, gelten sie als Hinweiszeichen für klinische Auffälligkeiten bei Kind, Nabelschnur oder Plazenta und können auch nur transient vorhanden sein. Statistisch gesehen tragen sie zur Risikoerhöhung für das Vorliegen chromosomaler Aberrationen, Fehlbildungen und ihrer Syndrome bei. Jeder sonographische Softmarker hat demnach ein bestimmtes Zeitfenster, in dem er sichtbar ist (81, 82). Dass in dieser Studie mehr Softmarker in höheren SSW gesehen wurden als Fehlbildungen, könnte dahingehend erklärt werden, dass strukturelle Fehlbildungen früher feststellbar sind und dadurch früher Einfluss auf die Indikationsstellung für eine invasive Diagnostik nehmen. Eine Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft wäre somit schon zu einem früheren Zeitpunkt in der Schwangerschaft gegeben.

Bei der Entscheidung für die Fortsetzung der Schwangerschaft gilt es, sowohl den Feten mit Trisomie 21 als auch die Mutter engmaschig zu überwachen. Da beispielsweise keine biometrischen Normkurven für Feten mit einer Trisomie 21 existieren, ist es schwierig, das fetale Wachstum zu überwachen. Es ist allenfalls möglich, sich am perzentilengerechten Intervallwachstum zu orientieren. Der Fokus liegt hierbei auf dem fetalen und dem mütterlichen Wohlbefinden.

Entscheidet sich eine Patientin zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft oder erleidet sie einen intrauterinen Fruchttod, wird der Fet auf Wunsch der Eltern an die Pathologie zur Obduktion weitergegeben. Ist dies der Fall, wird die Obduktion gemäß der international anerkannten Richtlinien der Society For Pediatric Pathology durchgeführt. Als mögliche Erklärung für eine Divergenz der pränatalen und postnatalen Befunde sei als Erstes die klinische Erfahrung des Untersuchers erwähnt.

Seltenere Fehlbildungen erfordern ebenfalls Untersucher mit besonderen Qualifikationen. Untersuchungsbedingt gibt es einige Situationen und Umstände, die die Qualität der Sonographie beeinträchtigen können. Schlechte Sichtbedingungen können beispielsweise durch Adipositas, eine frühe SSW oder ein Oligo- oder Anhydramnion hervorgerufen werden. Handelt es sich um dynamische Befunde wie die Hämodynamik aufgrund eines Herz- oder Klappenfehlers oder während Arrhythmien, ist nicht nur die schlechte Reproduzierbarkeit dieser Befunde pränatal ein Thema. Autoptisch kann keine Beeinträchtigung der Herzaktion mehr überprüft werden.

Darüber hinaus ist es bei einer Obduktion nur selten möglich, zerebrale Auffälligkeiten zu beschreiben, da das Gehirn schnellen autolytischen Veränderungen ausgesetzt ist. Leider stand nur bei 17 von 80 (21,25 %) nicht Lebendgeborenen ein pathologischer Befund zur Verfügung. Eine quantitative anatomisch-pathologische Auswertung zur Bestätigung oder Widerlegung pränataler Befunde war somit nicht möglich.

Die vorliegende Arbeit unterteilt Fehlbildungen und sonographische Softmarker nach Anatomie und Organsystemen. Sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander waren kardiale Fehlbildungen und Softmarker im fazialen Bereich in der Gesamtanalyse und nach Stratifizierung nach Gestationsalter die häufigsten Anomalien.

Weitere Analysen konzentrierten sich auf Feten, die ausschließlich sonographische Softmarker aufwiesen. Mehr als ein Drittel der lebendgeborenen Kinder mit Down-Syndrom haben von Geburt an Fehlbildungen (83). Nicht alle Fehlbildungen kann man pränatal mittels Ultraschall feststellen. Dies könnte dazu führen, dass ein Untersucher während des detaillierten Zweittrimesterscreenings auf Feten stößt, die keinerlei strukturelle Fehlbildungen aufweisen. Um hierbei trotzdem eine ausführliche, qualifizierte und qualitativ hochwertige Einschätzung über einen möglichen Handlungsbedarf abgeben zu können, gilt es, einige wichtige Gesichtspunkte im Auge zu behalten:

Eine rein sonographische Einschätzung des Risikos für das Vorliegen einer Trisomie 21 in einer Niedrigrisikogruppe, also Frauen unter 35 Jahren oder mit unauffälliger Serumbiochemie,

beinhaltet eine hohe Falschpositivrate in Höhe von nahezu 30 % und eine niedrige Detektionsrate von 70 % (83). Tatsächlich hatten 24 von 28 Frauen, die sich nach dem ersten Trimenon an der Pränatalen Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum vorstellten und bei denen ausschließlich sonographische Softmarker feststellbar waren, zumindest ein erhöhtes mütterliches Alter als zusätzlichen Anhaltspunkt zur Risikoeinschätzung. Sowohl isoliert als auch in Kombination mit anderen Softmarkern war das fetale Nasenbein am häufigsten betroffen. Isoliert bietet eine Aplasie oder Hypoplasie des Nasenbeins bei vorangegangenem unauffälligen Ersttrimesterscreening wenig Anhalt für eine genaue Indikationsstellung zu einer Amniozentese. Tritt dieser Marker jedoch in Kombination mit anderen Softmarkern oder strukturellen Fehlbindungen auf, ist eine chromosomale Abklärung durchaus in Erwägung zu ziehen (84).

In dem für diese Studie untersuchten Patientinnenkollektiv war die Kombination von kardialen und fazialen Auffälligkeiten mit 28,32 % (32/113) die häufigste. Genauer: Es betrifft die Kombination von kardialen Fehlbildungen mit fazialen Softmarkern. Von diesen 32 Fällen wurden 17 (53,13 %) beendet und 15 (46,88 %) fortgesetzt. Welche Kombination aus Fehlbildungen und Softmarkern werdende Eltern am häufigsten eine invasive Methode wählen lässt, könnte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Untersuchungen werden. Eine Einschätzung bezüglich des Schweregrades der Fehlbildungen, des postnatalen Outcomes und des Gesundheitszustandes des Kindes durch einen erfahrenen Untersucher oder eventuell nötige medizinische Maßnahmen wären hierbei sicher von Bedeutung.

Softmarker, die das fetale Gesicht und Profil betreffen, zeigen sich nach Beobachtungen, die aus dieser Studie hervorgehen, eine gewisse Zuverlässigkeit als Marker. Bei alleinigem Screening nach Softmarkern in diesem Bereich wäre knapp über die Hälfte der Feten, nämlich 51,33 % (n = 58), aufgefallen. Als eher unzuverlässig zeigte sich die Trikuspidalregurgitation, ein Softmarker aus dem kardialen Bereich, da sie nur bei jeweils einem Fet auftrat (0,88 %). Diese Vermutung ist jedoch sicherlich durch die meist schon pränatal vorhandene Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose und das sonographische Screening, das sich auf diesen Bereich konzentriert, beeinflusst.

Im zweiten Trimenon wird nicht mehr nur nach einer Aplasie des Nasenbeins gesucht, sondern werden auch eventuelle Hypoplasien quantifiziert. Letztere hat im zweiten Trimenon ebenfalls Auswirkungen auf die Risikoeinschätzung bezüglich des Vorliegens eines Down-Syndroms. Mit steigendem Gestationsalter wird eine Hypoplasie deutlicher sichtbar und somit sonographisch einfacher darstellbar (35). In dieser Studie wurde lediglich ein Viertel der sonographisch gesehenen Nasenbeinhypoplasien bereits vor der 17+0 SSW gesehen. Aussagen über das fetale Profil hingegen werden bei diesen Patientinnen erst nach der 17+0 SSW getätigt. Bei 20 der 75 Feten (26,67 %) über der 17. SSW war eine Nasenbeinhypoplasie erkennbar. Bei sechs Feten (8,00 %) war es eine Aplasie und bei acht Feten (10,67 %) wird lediglich von einem „flachen Profil“ gesprochen. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Gesamtprävalenz dieser Marker, die sich in einem flachen Profil äußern, beträgt 45,33 %.

Ein weiterer Hinweis auf eine beeinträchtigte Flüssigkeitsverteilung ist der Nachweis eines pränasalen Ödems, das eine Veränderung des fetalen Profils verursacht (41, 42). In der vorliegenden Arbeit kommt es mit einer Häufigkeit von zehn auf 76 Feten (13,16 %) und mit einem Gestationsalter von mindestens 17+0 SSW vor. Bei zwei Feten wurde es sogar vor diesem Zeitraum, jedoch bereits im zweiten Trimenon gesehen. Einer dieser beiden Feten hatte das pränasale Ödem als isoliert auftretenden Softmarker und wurde lebend geboren.

Ungeachtet der SSW beträgt die Prävalenz abnormer Flüssigkeitsansammlungen (nuchal und Hydrops fetalis, fetaler Aszites) in der vorliegenden Arbeit 37,17 % (42/113). Das schließt an den Ergebnissen aktueller Studien an, die die Häufigkeiten sonographischer Befunde der häufigsten chromosomalen Aberrationen wie Trisomie 13, 18, 21 und dem Turner-Syndrom angeben (85). Die Zahlen der Befunde betreffen jedoch die ganze Schwangerschaft und nicht explizit das zweite Trimenon. Ein direkter Vergleich der Prävalenzen dieser Arbeit mit der Fachliteratur ist somit nicht aussagekräftig. Die Angaben aus der Fachliteratur zu kardialen Defekten weichen mit 15,9 % jedoch stark von den Angaben aus dem untersuchten Patientinnenkollektiv ab (44,25 %) (85). Dies könnte an der Verteilung der Patientinnen über die SSW liegen; von den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientinnen waren 66,96 % über der 17. SSW. Bei der Forschungsgruppe um Papp wird für die autosomalen Trisomien ein Gestationsalter zwischen der 13. und 14. SSW berücksichtigt (85).

Ein echogener Darm wird in der Literatur mit einer intrauterinen Wachstumsstörung oder fetaler Infektion assoziiert (39, 86). Bei Auswertung der Daten konnte dies nicht nachgewiesen werden. Keiner der insgesamt drei Feten über 12+0 SSW mit einem hyperechogenen Darm ist zusätzlich von einer IUGR betroffen. Um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten, wäre eine höhere Fallzahl vonnöten.

Eine Pyelektasie hat in Kombination mit anderen sonographischen Markern eine höhere Aussagekraft bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Trisomie 21 als bei isoliertem Auftreten. Der Ausprägungsgrad einer Pyelektasie kann sich im Laufe der Schwangerschaft zunehmend verändern und bedarf postnataler klinischer Kontrollen (87). Postnatal wurde bei keinem der beiden Lebendgeborenen aus elf Feten, bei denen bereits pränatal eine Pyelektasie gesehen wurde, in klinischen Untersuchungen über eine Beeinträchtigung der Nieren berichtet.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die bekannten Detektionszeiträume für sonographische Marker für Down-Syndrom (45). Die gesammelten Daten stellen eine aktuelle Prävalenzliste von Fehlbildungen und Softmarkern in Assoziation mit Down-Syndrom dar. Letztendlich ist die Wichtigkeit hoch qualifizierter Untersucher hervorzuheben. Trotz der Möglichkeit, auf hochwertige Screeningmethoden im ersten Trimenon zurückgreifen zu können, gibt es undiagnostizierte Trisomien 21 auch in höheren SSW. Umso wichtiger ist es, die Indikation für invasive Diagnostik für diese häufigste Chromosomenaberration und Aussagen bezüglich des Gesundheitszustandes des ungeborenen Kindes genau treffen zu können.

Deutschlandweit verfügt die vorliegende Studie über einen der größten Datensätze zu schwangeren Frauen mit fetalem Down-Syndrom an einem Zentrum für Pränataldiagnostik. Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit ist die hohe Anzahl an Patientinnen im zweiten und dritten Trimenon. Zusätzlich erwähnt seien die Daten zum Outcome der Schwangerschaften und die hochqualitativen Befunde der Ultraschalluntersuchungen. Die Untersucher waren hochspezialisierte Diagnostiker der Pränatalmedizin mit der Ausbildungsstufe II oder III der DEGUM. Alle Patientinnen wurden gemäß nationalen Richtlinien für eine nichtdirektive und informative multidisziplinäre Beratung betreut.

Auf die rechtliche Möglichkeit für einen Schwangerschaftsabbruch bei fetalen und maternalen Indikationen auch nach Erreichen der Lebensfähigkeit des ungeborenen Kindes wurde hingewiesen. Es wurde nicht in den Ablauf der klinischen Untersuchungen eingegriffen, da diese Arbeit eine retrospektive Studie war. Die Untersuchungen fanden an zwei verschiedenen Standorten der Charité statt. Dies ermöglichte einerseits die Vergrößerung der Fallzahl, andererseits muss von einer gewissen Interobserver-Variabilität ausgegangen werden. Da alle anatomischen und organsystemischen Einteilungen im Nachhinein getroffen wurden, ist dieser Vorgang frei von Variabilität.

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist, dass die Daten von einer ausgewählten Patientinnengruppe Schwangerer mit einem Kind mit Down-Syndrom stammen. Diese Präselektion betrifft auch die Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, an der die Patientinnen untersucht wurden. Da es ein Zentrum der höchsten Versorgungsstufe ist, werden Frauen, die sich schon früh für eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft entscheiden, womöglich erst gar nicht zu uns überwiesen. Durch den betreuenden Gynäkologen werden sie oftmals an die nächstgelegene Klinik zur Beendigung der Schwangerschaft vermittelt. Frühe Aborte oder Kürettagen bei frühem intrauterinem Fruchttod können in speziellen ambulanten Zentren durchgeführt werden. Frauen mit von Down-Syndrom betroffenen Schwangerschaften, die an die Charité überwiesen werden, sind womöglich daran interessiert, die geburtsmedizinische und pädiatrische Expertise und deren Versorgungsmöglichkeiten in Anspruch zu nehmen. Die Datenerhebung und -analyse fand nach dem ausgewählten Zeitraum statt. Zu weiteren Motiven, Begründungen und Gedanken zu einer Beendigung der Schwangerschaft mit fetalem Down-Syndrom konnten die Frauen durch den retrospektiven Charakter der Studie nicht befragt werden. Bei einer prospektiven Studie wäre eine Aufwertung der Daten durch Fragebögen zu den individuellen, persönlichen Beweggründen der Frauen über die soziomedizinischen Daten hinaus möglich gewesen.

## 6 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist erwähnenswert, dass Prävalenzen von mit Down-Syndrom assoziierten Fehlbildungen und Softmarkern des zweiten Trimenons insbesondere für Hochrisikogruppen bei vorherigen unauffälligen Screenings oder biochemischen Analysen für die Neueinschätzung des Risikos für Down-Syndrom von großer Bedeutung sein können. Sie ermöglichen eine genaue Indikation für eine Amniozentese und eine qualifizierte Einschätzung über den Ausprägungsgrad des Syndroms. Expertise und Erfahrung mit fetalem Down-Syndrom und assoziierten Fehlbildungen über das erste Trimenon hinaus ist besonders in jenen Fällen von Bedeutung, in denen die Diagnose erst im zweiten Trimenon gestellt wurde oder von Anfang an eine Fortsetzung der Schwangerschaft gewünscht ist.

Bezüglich der elterlichen oder mütterlichen Entscheidung bei Diagnose Down-Syndrom sind Faktoren auf ihren Einfluss auf die Entscheidung untersucht worden. Frauen, die die Diagnose später als nach heutigem Wissensstand möglich erhalten, tendieren dazu, die Schwangerschaft fortzusetzen. Wenn auch ohne Signifikanz, spricht dieses Ergebnis für einen individuellen, emotionalen Prozess, den jede werdende Mutter mit einer solchen Diagnose durchlebt. Es gilt, die Patientinnen hierbei optimal zu unterstützen und mit möglichst genauen Einschätzungen über den Gesundheitszustand des ungeborenen Kindes für eine fundierte Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Fortsetzung der Schwangerschaft zu sorgen.

Im Verlauf dieser Arbeit nahm die Anzahl der Schwangerschaftsbeendigungen in dem für diese Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv ab. Ein Grund dafür kann darin liegen, dass das fetale Down-Syndrom – beispielsweise durch den NIPT-Test – immer früher diagnostiziert werden kann und diese Schwangerschaften tendenziell bereits vorzeitig beendet wurden, bevor sie an die Pränatale Diagnostik und Therapie der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum zur Mitbetreuung überwiesen würden. Die Häufigkeit später Abbrüche blieb jedoch unverändert. Um die Zahl der späten Schwangerschaftsabbrüche zu verringern könnte eine Erweiterung des Screeningangebotes von Nutzen sein. Wenn ein Screening nicht flächendeckend verfügbar ist, es zu wenige ausgebildete Untersucher gibt oder es schlichtweg für die Patientinnen finanziell nicht

leistbar ist, besteht immer die Gefahr, dass das Ersttrimester diese Fälle nicht bereits herausfiltert und eine frühzeitige Feststellung von Anomalien bzw. Auffälligkeiten nicht möglich ist. Dies hebt die Wichtigkeit hervor, allen Frauen die Inanspruchnahme von Screeninguntersuchungen anbieten zu können. Körperliche und seelische Bürden eines späten Schwangerschaftsabbruchs könnten somit vermieden werden.

Mit detaillierten sonographischen pränatalen Untersuchungen - auch nach gestellter Diagnose Down-Syndrom - kann eine immer genauere Prognose über die Lebensqualität des Kindes und den medizinischen und sozialen Pflegebedarf gemacht werden

## 7 Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AFP	alpha-Fetoprotein
Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse ( <i>analysis of variance</i> )
ARSA	aberrante Arteria subclavia dextra ( <i>aberrant right subclavian artery</i> )
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
AZ	Amniozentese
BMI	Body Mass Index
BPD	biparietaler Durchmesser
BPD/NBL	biparietale Durchmesser-zu-Nasenbeinlänge-Ratio ( <i>biparietal diameter-to-nasal bone length-ratio</i> )
cff-DNA	zellfreie fetale DNS ( <i>cell-free fetal DNA</i> )
CHD	kongenitaler Herzfehler ( <i>congenital heart defect</i> )
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CNS	Zentralnervensystem ( <i>central nerve system</i> )
CVS	Chorionzottenbiopsie ( <i>chorionic villus sampling</i> )
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EXIT	Ex Utero Intrapartum Treatment
FD	Feindiagnostik
GA	Gestationsalter

GIT	Gastrointestinaltrakt
GUT	Urogenitaltrakt ( <i>genitourinary tract</i> )
hCG	humanes Choriongonadotropin
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung ( <i>intrauterine growth restriction</i> )
KKD	kongenitale kardiale Defekte
MA	maternales Alter
MM-Linie	Maxilla-Mandibula-Linie
MoM-Wert	<i>multiple-of-the-median</i>
MSS	mütterliches Serumscreening ( <i>maternal serum screening</i> )
NB	Nasenbein ( <i>nasal bone</i> )
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NIPT	nicht-invasiver pränataler Test
NIPD	nicht-invasive pränatale Diagnostik ( <i>not-invasive prenatal diagnosis</i> )
NSF	<i>nuchal skin fold</i>
NT	Nackentransparenz
NT-Messung	Nackentransparenzmessung
PAPP-A	<i>pregnancy-associated plasma protein A</i>
PCR	Polymerase-Kettenreaktion ( <i>polymerase chain reaction</i> )
PFSR	präfrontale Flächen-Ratio ( <i>prefrontal space ratio</i> )
PNT	pränasales Ödem ( <i>prenasal thickness</i> )

PNT/NBL	pränasale Ödem-zu-Nasenbeinlänge-Ratio <i>(prenasal thickness-to-nasal bone length-ratio)</i>
PWD	Pulsed-wave-Doppler
p-Wert	Signifikanzwert
SEM	Standardfehler <i>(standard error of the mean)</i>
SD	Standardabweichung <i>(standard deviation)</i>
SPSS	<i>Superior Performing Software System</i>
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
TOP	<i>termination of pregnancy</i>
uE <sub>3</sub>	unkonjugiertes Estriol
VSD	ventrikulärer Septumdefekt
ZNS	zentrales Nervensystem

## 7.2 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1 - Risikoerhöhung für das Vorliegen einer Trisomie 21 im Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter (13).
- Abbildung 2 – Nackenödem in der Transversalebene, zweites Trimenon. Die roten Kreuze markieren den Haut- und Knochenrand, zwischen denen die Dicke der Nackentransparenz gemessen wird; in diesem Fall vergrößert. Kleinhirn (Cerebellum), Vorderhorn des Seitenventrikels (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 3 - Nasenbeinaplasie, fetales Profil im Sagittalschnitt. Kein vergrößertes pränasales Ödem, zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 4 - fetaler Thorax in Transversalebene. Fet in Beckenendlage. Golfballphänomen (Pfeil), white spot, im linken Ventrikel. Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 5 - Aberrante Arteria subclavia dextra (ARSA - blau), zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 6 – fetales Abdomen in Transversalebene. Hyperechogener Darm, zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 7 – fetales Abdomen in Transversalebene. Nierenbeckenkelchsystemerweiterung beidseits. Wirbelsäule (Pfeil). Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)
- Abbildung 8 – fetales Profil im Sagittalschnitt mit darstellbarem Nasenbein (Os nasale) und vergrößerter PNT (*prenasal thickness*). Die roten Kreuze markieren die Punkte, zwischen denen die Dicke der PNT gemessen wird. Os maxillare und Os frontale.

Zweites Trimenon. (Quelle: Dr. med. Alexander Weichert, Pränatale Diagnostik und Therapie, Charité - Campus Charité Mitte)

Abbildung 9 – fetales Profil im Sagittalschnitt. MM-Linie (Maxilla-Mandibula-Linie) (A), Nasenbeinlänge (B); pränasales Ödem (C); *prefrontal space ratio*: Quotient aus D/C; pränasales Ödem/Nasenbeinlänge-Ratio (*PNT/NBL-ratio*): Quotient aus C:B; zweites Trimenon (41).

Abbildung 10 - Patientinnengruppe und Outcome. (n = Anzahl)

Abbildung 11 - Verteilungsmuster der sonographisch gesehenen Fehlbildungen, Softmarker und IUGRs zwischen Beendigung und Fortsetzung. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und im Profil, Hydrops fetalis; \*p-Werte < 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Abbildung 12 - Anteil der späten ( $\geq 22$ . SSW) und frühen ( $\leq 22$ . SSW)

Schwangerschaftsabbrüche im Laufe der sechsjährigen Studie. x-Achse: Jahre 2009 bis 2014, y-Achse: prozentualer Anteil.

Abbildung 13 - Zugewiesene Trisomie 21-Fälle der Fortsetzungs- und Beendigungsgruppe (Balken). Die Beendigungsrate zeigt einen fallenden Trend („Beendigung (%)“), während der prozentuelle Anteil später Schwangerschaftsabbrüche weitgehend unverändert bleibt („Beendigungen  $\geq 22$ . SSW“). x-Achse: Jahre 2009 bis 2014, y-Achse links: Zahl der Patientinnen, y-Achse rechts: prozentualer Anteil der Fälle.

Abbildung 14- prozentualer Anteil der Feten mit mindestens einer strukturellen Fehlbildung (inklusive IUGR und Hydrops fetalis) oder einem Softmarker

Abbildung 15 - beschreibt die Verteilung der jeweils betroffenen Organsysteme oder Körperteile der 113 Feten. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine

Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Abbildung 16 - Verteilung der jeweils betroffenen Organsysteme oder Körperteile der 76 Feten über 17+0 SSW. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Abbildung 17 - separates Verteilungsmuster der Fehlbildungen (FB) und Softmarker (SM) auf die jeweiligen Organsysteme und Körperteile; getrennt nach Gestationsalter. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil, Hydrops fetalis, pathologischer fetaler Doppler, fetaler Aszites.

Abbildung 18 - Verteilungsmuster einzelner Softmarker nach Stratifizierung auf das Gestationsalter. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT - Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – knöcherne Anomalien (nicht im Gesicht), IUGR – intrauterine Wachstumsretardierung (*intrauterine growth restriction*), Hals/Nacken – Anomalien im Hals- und Nackenbereich, Gesicht/Profil – Anomalien im Gesicht und Profil.

### 7.3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1 – Hauptcharakteristiken der Patientinnen. (SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall)
- Tabelle 2 – Vergleich der Schwangerschaften mit Down-Syndrom bezüglich Fortsetzung und Beendigung. (n = Anzahl, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler); \*p - Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.
- Tabelle 3 – Vergleich der Schwangerschaften mit Down-Syndrom bezüglich des Gestationsalters. Die Werte sind in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. (n = Anzahl, MA = mütterliches Alter, GA = Gestationsalter); \*p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.
- Tabelle 4 – Auflistung der festgestellten Anomalien bei den Patientinnen ab 17+0 SSW.
- Tabelle 5 - relative Häufigkeit sonographischer Anomalien pränataler Studien. KKD – kongenitale kardiale Defekte, ZNS – zentrales Nervensystem, UGT – Urogenitaltrakt, GIT – Gastrointestinaltrakt, Skelett – fetale knöcherne Strukturen betreffend, Nacken / Hals – den fetalen Nacken oder Hals betreffend, Gesicht/Profil – das fetale Gesicht oder Profil betreffend. Angaben in Prozent.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Barisic I, et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164A(12):2979-86.
2. Weichert A, Henrich W. Von der Geburtshilfe zur Geburtsmedizin. *Der Gynakologe*. 2016:1-7.
3. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European journal of human genetics : EJHG*. 2013;21(1):27-33.
4. Pötzsch O. Geburten in Deutschland. In: Bundesamt S, editor. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2012. p. 48.
5. Nicolaides KH. Die Ultraschalluntersuchung von 11-13+6 Schwangerschaftswochen. Diagnostik fetaler Fehlbildungen [Internet]. 2004; 1.
6. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD009925.
7. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(1):116-26.
8. Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg C, Schramm T. [Updated quality requirements regarding secondary differentiated ultrasound examination in prenatal diagnostics (= DEGUM level II) in the period from 18 + 0 to 21 + 6 weeks of gestation]. *Ultraschall Med*. 2012;33(6):593-6.
9. Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, Hill G, Nicely LV, Sundaram U, et al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. *American journal of medical genetics Part A*. 2009;149A(4):573-83.
10. Migliore L, Migheli F, Coppede F. Susceptibility to aneuploidy in young mothers of Down syndrome children. *TheScientificWorldJournal*. 2009;9:1052-60.
11. Ghosh S, Feingold E, Chakraborty S, Dey SK. Telomere length is associated with types of chromosome 21 nondisjunction: a new insight into the maternal age effect on Down syndrome birth. *Human genetics*. 2010;127(4):403-9.
12. Oliver TR, Feingold E, Yu K, Cheung V, Tinker S, Yadav-Shah M, et al. New insights into human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. *PLoS genetics*. 2008;4(3):e1000033.
13. Newberger DS. Down syndrome: prenatal risk assessment and diagnosis. *American family physician*. 2000;62(4):825-32, 37-8.
14. Hildebrand E, Kallen B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(4):310-5.
15. Hunter JE, Allen EG, Shin M, Bean LJ, Correa A, Druschel C, et al. The association of low socioeconomic status and the risk of having a child with Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2013;15(9):698-705.
16. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reproductive health*. 2014;11 Suppl 3:S6.
17. Maymon R, Zimmerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skin-fold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(4):501-5.
18. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2014;19(3):183-7.
19. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):45-67.

20. Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wustemann M, Hillemanns P, Scharf A. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for Down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;275(6):469-74.
21. Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, Flessel MC, Goldman S, Currier RJ, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014.
22. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(1):6-10.
23. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;7(4):245-50.
24. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(1):109-14.
25. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(1):5-11.
26. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(2):151-5.
27. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;33(1):18-22.
28. Florjanski J, Fuchs T, Zimmer M, Homola W, Pomorski M, Blok D. The role of ductus venosus Doppler flow in the diagnosis of chromosomal abnormalities during the first trimester of pregnancy. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2013;22(3):395-401.
29. Iliescu DG, Cara ML, Tudorache S, Antsaklis P, Novac LV, Antsaklis A, et al. Agenesis of ductus venosus in sequential first and second trimester screening. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(11):1099-105.
30. Berkthold L, von Kaisenberg CS, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free beta-hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(3):413-20.
31. Verweij EJ, van den Oever JM, de Boer MA, Boon EM, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;31(2):81-6.
32. Lim JH, Park SY, Ryu HM. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 using cell-free fetal DNA in maternal blood. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(2):58-66.
33. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(1):16-26.
34. Cuckle H, Maymon R. Role of second-trimester ultrasound in screening for Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(3):241-4.
35. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(3):247-61.
36. Moreno-Cid M, Rubio-Lorente A, Rodriguez MJ, Bueno-Pacheco G, Tenias JM, Roman-Ortiz C, et al. Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in

- detection of fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(3):247-53.
37. Singh C, Biswas A. Impact of gestational age on nuchal fold thickness in the second trimester. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(4):687-90.
  38. Wax JR, Bookman L, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: diagnosis, clinical associations, and outcomes. *Obstetrical & gynecological survey*. 2003;58(6):407-14.
  39. Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2006;8(1):9.
  40. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Candiani M, Venturini PL, Ferrero S, Greco T, et al. Aberrant right subclavian artery in Down syndrome fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015.
  41. Vos FI, De Jong-Pleij EA, Bakker M, Tromp E, Pajkrt E, Kagan KO, et al. Nasal bone length, prenasal thickness, prenasal thickness-to-nasal bone length ratio and prefrontal space ratio in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(2):211-6.
  42. Ozcan T, Ozlu T, Allen J, Peterson J, Pressman EK. Predictive role of prenasal thickness and nasal bone for Down syndrome in the second trimester. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;171(2):220-4.
  43. Abbott MA, Benn P. Prenatal genetic diagnosis of Down's syndrome. Expert review of molecular diagnostics. 2002;2(6):605-15.
  44. Canini S, Prefumo F, Famularo L, Venturini PL, Palazzese V, De Biasio P. Comparison of first trimester, second trimester and integrated Down's syndrome screening results in unaffected pregnancies. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2002;40(6):600-3.
  45. Hixson L, Goel S, Schuber P, Faltas V, Lee J, Narayakkadan A, et al. An Overview on Prenatal Screening for Chromosomal Aberrations. *Journal of laboratory automation*. 2015.
  46. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SW, Hsu JJ, Chen RC, Tseng YJ, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014;35(4):296-301.
  47. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben-Rafael Z, et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenatal diagnosis*. 1997;17(11):1001-9.
  48. Ranzini AC, Guzman ER, Ananth CV, Day-Salvatore D, Fisher AJ, Vintzileos AM. Sonographic identification of fetuses with Down syndrome in the third trimester: a matched control study. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(5 Pt 1):702-6.
  49. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *European journal of medical genetics*. 2015.
  50. Shi XM, Fang Q, Chen BJ, Xie HN, Xie YJ, Chen JH, et al. Investigation of ultrasound markers in screening fetal trisomy 21. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2013;48(2):81-5.
  51. Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995-2011). *Prenatal diagnosis*. 2012;32(2):142-53.
  52. Bundesministerium für Familie S, Frauen und Jugend. Schwangerschaftsabbruch nach § 218 Strafgesetzbuch 2015 [updated 02.07.2015;11.10.2015]. Available from: <http://www.bmfsfj.de/BMFSFJ/gleichstellung,did=98262.html>.
  53. McCabe LL, McCabe ER. Call for change in prenatal counseling for Down syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158A(3):482-4.
  54. Britt DW, Risinger ST, Miller V, Mans MK, Krivchenia EL, Evans MI. Determinants of parental decisions after the prenatal diagnosis of down syndrome: bringing in context. *American journal of medical genetics*. 2000;93(5):410-6.

55. Quadrelli R, Quadrelli A, Mechoso B, Laufer M, Jaumandreu C, Vaglio A. Parental decisions to abort or continue a pregnancy following prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in a setting where termination of pregnancy is not legally available. *Prenatal diagnosis*. 2007;27(3):228-32.
56. Choi H, Van Riper M, Thoyre S. Decision making following a prenatal diagnosis of Down syndrome: an integrative review. *Journal of midwifery & women's health*. 2012;57(2):156-64.
57. Hurford E, Hawkins A, Hudgins L, Taylor J. The decision to continue a pregnancy affected by Down syndrome: timing of decision and satisfaction with receiving a prenatal diagnosis. *Journal of genetic counseling*. 2013;22(5):587-93.
58. Mattheis PJ, Hickey F, Tinkle BT, Hopkin R. Prenatal diagnosis: beyond decisions about termination. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(5):728; author reply -9.
59. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *Journal of biomedical science*. 2015;22:41.
60. Trento LU, Pruetz JD, Chang RK, Detterich J, Sklansky MS. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: impact of mode of delivery on neonatal outcome. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(13):1250-5.
61. Werlein A, Goebert P, Maier RF. Planning delivery in cases of congenital malformations from the neonatologist's point of view. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*. 2014;218(1):27-33.
62. Mogra R, Zidere V, Allan LD. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(3):320-4.
63. Gidiri M, McFarlane J, Holding S, Morgan RJ, Lindow SW. Uptake of invasive testing following a positive triple test for Down's syndrome. Are midwives different counsellors compared with obstetricians? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;27(2):148-9.
64. Cooke A, Mills TA, Lavender T. Advanced maternal age: delayed childbearing is rarely a conscious choice a qualitative study of women's views and experiences. *International journal of nursing studies*. 2012;49(1):30-9.
65. Rankin J, Tennant PW, Bythell M, Pearce MS. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1373-81.
66. 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*. 2014;60(1):78-87.
67. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, 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*. 2011;13(11):913-20.
68. Chitayat D, Langlois S, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2011;33(7):736-50.
69. 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*. 1999;19(9):808-12.
70. Vincent VA, Edwards JG, Young SR, Nachtigal M. Pregnancy termination because of chromosomal abnormalities: a study of 26,950 amniocenteses in the southeast. *Southern medical journal*. 1991;84(10):1210-3.
71. Statistisches-Bundesamt. Gesundheit - Schwangerschaftsabbrüche: Statistisches Bundesamt; 2014 [10.04.2015]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Schwangerschaftsabbrueche/Schwangerschaftsabbrueche.html>.
72. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9311):1019-25.
73. Maatta T, Maatta J, Tervo-Maatta T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Healthcare and guidelines: a population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. *Journal of intellectual & developmental disability*. 2011;36(2):118-26.

74. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(2):104-8.
75. Engels MA, Bholra SL, Twisk JW, Blankenstein MA, van Vugt JM. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;174:59-63.
76. Garrouste C, Le J, Maurin E. The choice of detecting Down syndrome: does money matter? *Health economics*. 2011;20(9):1073-89.
77. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and noninvasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(6):511-7.
78. Kramer RL, Jarve RK, Yaron Y, Johnson MP, Lampinen J, Kasperski SB, et al. Determinants of parental decisions after the prenatal diagnosis of Down syndrome. *American journal of medical genetics*. 1998;79(3):172-4.
79. Fuchs IB, Muller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW, Henrich W. 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*. 2007;29(1):38-43.
80. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167A(1):26-39.
81. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Advances in clinical chemistry*. 2007;43:177-210.
82. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenatal diagnosis*. 2010;30(7):644-52.
83. Viora E, Errante G, Bastonero S, Sciarrone A, Campogrande M. Minor sonographic signs of trisomy 21 at 15-20 weeks' gestation in fetuses born without malformations: a prospective study. *Prenatal diagnosis*. 2001;21(13):1163-6.
84. Ting YH, Lao TT, Lau TK, Chung MK, Leung TY. Isolated absent or hypoplastic nasal bone in the second trimester fetus: is amniocentesis necessary? *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*. 2011;24(4):555-8.
85. Papp C, Szigeti Z, Toth-Pal E, Hajdu J, Joo JG, Papp Z. Ultrasonographic findings of fetal aneuploidies in the second trimester--our experiences. *Fetal diagnosis and therapy*. 2008;23(2):105-13.
86. Bleu G, Coulon C, Vaast P, Bourgeot P, Sfeir R, Boute O, et al. [Hyperechogenic fetal bowel: Which fetal and neonatal outcome? A French study of 149 cases]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2015;44(6):558-64.
87. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(10):1053-63.

## 9 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christine Deutinger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Systematische Auswertung sonographischer Hinweiszeichen für Down-Syndrom im zweiten Trimenon und ihre Rolle als mögliche Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung betroffener Eltern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## 10 Lebenslauf

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



## 11 Publikationsliste

Folgende Publikationen sind aus meiner Dissertation hervorgegangen:

1. Alexander Weichert, Thorsten Braun, **Christine Deutinger**, Wolfgang Henrich, Karim D. Kalache und Joerg Neymer (2016): Prenatal decision-making in the second and third trimester in trisomy 21-affected pregnancies.  
(PMID: 27442357; DOI: 10.1515/jpm-2016-0108)

## 12 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Christine Deutinger hatte Anteil an folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Alexander Weichert, Thorsten Braun, **Christine Deutinger**, Wolfgang Henrich, Karim D. Kalache und Joerg Neymer], [Prenatal decision-making in the second and third trimester in trisomy 21-affected pregnancies.], [Journal of Perinatal Medicine], [2016]

Beitrag im Einzelnen:

Rekrutierung und Zusammenfassung des Primärdatensatzes aus der Datenbank der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die erhobenen Daten und Befunde der pränatalen Ultraschalluntersuchungen wurden den jeweiligen digitalisierten Patientenakten, Geburtsprotokollen, neonatologischen Therapieberichten und Pathologieberichten entnommen.

## 13 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karim D. Kalache für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung und Betreuung durchzuführen. Seine Geduld, seine Unterstützung und seine immer konstruktive Kritik waren für mich nicht selbstverständlich und dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Dr. med. Alexander Weichert danke ich besonders für seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Durch sein Feedback, seine Anregungen und Denkanstöße wurde ich immer wieder motiviert, bestmögliche Arbeit zu leisten.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich nicht nur während meines gesamten Studiums unterstützt haben, sondern mir auch während meiner Arbeit an der Dissertation immer seelisch, moralisch und auch fachlich zur Seite standen.

Nicht nur einmal hat auch mein Freund seine Bedürfnisse hintangestellt, um mir während dieser Zeit seelisch beizustehen und mich zu motivieren. Dafür möchte ich mich hiermit von Herzen bei ihm bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank für ständigen Rückhalt allen Verwandten, Freunden und Bekannten, die mich während dieser Zeit immer wieder motiviert haben.