

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

DISSERTATION

Prospektive Studie zur Detektion von Fehlbildungen im Erst-
und Zweittrimester-Screening durch Experten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Sumitra Bacovsky

aus Wien

Datum der Promotion: 21.06.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits am 27. August 2019 im Journal of Perinatal Medicine veröffentlicht:

Chen FC, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. *Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands*. Journal of perinatal medicine. 2019;47(6):619-24.

Es soll zudem ausdrücklich erwähnt werden, dass insgesamt drei Fälle von Auffälligkeiten der hinteren Schädelgrube mit assoziierter Spina bifida, die in dieser Single-Center-Studie in Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, des positiv-prädiktiven Wertes und des negativ-prädiktiven Wertes des Ersttrimester-Screenings miteinfließen, bereits in der folgenden Studie (1) untersucht und publiziert wurden:

Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. *Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study*. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980). 2017;38(2):151-7.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Abstract.....	9
Kurzzusammenfassung	11
1 Einleitung.....	13
1.1 Ultraschall in der Schwangerenvorsorge.....	13
1.2 Das Ersttrimester-Screening	14
1.2.1 Aneuploidie-Screening.....	14
1.2.2 Frühe Fehlbildungsdiagnostik	16
1.2.3 Vorteile und Kritik des Screenings im ersten Trimester.....	17
1.3 Zweittrimester-Screening.....	18
1.4 Prävalenz von Fehlbildungen.....	19
1.5 Softmarker	19
1.5.1 Die Rolle der Softmarker	20
1.5.2 Softmarker im Rahmen des „Combined Test“ im Ersttrimester-Screening.....	20
1.6 Definition der in der vorliegenden Studie untersuchten Softmarker.....	21
1.6.1 Intrakardialer echogener Fokus (ICEF)/ „White Spot“/ „Golfballphänomen“	21
1.6.2 Plexus-choroideus-Zyste (cyst of plexus choroideus= CPC)	21
1.6.3 Grenzwertige Nierenbeckenweite.....	21
1.6.4 Abnorme Kopfform	21
1.6.5 Echogener Darm	22
1.6.6 Hyperechogene Nieren.....	22
1.6.7 Grenzwertige Hirnventrikelweite	23
1.6.8 Kurzes Femur	23
1.6.9 Singuläre Umbilikalarterie („singular umbilical artery“- SUA).....	23
1.6.10 Aplastisches und hypoplastisches Nasenbein	24
1.6.11 Pränasales Ödem.....	24
1.6.12 Sonderfall erhöhte Nackentransparenz (NT)/ Nackenödem.....	25
1.7 Andere untersuchte fetale Marker	25
1.7.1 Rechtsläufiger Aortenbogen (Right Aortic Arch, RAA)	25
1.7.2 „Reversed flow“ des Ductus venosus.....	26
1.7.3 Aberrante rechte Arteria subclavia.....	26
1.7.4 Lineare Insertion der AV-Klappen	26
1.7.5 Laterale Halszysten.....	27
1.7.6 Trikuspidalregurgitation.....	27
1.7.7 Links-persistierende Vena cava superior	28
1.7.8 Intraabdominale Kalzifikation	28
1.8 Untersuchte „systemische“ Auffälligkeiten	28
2 Fragestellung der Arbeit	30
3 Methodik.....	32
3.1 Studiendesign.....	32
3.2 Datenerhebung	32
3.2.1 Erfassung fetaler und maternaler Charakteristika	32
3.2.2 Erfassung des postnatalen Schwangerschaftsausgangs.....	34
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.4 Datenrecherche und Datenmanagement.....	34

3.5	Statistische Auswertung	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Anzahl der detektierten Fehlbildungen	37
4.2	Anzahl der detektierten sonografischen Marker	37
4.3	Schwangerenkollektiv	38
4.3.1	Eingeschlossene Feten.....	38
4.3.2	Schwangerenkollektiv	40
4.4	Fehlbildungen	41
4.5	Kontrollbedürftige Befunde	43
4.6	Gesamt-Sensitivität des Ersttrimester-Screenings.....	44
4.7	Zuordnung der Auffälligkeiten zu Organsystemen	45
4.8	Sonografische Softmarker	52
4.8.1	Feten mit isolierten Markern	53
4.8.2	Marker bei Feten mit Fehlbildungen	54
4.8.3	Softmarker bei Feten mit chromosomaler Aberration.....	57
4.8.4	Singuläre sonografische Marker.....	60
4.9	Postnataler Schwangerschaftsausgang	61
4.9.1	Ausgang der Schwangerschaft.....	62
4.9.2	Geschlecht	62
4.9.3	Geburtsmodus	62
4.9.4	Postnatale Diagnose der Feten mit Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening.....	62
4.9.5	Feten mit Nebenbefunden	63
4.9.6	Feten mit Aneuploidien und anderen chromosomalen Auffälligkeiten	63
4.9.7	Postnatal gesunde Feten nach vorangegangenem Fehlbildungsbefund.....	64
4.9.8	Schwangerschaftsausgang abhängig vom Diagnosezeitpunkt der fetalen Auffälligkeiten	64
4.9.9	Schwangerschaftsausgang bei Feten mit singulären sonografischen Markern im ersten und zweiten Trimester	65
5	Diskussion	68
5.1	Schwangerenkollektiv	68
5.2	Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester-Screening	69
5.2.1	Sensitivität des Ersttrimester-Screenings in der Fehlbildungsdiagnostik	69
5.2.2	Häufigkeiten der Fehlbildungen in den einzelnen Organsystemen.....	72
5.2.3	Sensitivitäten der einzelnen Organsysteme	73
5.2.4	Erklärungsansätze für die variierenden Sensitivitäten in den unterschiedlichen Organsystemen.....	77
5.2.5	Schwangerschaftsausgang	77
5.3	Softmarker	79
5.3.1	Feten mit isolierten sonografischen Markern	79
5.3.2	Feten mit kombinierten sonografischen Markern und Fehlbildungen.....	80
5.3.3	Sonografische Marker bei Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten	81
5.3.4	Singuläre sonografische Marker.....	83
5.4	Stärken und Limitationen	86
5.4.1	Stärken dieser Arbeit.....	86
5.4.2	Limitationen dieser Arbeit	86
5.5	Schlussfolgerungen.....	87
6	Literaturverzeichnis	90
	ANHANG I: Einverständniserklärung der Patientinnen	102
	ANHANG II: Erhebungsbogen zum Ausgang der Schwangerschaft	103
	Eidesstattliche Versicherung.....	104
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	105

Lebenslauf.....	106
Publikationsliste	108
Danksagung	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Feten mit Fehlbildungen im zweiten Trimester.....	39
Abbildung 2: Altersverteilung der Feten mit isolierten Softmarkern im zweiten Trimester.....	40
Abbildung 3: Entwicklung der Fehlbildungsbefunde: Fokus auf das erste Trimester.....	42
Abbildung 4: Entwicklung der Fehlbildungsbefunde: Fokus auf das zweite Trimester.....	42
Abbildung 5: Entwicklung der kontrollbedürftigen Befunde: Fokus auf das erste Trimester.....	43
Abbildung 6: Entwicklung der kontrollbedürftigen Befunde: Fokus auf das zweite Trimester...	43
Abbildung 7: Vierfeldertafel aller auffälligen Befunde im Ersttrimester-Screening.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Fehlbildungsbefunde pro Organsystem im ersten Trimester	46
Tabelle 2: Anzahl der Fehlbildungsbefunde pro Organsystem im zweiten Trimester	46
Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert für die einzelnen Organsysteme	47
Tabelle 4: Übersicht der falsch negativen erst im zweiten Trimester erkannten Fehlbildungsbefunde in den verschiedenen Organen	48
Tabelle 5: Übersicht der im Ersttrimester-Screening detektierten sowie nicht detektierten Fehlbildungen	51
Tabelle 6: Übersicht über die ausgewerteten sonografischen Marker	52
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Softmarker bei den Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Softmarker-positiven Feten pro Trimester.....	53
Tabelle 8: Häufigkeiten der fetalen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Feten mit anderen Auffälligkeiten pro Semester	54
Tabelle 9: Häufigkeiten der systemischen Auffälligkeiten bei Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester.....	54
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Softmarker bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester.....	55
Tabelle 11: Häufigkeiten der fetalen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Feten mit anderen Auffälligkeiten pro Trimester	56
Tabelle 12: Häufigkeiten der systemischen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester.....	56
Tabelle 13: Verteilung der chromosomalen Auffälligkeiten im Fehlbildungs- und Softmarker-Kollektiv	57
Tabelle 14: Anteil der Marker pro Fetus bei chromosomalen Aberrationen im ersten und zweiten Trimester	57
Tabelle 15: Verteilung der untersuchten Marker bei Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten im Erst- und Zweittrimester-Screening.....	58
Tabelle 16: Singuläre sonografische Marker im Softmarker-Kollektiv zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Trimesters	61
Tabelle 17: Übersicht über den postnatalen Schwangerschaftsausgang und den Geburtsmodus im Fehlbildungskollektiv (FB) und im Softmarker-Kollektiv (SM).....	61
Tabelle 18: Im ersten und zweiten Trimester erfasste Diagnosen bei postnatal unauffälligen Kindern	64
Tabelle 19: Schwangerschaftsausgang abhängig vom Diagnosezeitpunkt der fetalen Auffälligkeiten	65

Abkürzungsverzeichnis

ARSA	Aberrante rechte Arteria subclavia
AU	Abdomenumfang
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
β-HCG	Freie beta-Untereinheit des humanen Choriogonadotropins
BPD	Biparietaler Durchmesser
BS	Brain Stem/ Hirnstamm
CCAM	Kongenitale zystische adenomatoide Malformation der Lunge
cffDNA	Cell-free fetal deoxyribonucleic acid
CM	Cisterna magna
CPC	Cyst of plexus choroideus/ Plexus-choroideus-Zyste
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ETS	Ersttrimester-Screening
EUROCAT	European Registration of Congenital Anomalies and Twins
FB	Fehlbildung
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
FL	Femurlänge
FMF	Fetal Medicine Foundation
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser
FTS	First-Trimester-Screening
GenDG	Gendiagnostik-Gesetz
ICEF	Intracardiac echogenic focus/ Intrakardialer echogener Fokus
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IT	Intracranial translucency
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KU	Kopfumfang
LPVCS	Links-persistierende Vena cava superior
MTS	Mid Trimester Screening
NIHF	Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
NIPT	Non Invasive Prenatal Testing/ Nicht-invasiver Pränataltest
NT	Nuchal Translucency/ Nackentransparenz
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein A
PFO	Persistierendes Foramen ovale
RAA	Right aortic arch/ Rechtsläufiger Aortenbogen
RCOG	Royal College of Obstetrics and Gynecology
SGA	Small for gestational age
SM	Softmarker
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
SUA	Singular umbilical artery/ Singuläre Umbilikalarterie
TCD	Transcerebellar diameter/ Transzerebellärer Durchmesser
VSD	Ventrikulärer Septumdefekt

Abstract

Introduction: Due to technological progress, sonographic detection of many fetal malformations is possible in the first trimester of pregnancy. The aim of this study was to evaluate the potential of first trimester screening (FTS) concerning the detection rates of fetal anomalies in comparison to mid trimester screening (MTS). A secondary aim was to determine the frequency of sonographic soft markers which occur isolated or in combination with malformations.

Materials and methods: From August 2010 to September 2013 a prospective single-center study on the detection rate of structural malformations was conducted including all pregnant women who underwent FTS by DEGUM II-specialists in Berlin. All women with sonographic anomalies or sonographic soft markers who attended FTS at 11+0 to 13+6 gestational weeks were included. Findings of FTS were compared to results of MTS and pregnancy and neonatal outcome. This study was based on the larger Berlin IT multi-center study (1).

Results: Among the 10294 cases that were evaluated, there were 235 cases of fetal anomaly (including 115 with a pathological finding in FTS and 173 in MTS) and, apart from them, 598 cases with isolated sonographic soft markers. After completing the ultrasound examination in MTS there were 120 cases of undetected malformations in FTS. The resulting sensitivity for fetal anomaly at FTS was 48.1 %, specificity 99.96 %, positive predictive value 96.5 % and negative predictive value 98.82 %. Sensitivities varied dependent on the affected organ system and the diagnoses and reached highest rates for anomalies of the fetal abdomen (84 %), the spine (67 %), the bone system (56 %) and the face (57 %).

There were 142 cases of combined fetal anomaly and sonographic soft markers leading to 7.2% of fetuses with soft markers in the study population. Echogenic intracardiac focus was the most common sonographic marker. 60.4% of fetuses with structural anomalies had additional sonographic soft markers. Nearly 75% of the sonographic soft markers were isolated findings in the second trimester. Hypoplastic nasal bone was the most frequent soft marker in fetuses with structural anomalies, trisomy 21 and trisomy 18.

Conclusion: FTS can detect almost half of all fetal anomalies with positive predictive values of 89% and more.

Sonographic markers were a common finding in 7.2% of the study population. Especially isolated singular markers are often temporary and should not cause anxiety among couples after a normal FTS and MTS and a low risk score for chromosomal anomalies.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Aufgrund verbesserter hochauflösender Ultraschall-Geräte können viele Organauffälligkeiten bereits im Ersttrimester-Screening detektiert werden. Ziel dieser Studie war es, das Potential des Ersttrimester-Screenings (ETS) hinsichtlich der Detektionsrate für fetale Fehlbildungen im Vergleich zum Zweittrimester-Screening zu evaluieren. Sekundäre Fragestellung war die Erfassung der Häufigkeit isolierter und in Kombination mit Fehlbildungen auftretender sonografischer Softmarker.

Methodik: Im Zeitraum von August 2010 bis September 2013 wurde eine prospektive Studie in einer auf Feindiagnostik spezialisierten Praxis von DEGUM II-Experten in Berlin zur Detektion von Fehlbildungen im Erst- und Zweittrimester-Screening durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Feten bei denen ein Erst- und Zweittrimester-Screening durchgeführt wurde. Der Befund des Ersttrimester-Screenings wurde mit demjenigen des Zweittrimester-Screenings und dem postnatalen Schwangerschaftsausgang verglichen.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 10294 Feten erfasst, von denen 235 sonoanatomische Auffälligkeiten und 598 isolierte sonografische Softmarker aufwiesen. 115 Feten hatten einen Fehlbildungsbefund im Ersttrimester-Screening. Nach Komplettierung der Untersuchung im Zweittrimester-Screening zeigte sich bei 120 im Ersttrimester-Screening unauffälligen Feten ein Fehlbildungsbefund. Im Zweittrimester-Screening zeigten sich bei 173 Feten Fehlbildungsbefunde. Es resultierte eine Sensitivität von 48,1%, eine Spezifität von 99,96%, ein positiv prädiktiver Wert von 96,5% und ein negativ prädiktiver Wert von 98,82% für die Detektion von Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening. Die Sensitivitäten variierten stark je nach betroffenem Organsystem und der jeweiligen Diagnose und erreichten die höchsten Werte für das fetale Abdomen (84%), die fetale Wirbelsäule (67%), das fetale Gesicht (57%) und das fetale Skelett (56%).

142 Feten aus dem Fehlbildungskollektiv und damit 7,2% der gesamten Studienpopulation wiesen sonografische Softmarker auf. Der intrakardiale echogene Fokus stellte den häufigsten Softmarker in dieser Studie dar. Bei 60,4% der Feten mit Fehlbildungen konnten zusätzlich sonografische Marker nachgewiesen werden. Fast drei Viertel der isolierten sonografischen Marker im zweiten Trimester waren singuläre Befunde. Das hypoplastische Nasenbein war der häufigste Softmarker bei Feten mit Fehlbildungen im ETS.

Schlussfolgerung: Im Ersttrimester-Screening konnte mit positiv prädiktiven Werten von mehr als 89% fast die Hälfte der Fehlbildungen detektiert werden.

Sonografische Marker sind häufig und kamen bei 7,2% der gesamten Studienpopulation vor. Vor allem singuläre isolierte sonografische Marker sind meist temporäre Befunde, die nach unauffälligem Ersttrimester-Screening und nach Ausschluss struktureller Anomalien nicht zur Verunsicherung werdender Eltern führen sollten.

1 Einleitung

1.1 Ultraschall in der Schwangerenvorsorge

Heutzutage gibt es in Deutschland im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien drei empfohlene und von den gesetzlichen Krankenkassen übernommene Ultraschalluntersuchungen:

- in der 9.-12. Schwangerschaftswoche (SSW)
- in der 19.-22. SSW
- in der 29.-32. SSW

In der ersten Untersuchung wird die Schwangerschaft bestätigt und auf eine intrauterine Lage kontrolliert, die Herzaktion dargestellt, eine eventuelle Mehrlingsschwangerschaft detektiert und das genaue Gestationsalter festgestellt. Im Rahmen der zweiten Ultraschalluntersuchung besteht die Möglichkeit einer „Basis-Ultraschalluntersuchung“ mit Biometrie, allerdings ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie, und die Möglichkeit einer „erweiterten Basis-Untersuchung“ durch einen dafür qualifizierten Gynäkologen¹ mit Darstellung von fetalem Kopf, Hals und Rücken, Thorax und Rumpf. Im dritten Trimester wird wiederum die fetale Biometrie und die zeitgerechte Entwicklung des Kindes überprüft und zudem die Kindslage bestimmt (2).

In der Anlage 1c zu Abschnitt B Nummer 4 der Mutterschaftsrichtlinien sind die Indikationen für eine erweiterte Ultraschalldiagnostik geregelt. Dazu zählen neben der Durchführung intrauteriner Eingriffe wie beispielsweise Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutgewinnung oder Punktionen von Körperhöhlen und Gefäßen auch die Ausschlussdiagnostik bei erhöhtem fetalen Risiko für Fehlbildungen und Erkrankungen. Bei Risikofaktoren (genetisch bedingte oder familiär gehäufte Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese, Auffälligkeiten in den standardmäßigen Ultraschalluntersuchungen, auffällige laborchemische Befunde sowie teratogene Noxen), psychischer Belastung (Fehlbildungsangst der Patientin) oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik können zusätzlich das Erst- und Zweittrimester-Screening bei einem auf Pränataldiagnostik spezialisierten Gynäkologen zur Detektion von Aneuploidien, Fehlbildungen und anderen Schwangerschaftskomplikationen in Anspruch genommen werden (2).

In Deutschland ist die Qualifikation der Untersucher nach dem Mehrstufenkonzept der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) geregelt. Es gibt drei Stufen:

¹ Es sind stets Personen weiblichen und männlichen Geschlechts gleichermaßen gemeint; aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet.

DEGUM-Stufe I befähigt zu einer Untersuchung, deren Schwerpunkt auf der Erkennung von Hinweiszeichen für fetale Erkrankungen, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen im Zeitraum von 19-22 SSW liegt und erfordert die Zusammenarbeit mit Untersuchern der DEGUM-Stufen II und III (3). Die sonografische Diagnostik nach DEGUM-Stufe II dient der Detektion von Fehlbildungen in speziellen Risikokollektiven und befähigt die Untersucher zur Durchführung des sogenannten „Organscreenings“. Über die Zwischenstufe des Kursleiters, deren Status besonders qualifizierten und mehrjährig erfahrenen Untersuchern der DEGUM-Stufe II vorbehalten ist, können in der Pränataldiagnostik wissenschaftlich aktive Mitglieder nach mindestens zweijährigem Kursleiterstatus die DEGUM-Stufe III beantragen (4, 5).

1.2 Das Ersttrimester-Screening

Das Ersttrimester-Screening (ETS) wird normalerweise im Zeitraum von 11+0 bis 13+6 SSW durchgeführt. Es dient der Detektion von Chromosomenstörungen und nicht-chromosomalen fetalen Fehlbildungen. Der Fokus der pränatalen Diagnostik verlagert sich nicht zuletzt wegen des von Prof. Kypros Nicolaides entwickelten Konzepts der „Umkehr der Pyramide der Schwangerenvorsorge“ immer mehr ins erste Trimester. Zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft kann somit eine Einstufung als Hochrisiko- oder Niedrigrisikoschwangerschaft erfolgen und die Anzahl der Untersuchungen angepasst werden. Damit können frühzeitig gegebenenfalls weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen gezogen werden (6).

Für die Durchführung der frühen Fehlbildungsdiagnostik werden fundierte Kenntnisse in der sonografischen Beurteilung und somit die DEGUM-Stufe II oder III vorausgesetzt. Für die Durchführung der Risikoberechnung von Chromosomenstörungen muss der Untersucher zur Zertifizierung eine Prüfung bei der Fetal Medicine Foundation in Deutschland oder England ablegen. Zudem unterliegt das Ersttrimester-Screening in Deutschland dem Gendiagnostik-Gesetz (GenDG), weshalb vor der Durchführung ein Beratungsgespräch zu den Inhalten der Untersuchung und den sich daraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen geführt werden muss, das optimalerweise schriftlich festgehalten werden sollte (7, 8).

1.2.1 Aneuploidie-Screening

Das Risiko für Aneuploidien kann im ersten Trimester mithilfe der fetalen Nackentransparenz (NT), des mütterlichen Alters sowie anhand von zwei Laborparametern, dem freien beta-HCG und dem PAPP-A, abgeschätzt werden. Dieser Test wird auch als „combined test“ bzw. kombinierter Test bezeichnet und bietet eine Detektionsrate von bis zu 90% für Feten mit Trisomie 21 und anderen schwerwiegenden Aneuploidien bei einer falsch-positiven Rate von 5%

(9). Anhand dieser Werte wird dann anhand eines Algorithmus der Fetal Medicine Foundation ein adjustiertes Risiko für das Auftreten einer Trisomie 21, 13 oder 18 berechnet und die Schwangeren werden in drei Gruppen eingeteilt: niedriges, intermediäres und hohes Risiko (9-11). In einer neueren Studie wird die Detektionsrate für Trisomie 13 und Trisomie 18 mit 92% und 97% sogar noch höher angegeben als diejenige der Trisomie 21 mit 90%. Die falsch-positive Rate lag bei 4% (12). Anhand der NT können neben den häufigsten chromosomalen Aberrationen auch Hinweise auf seltenere chromosomale Anomalien und Syndrome, fetale strukturelle Auffälligkeiten wie beispielsweise schwere Herzfehler sowie ein höheres Risiko für Aborte und IUFT gegeben werden (6, 7).

Nach einem auffälligen Befund und damit einem hohen Risiko für Aneuploidien im Ersttrimester-Screening kann durch invasive Diagnostik eine mögliche Chromosomenaberration bestätigt werden. Die eingriffsbedingte Abortrate sowohl für die Amniozentese als auch für die Chorionzottenbiopsie wird auf 0,5-1% geschätzt, die Zahlen in der Literatur und die Studiendesigns variieren jedoch stark und werden in neueren Studien oft niedriger angegeben. Das „Royal College of Obstetrics and Gynecology“ (RCOG) empfiehlt jedoch, sich bei der Beratung der Schwangeren an die Abortrate von 1% zu halten, sofern für das Zentrum keine eigenen Daten vorhanden sind (13-16).

Eine andere Screening-Methode, die derzeit noch relativ teuer ist, stellt die nichtinvasive Pränataldiagnostik (NIPT) dar. Ende der 1990er-Jahre konnte erstmals gezeigt werden, dass im maternalen Plasma stark fragmentierte DNS fetalen, genauer gesagt plazentaren, Ursprungs nachweisbar ist. Diese Entdeckung machte man sich im Laufe der Jahre für die heutigen Tests der nichtinvasiven Pränataldiagnostik zunutze (17, 18). Bei diesem nichtinvasiven Screening-Test erfolgt eine Amplifizierung und Sequenzierung fetaler DNS, die im mütterlichen Plasma zirkuliert. Für die NIPT ist eine zellfreie fetale DNS (Englisch: cfDNA) -Fraktion im mütterlichen Blut von mindestens 4% nötig. Die Menge an cfDNA nimmt mit zunehmendem maternalen Gewicht ab. Außerdem wird sie durch die Ethnizität, den Raucherstatus und die maternale Biochemie (PAPP-A und freies β -HCG) beeinflusst (19). Es erfolgt routinemäßig eine Untersuchung auf Trisomie 21, 13 und 18, allerdings ist bei manchen Tests auch die Untersuchung auf Triploidien und Aberrationen der Geschlechtschromosomen möglich. Die zytogenetische Diagnostik aller 46 Chromosomen bleibt allerdings der invasiven Diagnostik vorbehalten. Der Einsatz der NIPT wird nach einem kombinierten Test im Ersttrimester-Screening mit intermediärem Risiko von $>1:1000$ (nach Richtlinien der Fetal Medicine Foundation (FMF) in England) oder $>1:500$ (FMF Deutschland) und $<1:50$ (FMF England) oder $<1:150$ (FMF Deutschland) empfohlen. Er kann aber auch unabhängig vom adjustierten Risiko

des ETS bei jeder Schwangeren auf deren Wunsch durchgeführt werden, wenn diese ihn selbst bezahlt (20). Eine aktuelle Metaanalyse zeigt eine kumulierte Sensitivität von 99,3% der NIPT für die Trisomie 21 (21). In einer anderen Metaanalyse aus dem Jahr 2015 wird eine kumulierte Detektionsrate von 99,2% sowie eine falsch-positive Rate von 0,09% für die Trisomie 21, sowie 96,3%/0,13% für die Trisomie 18, 91,0%/0,13% für die Trisomie 13 und 90,3%/0,23% für die Monosomie X angegeben (22).

1.2.2 Frühe Fehlbildungsdiagnostik

Die frühe Fehlbildungsdiagnostik im Rahmen des Ersttrimester-Screenings in 11+0 bis 13+6 SSW rückt durch die immer höhere Auflösung der Ultraschallgeräte in den Händen von Experten in den Fokus der Fehlbildungsdiagnostik. Die frühere Erkennung von schweren Fehlbildungen hat für das Schwangerschaftsmanagement klare Vorteile. Neben der Messung der Scheitel-Steiß-Länge, des biparietalen und frontookzipitalen Durchmessers bzw. des Kopfumfanges, der Nackentransparenz, des Nasenbeines, der Femurlänge und des Abdomenumfanges zur Biometrie können im ersten Trimester auch die Organe dargestellt werden. Es erfolgt eine Untersuchung des fetalen Kopfes mit Darstellung des knöchernen Schädels und der Gehirnstrukturen, des Abdomens mit Prüfung des Magens auf Darstellbarkeit und Visualisierung der Nabelschnurinsertionsstelle sowie der Wirbelsäule und der darüberliegenden Haut. Des Weiteren wird die fetale Blase dargestellt und die Nieren, das Zwerchfell sowie die unteren und oberen Extremitäten beurteilt. Eine frühe fetale Echokardiografie mit Einstellung des Vierkammerblickes zur Beurteilung des Septums und der Herzklappen und eine Darstellung der Ausstrombahnen kann zudem durchgeführt werden. Unter Zuhilfenahme des Spektraldopplers können Strömungsrichtungen und Strömungsgeschwindigkeiten sowie –unregelmäßigkeiten des fetalen Blutflusses dargestellt werden (23).

Ein aktuelles Review zeigt eine durchschnittliche Sensitivität von 50% für die Detektion von strukturellen Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening, die Sensitivitäten der untersuchten Studien variieren jedoch, nicht zuletzt wegen des unterschiedlichen Studiendesigns, mit Sensitivitäten von 30,3% bis 70% stark (24). Diese Diskrepanzen könnten allerdings durch standardmäßig verwendete Untersuchungsprotokolle verbessert werden (24, 25). Syngelaki et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2011 Fehlbildungen, die immer im frühen Fehlbildungultraschall detektierbar seien (26). Zu diesen wurden beispielsweise die Omphalozele, die Anenzephalie, die alobäre Holoprosenzephalie, die Gastroschisis und die Megazystis gezählt. Daneben zeigten sie eine Gruppe von Fehlbildungen auf, die aufgrund ihrer

Entwicklung erst im zweiten oder dritten Trimester erfassbar seien. Dazu zählten sie die Mikrozephalie, die Agenesie des Corpus callosum, zystische adenomatoide Malformationen der Lunge oder pulmonale Sequestrationen, die semilobäre Holoprosenzephalie, eine Hypoplasie des Kleinhirnes oder des Vermis und Darmobstruktionen. Auch die meisten Fälle einer schwerwiegenden Hydronephrose aufgrund einer ureteralen Stenose oder eines vesikoureteralen Refluxes seien erst im zweiten oder dritten Trimester feststellbar. Andere Fehlbildungen seien abhängig von den verwendeten Ultraschallgeräten, der Expertise der Untersucher, der verfügbaren Zeit pro Untersuchung, verwendeten Untersuchungsprotokollen und dem Einsatz von transvaginalem Schall potenziell im Ersttrimester-Screening detektierbar, vor allem wenn sie durch einen zusätzlichen Ultraschallmarker, wie eine verdickte Nackentransparenz, demaskiert werden (26).

1.2.3 Vorteile und Kritik des Screenings im ersten Trimester

Ein klarer Vorteil des Screenings im ersten Trimester ist, dass bei der Detektion von Auffälligkeiten die weitere Diagnostik unmittelbar angeschlossen werden kann und eine invasive Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie bereits ab 11+0 SSW möglich ist. Im Falle einer schweren Fehlbildung oder einer Chromosomenanomalie kann die Planung der weiteren Schwangerschaft somit bereits wesentlich früher stattfinden. Einerseits bleibt der Patientin mehr Zeit um sich auf das Leben mit einem schwerkranken Kind einzustellen, andererseits kann auch die Geburt zur optimalen Versorgung des Kindes in einer Klinik mit entsprechender Versorgung geplant werden. Bei einigen Fehlbildungen oder Schwangerschaftskomplikationen, beispielsweise auch beim fetofetalen Transfusionssyndrom (FFTS), besteht die Möglichkeit zur fetalchirurgischen Intervention und Verbesserung der Prognose durch frühzeitiges Eingreifen. Bei Wunsch der Eltern kann außerdem eine Abruption aus medizinischer Indikation vor dem zweiten Trimester durchgeführt werden. Auf der anderen Seite wird als ein Kritikpunkt der pränatalen Diagnostik im ersten Trimester die hohe Spontanabortrate bei Feten mit Aneuploidien im Laufe der Schwangerschaft angesehen. Für die Trisomie 21 werden Aborte nach der 12. SSW bis zum Ende der Schwangerschaft in 30% der Fälle beschrieben, für die Trisomie 13 und 18 sogar noch häufiger (9, 27). Der Druck einer Entscheidung über den Ausgang der Schwangerschaft und die Verunsicherung, die durch auffällige und kontrollbedürftige Befunde auf den werdenden Eltern lastet, muss ebenso vor der frühzeitigen Diagnostik mit der werdenden Mutter bzw. den werdenden Eltern besprochen werden.

1.3 Zweittrimester-Screening

Die sonografische Feindiagnostik, auch „Organscreening“, „Feindiagnostik“ oder „Organschall“ genannt, findet normalerweise im Zeitraum von 18 bis 23 SSW statt. Neben der Detektion von Schwangerschaftskomplikationen dient sie vor allem der strukturierten Untersuchung aller fetalen Organsysteme und Erkennung von strukturellen Fehlbildungen oder funktionellen Auffälligkeiten. Der Untersuchungsumfang geht über denjenigen des in den Mutterschaftsrichtlinien verankerten „erweiterten Basisultraschalls“ hinaus und der Untersucher muss mindestens die DEGUM-Stufe II vorweisen können (siehe Kapitel 1.1). Neben der Fetometrie, der Untersuchung der Fruchtwassermenge, der Plazenta mit Nabelschnur und optional der Zervixlänge werden bei der Feindiagnostik folgende Strukturen untersucht (28):

- Kopf
 - Kopfform und Außenkontur
 - Gehirn: Seitenventrikel, Plexus choroideus, Cavum septi pellucidi, Zerebellum, Cisterna magna
- Gesicht
 - Seitenprofil mit Nasenbein
 - Orbitae
 - Mund-/Nasenbereich
- Nacken/Hals
- Wirbelsäule
 - Sagittaler und transversaler Schnitt
 - Hautkontur über der Wirbelsäule
- Herz
 - Herzfrequenz und Herzrhythmus
 - Größe, Form und Position
 - Vierkammerblick
 - Rechts- und linksventrikulärer Ausflusstrakt
- Thorax
 - Form des Thorax
 - Lunge
 - Zwerchfellkontur
- Abdomen
 - Bauchwand mit Nabelschnurinsertion

- Leber
- Magen
- Darm: Echogenität und Dilatation
- Urogenitaltrakt: Topographie und Struktur, Nierenbecken, Harnblase
- Extremitäten
 - Femur, Tibia, Fibula, Humerus, Radius, Ulna
 - Arme und Beine, Hände und Füße
 - Messung des Femurs und der Tibia oder der Fibula sowie des Humerus und der Ulna oder des Radius

Die standardmäßige Durchführung der Dopplersonografie der linken und rechten Arteria uterina und der Arteria umbilicalis im Zweittrimester-Screening wird in den Leitlinien derzeit im Niedrigrisiko-Kollektiv nicht empfohlen (29). Der uterine Doppler wird in der Praxis trotzdem häufig routinemäßig eingesetzt um Pathologien, die von einer gestörten Trophoblastinvasion ausgehen, detektieren zu können. Hierzu gehören die Präeklampsie, die Plazentainsuffizienz mit fetaler Wachstumsretardierung und (iatrogen induzierter) Frühgeburtlichkeit, die vorzeitige Plazentalösung und der intrauterine Fruchttod (30).

1.4 Prävalenz von Fehlbildungen

Die Prävalenz für Fehlbildungen wird – je nach Definition- auf etwa 1-3% geschätzt (26). Laut dem Fehlbildungsregister der „European Registration of Congenital Anomalies and Twins“ (EUROCAT) ergibt sich aktuell eine Prävalenz von 2,39% für schwerwiegende Fehlbildungen in Europa. Kongenitale Herzfehlbildungen bilden mit 6,5 pro 1000 Geburten die häufigste Subgruppe, gefolgt von Extremitäten-Fehlbildungen (3,8 pro 1000 Geburten), Fehlbildungen des Urogenitaltraktes (3,1 pro 1000 Geburten) und des Zentralnervensystems (2,3 pro 1000 Geburten) (31).

1.5 Softmarker

Als *Softmarker* werden sonografische Auffälligkeiten bezeichnet, die an sich keinen Krankheitswert haben, deren Auftreten aber ein Hinweiszeichen für chromosomale Aberrationen sein kann. Sie sind nicht spezifisch und treten oft nur vorübergehend auf. Das Auftreten von multiplen Markern erhöht dabei das Risiko für eine chromosomale Auffälligkeit (32-34). Im Gegensatz dazu stehen sonografische *Hardmarker*, also echte Fehlbildungen, die das Risiko für eine Chromosomenaberration erhöhen. Dazu gehören beispielsweise Herzfehler, eine Duodenalatresie, eine Zwerchfellhernie, eine Gastroschisis und viele mehr (35). Die

Untersuchung von *Softmarkern* wird in der 16.-20 SSW empfohlen (36). Dieser Zeitraum fällt in Deutschland in die Zeit der Feindiagnostik im zweiten Trimester.

1.5.1 Die Rolle der Softmarker

Sonografische Softmarker sind lediglich als Hinweis zu werten und so darf bei deren Detektion nicht vernachlässigt werden, dass auch bei gesunden Feten Marker für Chromosomenauffälligkeiten gefunden werden. Entezami et al. untersuchten im Jahr 2005 bei 2243 Feten einer Population mittleren Risikos das Auftreten von Softmarkern zwischen 15+0 und 29+6 SSW. 14,9% der untersuchten Feten zeigten dabei mindestens einen der in diesem Kapitel aufgeführten Softmarker. Damit konnte in dieser Studie bei fast jedem siebenten Fetus einer der „klassischen“ Softmarker, das Nackenödem eingeschlossen, nachgewiesen werden. Bei den „second-line“ Markern war diese Zahl sogar noch größer (37). In einer anderen Studie wurden Feten aus einem Niedrigrisiko-Kollektiv in Schweden auf das Vorliegen eines intrakardialen echogenen Fokus, einer diskreten Pyelektasie, einer Plexus choroideus- Zyste, eines Nackenödems und eines hyperechogenen Darmes untersucht. Hier konnte bei 5,9% der 10710 Feten mindestens ein Softmarker detektiert werden. Sieben von insgesamt 17 Feten mit Trisomie 21 wiesen mindestens einen Softmarker auf. Umgekehrt können also bei Kindern mit chromosomalen Auffälligkeiten nicht immer sonografische Softmarker dargestellt werden (38).

1.5.2 Softmarker im Rahmen des „Combined Test“ im Ersttrimester-Screening

Mithilfe von anderen Ultraschall-Markern kann die Detektionsrate des „Combined Test“ im Ersttrimester-Screening noch weiter auf 93-96% erhöht werden und die Rate der falsch-positiven Ergebnisse noch weiter auf 2,5% gesenkt werden. Dafür wird das Abhandensein des fetalen Nasenbeins, die erhöhte Impedanz im Ductus venosus oder die Regurgitation über der Trikuspidalklappe herangezogen. Ein hypoplastisches fetales Nasenbein kann bei etwa 60% der Feten mit Trisomie 21 und 2,5% der euploiden Feten nachgewiesen werden. Für den auffälligen „reverse flow“ im Ductus venosus werden analog dazu Detektionsarten von 66% bei Trisomie 21 und 3% bei euploiden sowie für die Trikuspidalregurgitation 55% bei Trisomie 21 und 1% bei euploiden Feten berichtet (9, 39-41).

Vor allem das Vorhandensein von multiplen Softmarkern kann den Verdacht auf eine Chromosomenanomalie erhärten und chromosomale Aberrationen können anschließend durch eine invasive Diagnostik aufgedeckt werden.

1.6 Definition der in der vorliegenden Studie untersuchten Softmarker

1.6.1 Intrakardialer echogener Fokus (ICEF)/ „White Spot“/ „Golfballphänomen“

Als intrakardialen echogenen Fokus, auch „White Spot“ oder „Golfballphänomen“ genannt, bezeichnet man in der Sonografie eine echogene Mikrokalzifizierung der Chordae tendineae, die sich mithilfe des Vierkammerblickes diagnostizieren lässt. In den meisten Fällen kann ein „White spot“ im linken Ventrikel nachgewiesen werden, er kann aber auch im rechten Ventrikel oder bilateral vorkommen (42).

In zwei Studien aus den Jahren 2008 und 2009 konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von „White Spots“ bei Feten mit Trisomie 21 signifikant höher ist als bei euploiden Feten (43, 44).

1.6.2 Plexus-choroideus-Zyste (cyst of plexus choroideus= CPC)

Bei Plexus-choroideus-Zysten handelt es sich um zystische Strukturen des Plexus choroideus der Seitenventrikel, die ein- oder beidseitig auftreten und in ihrer Größe variieren können. Sie werden vor allem bei der Untersuchung im zweiten Trimester gefunden (45). Die Inzidenz wird mit 1-3% aller Feten angegeben. Plexus-choroideus-Zysten werden vor allem mit Trisomie 18 in Verbindung gebracht, nicht aber mit Trisomie 21 (46). Wenn eine CPC gefunden wird, sollte eine weiterführende sonografische Organdiagnostik stattfinden, da bei gleichzeitig vorliegenden sonoanatomischen Anomalien das Risiko für eine Aneuploidie steigt (47, 48).

1.6.3 Grenzwertige Nierenbeckenweite

Eine Pyelektasie wird im anterior-posterioren Schnittbild im Ultraschall ausgemessen. Wichtig ist dabei, die Ebene horizontal anzulegen und nicht nach kranial oder kaudal abzukippen (49). Die Normwerte der Nierenbeckenweite sind abhängig vom Gestationsalter. Im zweiten Trimester spricht man ab einer Nierenbeckenweite über 4-5mm von einer Pyelektasie, wobei Benacerraf et al. zwischen einem Grenzwert von 4,0mm in der 15.-19.SSW und 5,0mm in der 20.-29.SSW unterscheiden. Die Inzidenz wird mit 0,3%-4,5% angegeben (43, 50). Eine Pyelektasie kommt zwar signifikant häufiger bei Feten mit Trisomie 21 vor, invasive Diagnostik sollte aufgrund einer isolierten Pyelektasie allerdings nicht zwingend empfohlen werden. Stattdessen soll bei im dritten Trimester weiterbestehender Pyelektasie eine postnatale Nierensonografie durchgeführt werden (32, 44, 51).

1.6.4 Abnorme Kopfform

Bei Feten mit Trisomie 21 ist das Wachstum und die Reifung des Gehirns eingeschränkt (52). Eine Brachycephalie mit einem kleineren frontookzipitalen Durchmesser (FOD) gegenüber dem

biparietalen Durchmesser (BPD) und damit einem Kopfindex (BPD/FOD) über der 95. Perzentile konnte bei Feten mit Trisomie 21 beobachtet werden (53). Andere Studien beschäftigen sich mit Berechnungen und der Vermessung des Frontallappens (36). Eine andere abnorme Kopfform, die auch „strawberry sign“ genannt wird, beschreibt ein abgeflachtes Occiput mit zugespitztem Os frontale. Die Auffälligkeit wird mit der Trisomie 18 in Verbindung gebracht (54).

1.6.5 Echogener Darm

Von Hyperechogenität des Darmes spricht man, wenn die Echogenität derjenigen des angrenzenden Knochens entspricht (55). Die Unterdrückung von schwachen Echos durch Verminderung der Gesamtverstärkung des Ultraschallgerätes hat zur Folge, dass nur noch der Knochen und der hyperechogene Darm zu sehen ist, deren Echogenität gleich hoch sein sollte. Die Ursachen des hyperechogenen Darmes reichen von kongenitalen Infektionen (Zytomegalievirus- oder Parvovirus-Infektionen) über zystische Fibrose, eine intraamniotische Blutung, intrauterine Wachstumsrestriktion und Thalassämie bis hin zu Aneuploidien, vor allem dem Down-Syndrom. Die Häufigkeit im zweiten Trimester wird mit 0,2%-1,4% angegeben (56). Neben dem erhöhten Risiko für Aneuploidien konnten bei Feten mit hyperechogenem Darm auch vermehrt Aborte und Fehlbildungen festgestellt werden (57). Da bei Vorhandensein eines hyperechogenen Darmes das Risiko für Aneuploidien erhöht ist, wird eine sonografische Organdiagnostik einschließlich Echokardiografie und Karyotypisierung sowie zusätzlich Infektionsdiagnostik und Ausschluss einer zystischen Fibrose empfohlen (58).

1.6.6 Hyperechogene Nieren

Von Hyperechogenität der Nieren spricht man, wenn die Echogenität der Nieren über derjenigen der Leber liegt. Eine erhöhte Echogenität der Nieren kann auf eine parenchymatöse Erkrankung der Niere hinweisen, wobei dazu auch die Fruchtwassermenge und die Größe der Nieren berücksichtigt werden sollten (49, 59). Fetale hyperechogene Nieren wurden u.a. bei Feten mit autosomal rezessiver oder dominanter polyzystischer Nierenerkrankung, zystischer Nierendysplasie, dem Perlman-Syndrom, Trisomie 13, bei Feten mit Zytomegalievirus-Infektion oder Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege gefunden (60-62). In einigen Fällen handelte es sich nur um einen temporären Befund und die Hyperechogenität der Nieren blieb ohne gesundheitliche Konsequenz für die betroffenen Feten (63, 64).

1.6.7 Grenzwertige Hirnventrikelweite

Eine milde Ventrikulomegalie ist mit einer Weite der Seitenventrikel von ≥ 10 mm definiert, wobei eine Weite von 15mm nicht überschritten werden darf, da man sonst von einer schweren Ventrikulomegalie bzw. einem Hydrozephalus spricht (65, 66). Nach der Diagnose einer milden Ventrikulomegalie sollte eine Infektionsdiagnostik und Karyotypisierung in Betracht gezogen werden (58). Die Datenlage zur milden Ventrikulomegalie erlaubt allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen keine sicheren Aussagen zum Schwangerschaftsausgang der Feten mit milder Ventrikulomegalie und so sollte mit Prognosen vorsichtig umgegangen werden (67, 68).

1.6.8 Kurzes Femur

Es gibt zwei Möglichkeiten einen kurzen Femurknochen zu ermitteln:

- die Femurlänge liegt unter der 5. Perzentile *ODER*
- der Quotient aus BPD und Femur liegt über der 95. Perzentile (49).

Bei der Darstellung im Ultraschall sollte das Femur mit den Epiphysen vollständig abgebildet werden, diese sollen jedoch nicht in die Messung miteinbezogen werden (36). Ein kurzes Femur wird mit chromosomalen Aberrationen wie Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 assoziiert, auch wenn die Aussagekraft eines isolierten kurzen Femurs beschränkt zu sein scheint (69-72). Zusätzlich zu den chromosomalen Aberrationen wurde das kurze Femur mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit und „small for gestational age“ (SGA)-Kindern in Verbindung gesetzt (73). Es muss berücksichtigt werden, dass es Hinweise für ethnische Unterschiede in der erwarteten Femurlänge der Feten gibt, was die Anwendbarkeit als Softmarker weiter einschränken könnte (74, 75). In dieser Studie wurde vor allem das kurze Femur untersucht, allerdings wird in anderen Studien auch der Begriff „verkürzte Röhrenknochen“ verwendet, da die Assoziation zu chromosomalen Auffälligkeiten auch für den verkürzten Humerus gilt (76, 77).

1.6.9 Singuläre Umbilikalarterie („singular umbilical artery“- SUA)

Normalerweise enthält die Nabelschnur drei Gefäße: zwei Arterien und eine Vene. Bei Fehlen einer der beiden Arterien spricht man von einer singulären Nabelschnurarterie, welche eine Inzidenz von 0,5% aufweist. In der Ultraschalluntersuchung kann eine SUA im freien Teil der Nabelschnur sowohl im longitudinalen, als auch im transversalen Schnitt dargestellt werden. Intraabdominal lassen sich die Nabelschnurarterien paravesikal meist bereits in der Frühschwangerschaft nachweisen. Die linke Nabelschnurarterie fehlt in der Studie von Geipel et al. mit 69,6% im Vergleich zur rechten Nabelschnurarterie mit 30,4% deutlich häufiger (49, 78).

Das Auftreten von Chromosomenanomalien scheint etwas erhöht zu sein, wobei vor allem das Risiko für Trisomie 18 steigt (79). Auch Begleitfehlbildungen kommen vermehrt vor, vor allem Fehlbildungen des Herzens und des Urogenitaltraktes (49, 55, 80). Feten mit einer singulären Nabelschnurarterie weisen häufiger eine Wachstumsrestriktion, Frühgeburtlichkeit und außerdem eine schlechtere Prognose bezüglich des Schwangerschaftsausgangs auf (81, 82). Bei Auftreten einer singulären Nabelschnurarterie sollte eine weiterführende Organdiagnostik inklusive Echokardiografie durchgeführt und eventuell eine Karyotypisierung angeboten werden (83, 84).

1.6.10 Aplastisches und hypoplastisches Nasenbein

Die Darstellung des fetalen Nasenbeines ist etwa ab einer SSL von 42mm histologisch und auch sonografisch möglich. Zur Messung des fetalen Nasenbeines wird das Profil des Fetus im sagittalen Schnitt mittig eingestellt. Neben dem Nasenbein sollte noch das Os frontale, der Oberkieferknochen und die Nasenspitze darstellbar sein. Das fetale Nasenbein sollte für die korrekte Längenmessung parallel zum Schallkopf liegen, optimalerweise mit Darstellung eines „Gleichheitszeichens“ („equal sign“), welches als echogene Struktur die fetale Haut oben und das Nasenbein unten als Linie darstellt. Das fetale Nasenbein kann aplastisch sein oder mit weniger als 2,5mm im zweiten Trimester hypoplastisch. Nicolaides berichtet von einem hypoplastischen Nasenbein bei 69% der Feten mit Trisomie 21 und bei lediglich 1,4% der chromosomal unauffälligen Feten (85, 86).

1.6.11 Pränasales Ödem

Maymon et al. stellten in ihrer Studie 2005 fest, dass Feten mit Trisomie 21 eine signifikante pränasale Verdickung im Gegensatz zu nicht betroffenen Feten aufweisen (87). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Feten mit Trisomie 21 und Trisomie 18 gehäuft ein pränasales Ödem und damit eine pränasale Dicke über der 95. Perzentile aufweisen. Die pränasale Dicke wurde als kürzeste Strecke zwischen der Vorderkante des untersten darstellbaren Punktes des Os frontale (wenn möglich am Übergang zum Os nasale) und der Hautoberfläche gemessen (88, 89). Manche Autoren verweisen auf den Quotienten aus pränasaler Dicke und der Länge des Nasenbeines. Wenn dieser bei $\geq 0,76$ liegt, soll seine Aussagekraft höher sein als die der pränasalen Dicke oder der Länge des Nasenbeines alleine (90).

1.6.12 Sonderfall erhöhte Nackentransparenz (NT)/ Nackenödem

Als Nackenödem bezeichnet man eine Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich zwischen dem Weichteilgewebe und der umliegenden Haut. Die Beurteilung erfolgt anhand einer Perzentilenkurve und ist demnach abhängig von der fetalen Scheitel-Steiß-Länge (49). Die Messung sollte zwischen 11+0 und 13+6 SSW bei einer SSL zwischen 45 und 84mm erfolgen. Der Kopf des Fetus wird im sagittalen Schnitt so eingestellt, dass das fetale Profil klar sichtbar ist. Das Bild sollte so lange vergrößert werden, bis der Bildschirm vollständig mit dem fetalen Kopf und Thorax ausgefüllt ist und der Fetus sollte sich in einer neutralen Position befinden, indem der Nacken eine lineare Verlängerung der Wirbelsäule bildet um falsche Messungen durch Flexions- und Hyperextensionspositionen zu verhindern. Es wird der größte Abstand an den inneren Grenzen so gemessen, dass die horizontale Linie des Messkreuzes genau auf der die fetale Nackentransparenz definierenden Strukturen liegt. Die fetale Haut darf dabei nicht mit dem Amnion verwechselt werden (91).

Die fetale Nackentransparenz ist ein etablierter Parameter in der pränatalen Diagnostik, der heutzutage vor allem in die Berechnung des Risikos für fetale Aneuploidien nach dem Algorithmus der Fetal Medicine Foundation miteingeht, wie bereits in Kapitel 1.2.1 näher beschrieben wurde. Es wurde deshalb in dieser Studie davon abgesehen, die fetale Nackentransparenz im Rahmen der anderen Softmarker auszuwerten.

1.7 Andere untersuchte fetale Marker

1.7.1 Rechtsläufiger Aortenbogen (Right Aortic Arch, RAA)

Der rechtsläufige Aortenbogen zählt zu den Aortenbogenanomalien. Die Aorta descendens steigt dabei rechts lateral der Trachea ab und die Gefäßabgänge des Aortenbogens liegen meist spiegelbildlich angeordnet vor, häufig ist der rechtsläufige Aortenbogen allerdings auch mit einer aberranten linken Arteria subclavia vergesellschaftet. Die Inzidenz des rechtsläufigen Aortenbogens wird auf 0,1% geschätzt (92). Der RAA tritt gehäuft mit kardialen und extrakardialen Fehlbildungen, Heterotaxie-Syndromen und der Mikrodeletion 22q11 auf. Die häufigsten kardialen Begleitfehlbildungen scheinen dabei die Fallot'sche Tetralogie, insbesondere beim rechtsläufigen Aortenbogen mit spiegelbildlicher Anordnung der Gefäßabgänge, die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und der Truncus arteriosus communis zu sein (93).

1.7.2 „Reversed flow“ des Ductus venosus

Der Ductus venosus ist eine Kurzschlussverbindung zur Umgehung der Leber im fetalen Kreislauf. Im Flussprofil des Ductus venosus können drei Phasen anhand ihrer Wellenform unterschieden werden: die größte Welle und damit die höchste Geschwindigkeit entspricht der ventrikulären Systole (S); danach folgt die ventrikuläre Diastole (D) und die letzte Welle bildet mit der niedrigsten Geschwindigkeit in der späten Diastole die atriale Kontraktion (a) ab. Die a-Welle kann positiv, fehlend oder negativ sein. Im letzteren Fall spricht man von einem „reversed flow“ im Ductus venosus. Feten mit chromosomalen Anomalien haben häufiger ein auffälliges Flussprofil des Ductus venosus als euploide Feten: ein abnormer Blutfluss konnte in 3,7% der Feten mit normalem Chromosomensatz und in 69,1% der Feten mit Trisomie 21, 71,3% der Feten mit Trisomie 18, 64,5% der Feten mit Trisomie 13 und 76,2% der Feten mit Turner Syndrom gefunden werden. Wie bereits am Anfang des Kapitels 1.5 beschrieben, kann der Fluss im Ductus venosus die Detektionsraten für Aneuploidien des „combined test“ noch weiter erhöhen (39, 94). Eine negative a-Welle erhöht auch das Risiko für schwere strukturelle kardiale Defekte: bei euploiden Feten mit erhöhter NT und „reversed flow“ im Ductus venosus ist das Risiko für schwere Herzfehler verdreifacht, bei normalem Flussprofil hingegen halbiert (95).

1.7.3 Aberrante rechte Arteria subclavia

Wenn die rechte Arteria subclavia nicht aus dem Truncus brachiocephalicus, sondern aus der Aorta descendens abgeht und hinter dem Ösophagus nach rechts lateral verläuft, spricht man von einer aberranten rechten Arteria subclavia (ARSA) oder auch „Arteria lusoria“. Dieser Befund lässt sich bereits im Ersttrimester-Screening darstellen. Mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5-1,5% stellt die ARSA die häufigste Aortenbogenanomalie dar (96). Chaoui et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 eine Prävalenz von 1,4% ermitteln (97). Eine Arteria lusoria scheint häufiger bei chromosomalen Auffälligkeiten und vor allem einer Trisomie 21 vorzukommen als bei gesunden Feten. Es sollte allerdings nach assoziierten Softmarkern und strukturellen Auffälligkeiten gesucht werden (98).

1.7.4 Lineare Insertion der AV-Klappen

Bei der linearen Insertion der Atrioventrikularklappen bilden die Trikuspidal- und Mitralklappe nicht, wie normalerweise, eine dezente Stufe aufgrund der näheren Insertion der Trikuspidalklappe Richtung Apex, sondern liegen auf einer Ebene. Eine lineare Insertion der AV-Klappen kann auf einen AVSD hindeuten. Fredouille et al. konnten außerdem zeigen, dass

die lineare Insertion der AV-Klappen signifikant häufiger bei Feten mit Trisomie 21 vorkommt (99). Die Studienlage ist allerdings limitiert.

1.7.5 Laterale Halszysten

Laterale Halszysten sind zystische, echoleere Strukturen, die ein- oder beidseitig auftreten können und entweder isoliert oder kombiniert mit einer erhöhten Nackentransparenz in Erscheinung treten können. Für ihr Auftreten wird eine verspätete Drainage der Lymphe aus den primitiven lateralen Lymphsäckchen des Halses in das venöse System verantwortlich gemacht (100). Vor allem beim Auftreten von lateralen Halszysten in Kombination mit einer erhöhten Nackentransparenz konnte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Aneuploidien gezeigt werden. Die Größe der Zysten korreliert zudem mit dem Ausgang der Schwangerschaft, wobei größere Zysten mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden. 85% der Feten mit kombinierter erhöhter Nackentransparenz und lateralen Halszysten hatten eine Aneuploidie oder eine Fehlbildung (101). Auch hier ist die Anzahl der Studien sehr begrenzt.

1.7.6 Trikuspidalregurgitation

In der fetalen Echokardiografie können im apikalen Vierkammerblick durch Hinzuschalten des Farbdopplers die Einflusstrakte visualisiert werden, wobei für die genaue Darstellung der Trikuspidalregurgitation der Spektraldoppler gefordert wird. So lässt sich ein doppelgipfeliges Profil mit der e-Welle, die der passiven Füllungsphase in der frühen Diastole entspricht, sowie der a-Welle, die die atriale Kontraktion abbildet, darstellen.

Die Fetal Medicine Foundation gibt an, dass eine Trikuspidalregurgitation im ersten Trimester bei einer Geschwindigkeit von mehr als 60cm/s und einer Dauer von mindestens der Hälfte der Systole vorliegt. Für die Messung soll der Winkel zwischen interventrikulärem Septum und dem angelegten Doppler im apikalen Vierkammerblick weniger als 30° betragen. Die Trikuspidalregurgitation findet sich gehäuft bei Feten mit Aneuploidien: 55% der Feten mit Trisomie 21, jeweils ein Drittel der Feten mit Trisomie 13 und Trisomie 18 und 1% der euploiden Feten weisen eine Trikuspidalregurgitation auf (102). Eine Trikuspidalregurgitation kann auch auf einen schweren kongenitalen Herzfehler, wie beispielsweise einen atrioventrikulären Septumdefekt, eine Ebstein-Anomalie oder eine Pulmonalatresie mit intaktem interventrikulärem Septum, hinweisen (103). Wie bereits erwähnt, kann das Hinzuziehen der Trikuspidalregurgitation außerdem die Sensitivität des „Combined Test“ im ETS verbessern (9).

1.7.7 Links-persistierende Vena cava superior

Die links-persistierende Vena cava superior (LPVCS) ist mit einer geschätzten Prävalenz von 0,3-0,5% der Normalbevölkerung und 2-11% bei Patienten mit kardialen Fehlbildungen die häufigste angeborene Anomalie des venösen Systems des Thorax (104). Die LPVCS resultiert aus einer fehlenden Rückbildung der linken Vena cava superior. In der Regel mündet diese in einen erweiterten Sinus coronarius, es kann aber auch zu einem funktionellen Rechts-Links-Shunt kommen, wenn die LPVCS in den linken Vorhof mündet (105). Feten mit einer LPVCS zeigen vermehrt angeborene Herzfehler, extrakardiale Fehlbildungen und chromosomale Aberrationen, wobei besonders die Trisomie 21 und Trisomie 18 zu erwähnen sind (106).

1.7.8 Intraabdominale Kalzifikation

Intraabdominale Kalzifikationen sind vor allem für die fetale Leber beschrieben worden. Es können allerdings auch andere Strukturen betroffen sein. Die Echogenität der Kalzifikationen wird wiederum mit der des fetalen Knochen verglichen. In einer Fall-Kontroll-Studie von Sahlin et al. aus dem Jahr 2015 wurden 151 Feten mit Kalzifikationen mit einer 302 Feten umfassenden Kontrollgruppe verglichen. Die Kalzifikationen wurden histologisch durch perinatale Pathologen gesichert. Feten mit Kalzifikationen wiesen mit 50% versus 20% ein deutlich höheres Risiko für chromosomale Aberrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Auch Fehlbildungen waren in der Gruppe der Feten mit Kalzifikationen signifikant höher als in der Kontrollgruppe (72% versus 50%, $p=0,004$) (107). Darüber hinaus konnte ein vermehrtes Auftreten von Leberkalzifikationen bei Infektionen gezeigt werden. Die Prognose für isolierte Kalzifikationen ist nach Ausschluss von Infektionen und Chromosomenaberrationen sehr gut. Ein detaillierter Organschall zur Detektion von kombinierten Fehlbildungen wird empfohlen (108).

1.8 Untersuchte „systemische“ Auffälligkeiten

Im Rahmen einer Flüssigkeitsansammlung in den serösen Körperhöhlen kann es zur Ausbildung von Aszites, eines Pleura- sowie Perikardergusses und eines generalisierten Hautödems kommen. Bei der Manifestation in mindestens zwei der genannten Körperhöhlen spricht man von einem Hydrops fetalis. Es kann zwischen einem immunologisch bedingten Hydrops fetalis meist aufgrund einer Rhesusinkompatibilität und einem nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) differenziert werden (109). Letzterer hat vielfältige Ursachen, welche beispielsweise von einer fetalen Herzinsuffizienz, vermindertem Rückstrom zum Herzen, fetalen Fehlbildungen über Anämien, fetale Infektionen, Chromosomenstörungen bis hin zum fetofetalen Transfusionssyndrom gehen. Unter den zahlreichen Ursachen scheinen vor allem

kardiovaskuläre Auffälligkeiten wie auch tachykarde Herzrhythmusstörungen mit 20-25%, chromosomale Aberrationen wie das Turner Syndrom und Trisomie 21 in 13-15% und hämatologische Ursachen in 4-12% für den NIHF verantwortlich zu sein. Oft ist der Hydrops fetalis mit einem Polyhydramnion vergesellschaftet. Zur weiteren Differenzierung sollten sich eine ausführliche Organdiagnostik inklusive Echokardiografie, eine Karyotypisierung, eine Infektionsdiagnostik sowie eine fetale und maternale Blutuntersuchung inklusive Blutbild und Ausschluss eines immunologischen Hydrops fetalis und regelmäßige Ultraschallkontrollen anschließen (49, 109).

2 Fragestellung der Arbeit

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der ultraschallgestützten Fehlbildungsdiagnostik im Erst- und Zweittrimester-Screening. Zusätzlich dazu sollte die Häufigkeit der einzelnen Softmarker erfasst werden, die entweder isoliert oder kombiniert mit Fehlbildungen während des Erst- oder Zweittrimester-Screenings auftraten. Da zu dieser Thematik derzeit in vergleichbarem Umfang nur internationale Studien verfügbar sind, war Ziel dieser Arbeit die Detektionsrate für Fehlbildungen von DEGUM-II-zertifizierten Ultraschallspezialisten in einem deutschen Ballungsraum wie Berlin zu erfassen.

Aufbauend auf die prospektive Multicenter Berlin IT-Studie (110), die sich mit der Detektion von Feten mit Spina bifida im Ersttrimester-Screening und der Evaluation der Intracranial Translucency (IT) beschäftigte, sollte in dieser Studie der Vorhersagewert des Ersttrimester-Screenings hinsichtlich aller fetalen Fehlbildungen im Vergleich zum Zweittrimester-Screening erfasst werden. Dazu wurden alle Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten im Ersttrimester-Screening oder Zweittrimester-Screening, die in einer auf Pränataldiagnostik spezialisierten Praxis im Rahmen der prospektiven Multicenter Berlin-IT-Studie untersucht wurden, ermittelt. Zusätzlich zur Erkennungsrate des Ersttrimester-Screenings sollte anhand des Befundes im zweiten Trimester die Rate an Fehlbildungen ermittelt werden, die im zweiten Trimester zusätzlich zum Ersttrimester-Screening auftraten und ob die detektierten Fehlbildungen im Zweittrimester-Screening auch schon im Ersttrimester-Screening erkannt wurden. Falls vorhanden, sollte zusätzlich der Ausgang der Schwangerschaft und gegebenenfalls die postnatale Diagnose ausgewertet und mit den pränatalen Befunden verglichen werden.

Sekundäre Fragestellung war die Erfassung der detektierten sonografischen Marker bei Feten mit Fehlbildungen und bei Feten mit isolierten Markern im ersten und zweiten Trimester.

Heutzutage wird das Organscreening standardmäßig im zweiten Trimester durchgeführt und eventuelle Fehlbildungen werden so mitunter erst zu einem fortgeschrittenen Schwangerschaftszeitpunkt entdeckt. Ziel dieser Arbeit ist deshalb mitunter, zu untersuchen, ob das Ersttrimester-Screening in Zukunft das Potenzial haben könnte, das Zweittrimester-Screening in der Fehlbildungsdiagnostik grundlegend zu verbessern beziehungsweise die Feindiagnostik vorzuverlegen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, die zur Evaluation der Aussagekraft des Ersttrimester-Screenings durchgeführt wurden, war die Hauptfragestellung dieser Arbeit die

Ultraschalluntersuchung des ersten Trimesters mit der des zweiten Trimesters und nicht mit dem postnatalen Ausgang der Schwangerschaft zu vergleichen.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand der Daten einer prospektiven Longitudinalstudie, die im Zeitraum von 15. August 2010 bis 30. September 2013 durchgeführt wurde, die Untersuchungsprotokolle des Erst- und Zweittrimester-Screenings von 9891 Schwangeren in einer auf Pränataldiagnostik und Humangenetik spezialisierten Gemeinschaftspraxis am Kurfürstendamm 199 in Berlin erfasst und strukturiert untersucht. Die Untersuchungen wurden dabei von sechs verschiedenen Fachärzten für Gynäkologie und Geburtsmedizin durchgeführt, welche mindestens die DEGUM-Stufe II erfüllten.

Die Auswahl dieser spezialisierten Praxis ermöglichte eine kontinuierliche Betreuung der Schwangeren beim Erst- und Zweittrimester-Screening, individuelle Follow-Up-Untersuchungen bei kontrollbedürftigen Befunden, sowie zeitnahe „Second opinion“-Untersuchungen durch einen zweiten erfahrenen Untersucher. Bei Verdacht auf genetische Erkrankungen bestand die Möglichkeit zur genetischen Beratung vor Ort.

Alle Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät Voluson E8 der Firma General Electric Health Care durchgeführt. Je nach Untersuchungszeitpunkt und den Sichtverhältnissen wurde die Untersuchung transvaginal oder transabdominal durchgeführt. Die Untersuchungsbedingungen wurden bei jedem Termin ebenfalls dokumentiert.

Alle Schwangeren mussten vor Einschluss schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben. Das Einverständnis zur anonymisierten Auswertung der Untersuchungsergebnisse und postnatalen Kontaktaufnahme bei Nichtzusenden des Bogens zum Ausgang der Schwangerschaft wurde von jeder Patientin durch Unterschrift des Informationsbogens (siehe Anhang I) eingeholt. Die Studie wurde zudem durch ein Amendment zum Ethikvotum (Nummer des Ethikantrages: EA 1/283/10) durch die Ethikkommission der Charité bewilligt.

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Erfassung fetaler und maternaler Charakteristika

Für die strukturierte Erfassung der Ultraschallbefunde wurden standardisierte Untersuchungsprotokolle eingesetzt. Neben anamnestischen Angaben wurden so im ersten und zweiten Trimester folgende Werte erfasst:

- a) **die fetalen Maße:** Scheitel-Steiß-Länge (SSL), Biparietaler Durchmesser (BPD), Frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang (KU), Femurlänge (FL),

Abdomenumfang (AU), Nackentransparenz (NT), die Größe des Hirnstamms (BS), der Hirnstamm-Occipital-Abstand, die Größe der Cisterna magna (CM), der IV. Ventrikel (Intracranial Translucency, IT) und die Länge des Nasenbeins im ersten Trimester sowie zusätzlich der Transzerebelläre Durchmesser (TCD), der Abdomen-Transversal- und Sagittaldurchmesser (ATD und ASD), die Länge von Humerus, Radius, Ulna, Tibia, Fibula und die pränasale Dicke im zweiten Trimester.

- b) die Sonoanatomie:** Schädel, Vierkammerblick des Herzens und die Überkreuzung der großen Arterien, Wirbelsäule, Abdomen, Magen, Harnblase, obere und untere Extremität wurden auf ihre Darstellbarkeit und auf Auffälligkeiten im ersten Trimester geprüft. Im zweiten Trimester erfolgte eine detailliertere Darstellung der Organe und Auffälligkeiten des Gesichtes, der Kopfform, des Gehirns, des Herzens, der Wirbelsäule, des Halses, des Thorax, der Bauchwand, des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten und das Geschlecht wurde dokumentiert. Zudem wurden die Plazenta, die Fruchtwassermenge, der Nabelschnuransatz und die Cervixlänge untersucht.
- c) zusätzliche Marker zur Risikobewertung:** Femur- und Humeruslänge, Nackenödem, Hydronephrose, echogener intrakardialer Fokus, hyperechogener Darm, schwere Fehlbildungen. Zusätzlich dazu wurden auch andere Softmarker und fetale sonografische Auffälligkeiten erfasst, die in der Tabelle 6 in Kapitel 4.8 aufgelistet sind.
- d) Dopplersonografie** der Arteriae uterinae und der Arteria umbilicalis wurden im zweiten und auf Wunsch der Patientin und bei Risikofaktoren für eine hypertensive Erkrankung während der Schwangerschaft auch im ersten Trimester durchgeführt.
- e) fetale Echokardiografie:** Eine Erfassung des Herzrhythmus, der Herzfrequenz, des viszeroatrialen Situs, der Lage des Herzens, eine detaillierte Erfassung der großen Gefäße (inklusive Darstellung der Überkreuzung der großen Arterien und Einmündung der Lungenvenen) und Herzklappen sowie eine B-Mode Biometrie zur Darstellung der Ventrikeldurchmesser, des Pulmonal- und Aortenstammdurchmessers und Messung der Herz- und Thoraxbreite wurden im ersten und zweiten Trimester durchgeführt.
- f) Berechnung des Risikos für Trisomien im 1. Trimester nach dem Algorithmus der Fetal Medicine Foundation**
- g) Maternale Biochemie:** Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) und freies beta-HCG (humanes Choriongonadotropin)

3.2.2 Erfassung des postnatalen Schwangerschaftsausgangs

Die Erfassung des postnatalen Schwangerschaftsausgangs erfolgte in der Praxis auf vier unterschiedliche Varianten: Den Schwangeren wurde ein Bogen zum Ausgang der Schwangerschaft (siehe Anhang II) mitgegeben, den sie ausgefüllt zurück an die Praxis schicken oder persönlich abgeben konnten. Eine andere Möglichkeit war die schriftliche Mitteilung des Schwangerschaftsausgangs per E-Mail oder das Zusenden des Geburtsprotokolls durch die Patientin oder den behandelnden Gynäkologen. Falls auf diesem Wege keine Aussage zum postnatalen Ausgang der Schwangerschaft gemacht wurde, erhielten die Patientinnen außerdem noch einen Anruf nach dem errechneten Geburtstermin. Aus logistischen Gründen war es nicht möglich, alle Geburtskliniken zu besuchen, da einige Kinder beispielsweise im Ausland geboren wurden. Das Fehlen von Informationen zum postnatalen Schwangerschaftsausgang war der Änderung der Telefonnummer, dem fehlenden Einverständnis zur postnatalen Kontaktaufnahme oder dem zweimaligen Nicht-Erreichen von Patientinnen geschuldet.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Voraussetzungen zum Einschluss waren:

- ein vorhandenes Ersttrimester-Screening im Zeitraum von 11+0 bis 13+6 SSW
- das Auftreten von sonografischen Auffälligkeiten im ersten und/oder zweiten Trimester

Als sonografische Auffälligkeit wurden Fehlbildungen und Softmarker, also sonografische Hinweiszeichen für das Auftreten von „echten“ Fehlbildungen oder chromosomalen Aberrationen, gezählt. Softmarker und Fehlbildungen wurden separat ausgewertet.

Da im Rahmen dieser Studie unter anderem die Entwicklung der Auffälligkeiten im Verlauf der Schwangerschaft untersucht wurde, mussten Untersuchungen, bei denen eine Auffälligkeit beim Zweittrimester-Screening sichtbar war, bei denen jedoch das Ersttrimester-Screening unvollständig war oder fehlte, von der Studie ausgeschlossen werden. Umgekehrt war jedoch das Vorhandensein der Untersuchung des Zweittrimester-Screenings nur dann Bedingung für den Einschluss, wenn die Schwangerschaft im zweiten Trimester noch bestand und keine Abruptio oder kein Abort erfolgt war.

3.4 Datenrecherche und Datenmanagement

Alle Untersuchungen wurden im Programm ViewPoint™ aufgerufen. Nach der Entscheidung über Ein- oder Ausschluss, gemäß der bereits erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien, erfolgte die Aufnahme aller Schwangeren in eine Übersichtsliste. Danach wurden die Daten anonymisiert und in eine Microsoft Excel-Datei (Version 2011 und 2016) übertragen und dort kodiert. Die den

anonymisierten Fällen zugewiesene ID setzte sich aus der Abkürzung „FB“ (Fehlbildung) oder „SM“ (Softmarker) und einer dreistelligen Nummer von 001-999 zusammen. Für die Feten mit Fehlbildungen und Softmarkern wurden zwei unabhängige Listen geführt.

Für jeden Fall wurden für die Auswertung folgende Informationen erfasst und entsprechend kodiert:

- **persönlichen Informationen:** Geburtsdatum und Alter
- **anamnestische Angaben:** Gewicht, Größe, Gravität, Parität, vorangegangene Abruptiones und Aborte, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum, Art der Konzeption
- **Angaben zum Ersttrimester-Screening:** Gestationsalter in Tagen, Scheitel-Steißlänge, IV. Ventrikel (Intracranial Translucency), maternale Biochemie in Form von PAPP-A und freiem beta-HCG, Auffälligkeiten bei der uterinen Dopplermessung, die Durchführung von invasiver Diagnostik und deren Ergebnis sowie Auffälligkeiten für jedes Organsystem mit (Verdachts-) Diagnose und/oder das Auftreten von Softmarkern
- **Angaben zum Zweittrimester-Screening:** Gewicht der Schwangeren zum Untersuchungszeitpunkt, Gestationsalter in Tagen, Auffälligkeiten bei der uterinen Dopplermessung, Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf sowie wiederum die Auffälligkeiten für jedes Organsystem mit (Verdachts-) Diagnose und/oder das Auftreten von Softmarkern
- **Untersuchung im dritten Trimester (falls vorhanden)**
- **Postnataler Schwangerschaftsausgang**
 - Ausgang der Schwangerschaft: Kind lebend, Abort/intrauteriner Fruchttod, Abruption, Tod innerhalb der ersten sieben Lebenstage oder nach sieben Lebenstagen
 - Schwangerschaftshypertone Erkrankung bei der Mutter
 - Gestationsalter
 - Geburtsmodus
 - Gewicht bei Geburt inklusive Perzentile
 - Größe bei Geburt
 - Auffälligkeiten und Fehlbildungen postnatal inklusive Diagnose

Die Auffälligkeiten wurden bei allen drei Untersuchungen folgenden Organsystemen zugeordnet:

- ZNS
- Gesicht
- Herz
- Thorax
- Abdominalorgane
- Bauchwand
- Wirbelsäule
- Extremitäten und Gesamtskelett
- Urogenitaltrakt

3.5 Statistische Auswertung

Nach Aufarbeitung und Pflege der Daten in Microsoft® Excel 2011 und 2016 erfolgte die Übertragung und Auswertung der klinischen Daten mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (Version 23 SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zunächst erfolgte eine erste Auswertung mittels deskriptiver Statistik zur Ermittlung der Häufigkeiten der einzelnen Auffälligkeiten. Es folgte die Erstellung von Kreuztabellen zur Erfassung der sonografischen Auffälligkeiten im ersten und zweiten Trimester sowie zum Vergleich der Befunde des ersten zum zweiten Trimester. Auch für die einzelnen Organsysteme wurden Kreuztabellen des ersten und zweiten Trimesters erstellt. Für die Darstellung des Vorhersagewertes des Ersttrimester-Screenings wurde eine Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des positiv prädiktiven Wertes und des negativ prädiktiven Wertes erstellt. Die Auswertung der Häufigkeiten der sonografischen Marker erfolgte ebenfalls mit deskriptiver Statistik. Für den Vergleich der Eigenschaften des Fehlbildungs- und Softmarker-Kollektivs und Überprüfung auf Signifikanz wurden Chi²-Tests angewandt. Zum Vergleich des Alters im Fehlbildungs- und Softmarkerkollektiv wurde ein t-Test zum Mittelwertvergleich bei unabhängigen Variablen durchgeführt.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden in dieser Studie 9891 Schwangere und deren Feten untersucht. In 356 Fällen lag eine Zwillingschwangerschaft vor, in 22 Fällen eine Drillingschwangerschaft und in einem Fall eine Vierlingschwangerschaft, sodass sich eine Gesamtzahl von 10294 untersuchten Feten ergab.

Die eingeschlossenen Schwangeren stellten ein gemischtes Risikokollektiv dar, da die Indikationen für die detaillierten Untersuchungen variierten: Schwangerschaftsrisiken wie ein hohes maternales Alter über 35 Jahre, Mehrlingschwangerschaften, Auffälligkeiten wie Fehlbildungen in vorherigen Schwangerschaften, vorangegangene In-vitro-Fertilisation oder bereits fachärztlich gesicherte Auffälligkeiten und der Verdacht auf Fehlbildungen stellten, genau wie mütterliche Fehlbildungsängste, eine Indikation zur Untersuchung in der auf Pränataldiagnostik spezialisierten Praxis dar.

4.1 Anzahl der detektierten Fehlbildungen

Im Rahmen der Studie wurde so eine Anzahl von 235 *Feten* erreicht, die sonoanatomische Auffälligkeiten bei der Ultraschalluntersuchung im ersten Trimester und/oder im zweiten Trimester aufwiesen.

115 Feten zeigten dabei zum Zeitpunkt des ersten Ersttrimester-Screenings einen auffälligen Befund, das heißt es wurde eine Fehlbildung diagnostiziert oder zumindest dringlich vermutet, und 173 Feten wiesen im zweiten Trimester einen auffälligen Befund auf.

Von diesen auffälligen Feten wurden im ersten Trimester bei neun Feten und im zweiten Trimester bei elf Feten kontrollbedürftige sonografische Befunde erhoben, die per se keine Fehlbildung darstellten.

Bei 58 Feten war nur ein Untersuchungsbefund des ersten Trimesters vorhanden, da danach auf Wunsch der Schwangeren in 51 Fällen die Abruption erfolgte oder es in 7 Fällen spontan vor dem Screening im zweiten Trimester zu einem Abort kam.

4.2 Anzahl der detektierten sonografischen Marker

Des Weiteren wurden im Rahmen der Studie sonografische Softmarker und Hinweise auf Fehlbildungen ausgewertet, die in Kapitel 4.8 aufgelistet sind. Dabei ergab sich eine Zahl von 598 *Feten*, die im ersten und/oder im zweiten Trimester isolierte sonografische Marker aufwiesen.

Außerdem konnte bei 60,4% der Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten (142 von 235 Feten) zusätzlich zu den Fehlbildungsbefunden auch mindestens einer der untersuchten sonografischen Marker nachgewiesen werden. 93 der 235 Feten (39,6%) wiesen demnach nur sonografische Fehlbildungen auf.

4.3 Schwangerenkollektiv

Insgesamt wurden 833 *Feten* und 815 *Schwangere* in die Auswertung miteingeschlossen. Es wurden 60 Feten aus Mehrlingsschwangerschaften erfasst, von denen in 13 Fällen mehr als ein Fetus in die Studie mitaufgenommen wurde. In fünf Fällen wurden zwei Schwangerschaften während der Studienzeit erfasst.

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden so 233 Patientinnen und insgesamt 235 Feten mit Fehlbildungsbefunden in die Studie aufgenommen. Bei den Softmarkern ergab sich eine Zahl von 589 Patientinnen und 598 Feten. Durch Mehrlingsschwangerschaften ergaben sich jeweils mehr Feten als Schwangere in beiden Gruppen.

4.3.1 Eingeschlossene Feten

a) Alter zum Untersuchungszeitpunkt

Zuerst soll auf die Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten eingegangen werden: Im ersten Trimester waren die untersuchten Feten im Durchschnitt 90,11 Tage alt ($SD \pm 3,897$), der Median betrug 91 Tage, was genau einem Schwangerschaftsalter von 13+0 Schwangerschaftswochen (SSW) entspricht. Die früheste Untersuchung fand mit 78 Tagen und 11+1 SSW statt (Minimum), der späteste Untersuchungszeitpunkt war mit 13+6 SSW am 97. Tag (Maximum). Insgesamt mussten sieben Feten mit sonografischen Anomalien ausgeschlossen werden, da die Untersuchung des Ersttrimester-Screenings mit kompletter Sonoanatomie nicht im vorgeschriebenen Zeitraum von 11+0 bis 13+6 SSW stattfand.

Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Untersuchungszeitpunkt der Feten mit sonografischen Anomalien und den gesunden Feten im Ersttrimesterscreening: der Median betrug in beiden Gruppen 91 Tage.

Im zweiten Trimester war die Spannweite des Untersuchungszeitraumes größer. Es wurden trotzdem alle Untersuchungen, die zeitlich ins zweite Trimester passen, in die Studie miteingeschlossen, um auch die Patientinnen, die vor dem eigentlichen Zeitpunkt des Zweittrimester-Screenings eine Abruption aus medizinischer Indikation durchführen ließen oder einen spontanen Abort vor dem vorgeschriebenen Zeitpunkt des Zweittrimester-Screenings hatten, einschließen zu können. Vorzugsweise wurde trotzdem, bei Vorhandensein mehrerer

auffälliger Untersuchungen im zweiten Trimester, die zeitlich am nächsten zum Zweittrimester-Screening stattgefunden sind ausgewählt. Im Durchschnitt wurde die Untersuchung im zweiten Trimester mit 150,15 Tagen ($SD \pm 13,098$), was etwa 21+3 SSW entspricht, durchgeführt. Der Median lag bei 154 Tagen (22+0 SSW), die erste Untersuchung wurde mit 105 Tagen, die letzte mit 184 Tagen durchgeführt. Der Großteil der Untersuchungen wurde allerdings, wie in Abbildung 1 erkennbar, im vorgesehenen Zeitraum um die 22. SSW durchgeführt.

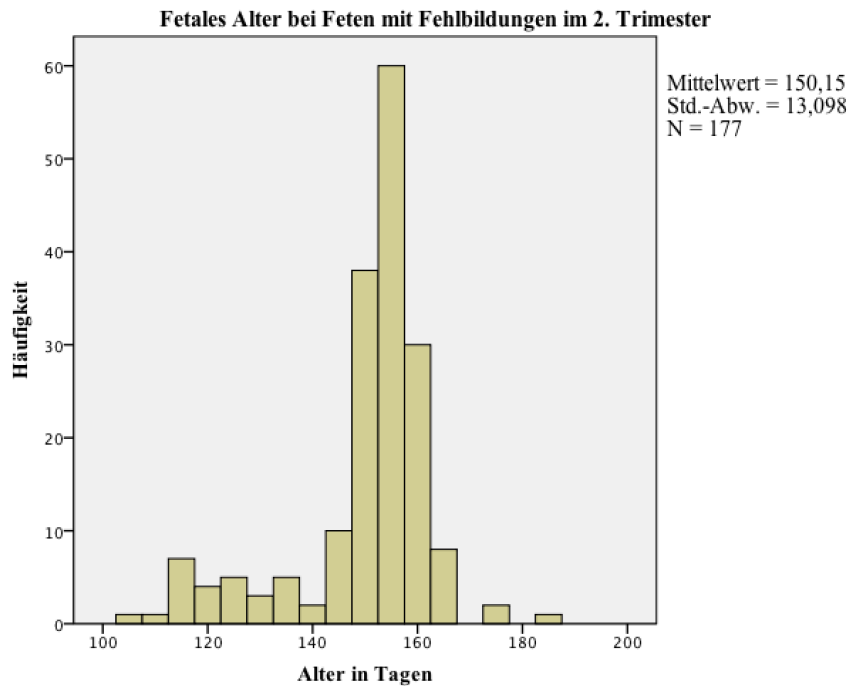


Abbildung 1: Altersverteilung der Feten mit Fehlbildungen im zweiten Trimester

Nun soll auch auf die Altersverteilung der Feten mit isolierten Softmarkern eingegangen werden: Im ersten Trimester betrug das durchschnittliche Alter der Feten 90,95 Tage ($SD \pm 3,475$), also wiederum 13+0 SSW, der Median lag bei 92 Tagen. Der jüngste Fetus war 77 Tage alt und der älteste Fetus zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings war 97 Tage alt. Das Alter von drei Feten lag diskret über dem empfohlenen Zeitraum von 11+0 bis 13+6 SSW und sie wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Im zweiten Trimester waren die untersuchten Feten durchschnittlich 152,95 Tage alt ($SD \pm 11,595$), was etwa der 21+6. SSW entspricht. Auch hier ist die Spannweite des Untersuchungszeitpunktes deutlich größer als im ersten Trimester: der jüngste Fetus war 108 Tage, der älteste 188 Tage alt. Aber auch hier fanden die meisten Untersuchungen im Zeitfenster von der 21. bis zur 24. SSW statt, wie man in Abbildung 2 erkennen kann.

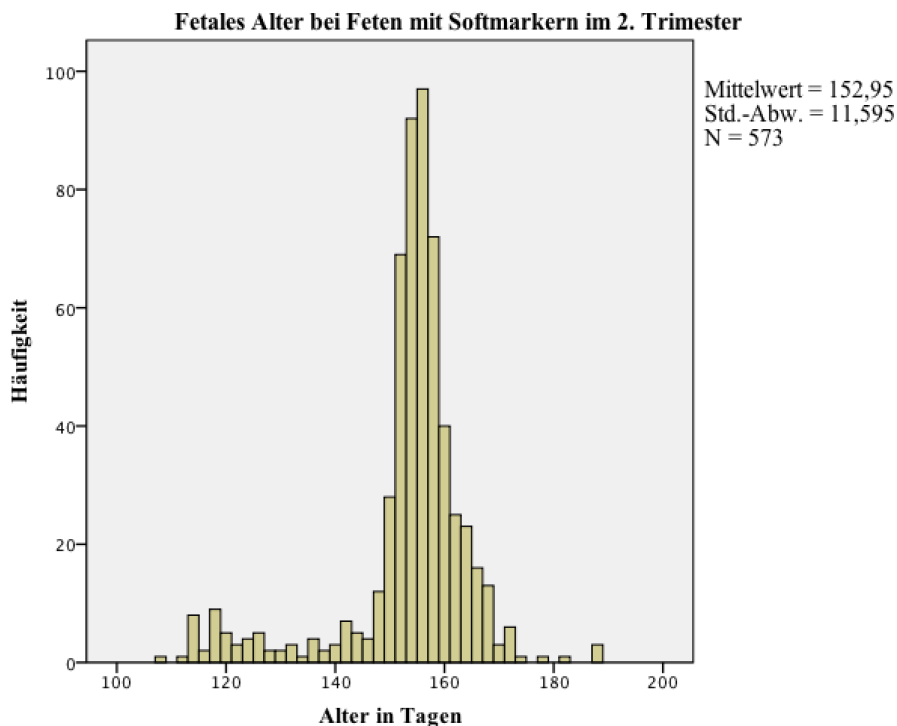


Abbildung 2: Altersverteilung der Feten mit isolierten Softmarkern im zweiten Trimester

b) Nackentransparenz (NT):

Der Median der Nackentransparenz bei Feten mit Fehlbildungen lag bei 2,0mm (Quartilen: 1,8mm; 2,6mm). Der Mittelwert im Fehlbildungskollektiv lag mit 2,71mm deutlich höher. Bei den Feten im Softmarkerkollektiv lag der Median ebenfalls bei 2,0mm (1,8mm; 2,3mm). Der Mittelwert der NT im Softmarkerkollektiv lag bei 2,23mm. Der Median aller gesunden Feten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, lag bei 1,9mm (1,7mm; 2,1mm).

Die Nackentransparenz der Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im Vergleich zu den gesunden Feten war signifikant größer. 29,3% der Feten aus dem Fehlbildungskollektiv und 7,7% der gesunden Feten aus dem gesamten Studienkollektiv wiesen eine Nackentransparenz > 2,5mm auf ($p < 0,001$). Im Vergleich zum Fehlbildungskollektiv zeigten 15,2% der Feten aus dem Softmarkerkollektiv eine Nackentransparenz > 2,5mm ($p < 0,001$).

4.3.2 Schwangerenkollektiv

a) Alter

Die Schwangeren, bei denen sonoanatomische Auffälligkeiten oder kontrollbedürftige Befunde des Fetus erhoben wurden, waren durchschnittlich $33,43 \pm 5,12$ Jahre alt. Die jüngste Schwangere war 19 Jahre und die älteste Schwangere 46 Jahre alt. 32% der Frauen waren älter als 35 Jahre.

Die Schwangeren, bei denen lediglich Softmarker diagnostiziert wurden, waren durchschnittlich $32,96 \pm 5,49$ Jahre alt. Die jüngste Frau war 16 Jahre, die älteste 47 Jahre alt. 35% der Frauen waren älter als 35 Jahre.

Die Schwangeren aus dem Fehlbildungskollektiv waren durchschnittlich ein halbes Jahr älter als diejenigen aus dem Softmarker-Kollektiv ($p=0,245$).

b) Konzeption

Bei 88,3% und damit bei 724 von 820 Schwangeren war die Konzeption spontan. Darunter waren 87,0% (201/231) der Frauen mit Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten und 88,8% (523/589) der Frauen mit Feten mit sonografischen Markern ($p=0,509$). Die 820 Schwangeren ergaben sich dadurch, dass die Mehrlingsschwangerschaften, bei denen mehrere Feten in die Studie aufgenommen wurden, jeweils nur einmal gezählt werden, unterschiedliche Schwangerschaften der gleichen Schwangeren jedoch separat gewertet wurden.

Die zweitgrößte Gruppe bildeten mit 8,2% die Frauen, die In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) in Anspruch genommen haben. Mit 10,6% (25/235) war der Anteil im Fehlbildungskollektiv etwas größer als mit 7,7% (46/598) im Softmarker-Kollektiv ($p=0,171$), jedoch nicht signifikant.

Die drittgrößte Gruppe machten mit insgesamt 2,4% die Frauen aus, die sich einer Behandlung mit Ovulationsauslösern unterzogen haben. Der Anteil war bei den Müttern der Feten mit Fehlbildungen und kontrollbedürftigen Befunden mit 2,2% (5/231), sowie bei den Müttern der Feten mit Softmarkern mit 2,4% (14/589) etwa gleich groß ($p=0,853$).

Des Weiteren gibt es einen Fall (0,4%) von Insemination im Fehlbildungskollektiv sowie acht Fälle (1,4%) von Insemination und eine Eizellspende (0,2%) im Softmarker-Kollektiv.

4.4 Fehlbildungen

Im Ersttrimester-Screening wurden insgesamt 115 auffällige Ultraschallbefunde erhoben: 106 davon waren Fehlbildungsbefunde und neun wurden als kontrollbedürftige Befunde angesehen, die hier auch als „andere Auffälligkeiten“ bezeichnet werden.

Im zweiten Trimester wurden 173 auffällige Ultraschallbefunde erhoben, von denen 162 als Fehlbildungsbefunde und elf als kontrollbedürftige Befunde zu werten waren.

Wie sich an der nachfolgenden Grafik erkennen lässt, wurden von den insgesamt 106 Feten mit Fehlbildungsbefunden die Befunde bei den Feten, bei denen zu diesem Zeitpunkt noch kein spontaner Abort oder eine Abruptio stattgefunden hat, kontrolliert. Bei 46 von 48 Feten konnte weiterhin ein Fehlbildungsbefund nachgewiesen werden. Sieben Schwangerschaften (6,6%)

endeten in einem Abort und 51 Schwangerschaften (48,1%) in einer Abruption. In 58 Fällen und 54,7% lag somit kein Zweittrimester-Screening vor.

19 Patientinnen erschienen zu einer weiteren Kontrolluntersuchung im dritten Trimester. Hier waren noch alle 19 Feten auffällig.

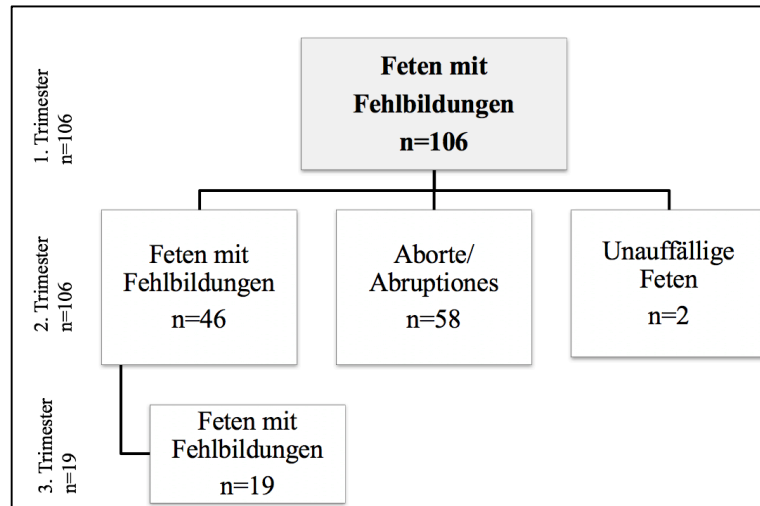


Abbildung 3: Entwicklung der Fehlbildungsbefunde: Fokus auf das erste Trimester

Auch zu den Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten im zweiten Trimester wurde ein Flussdiagramm erstellt, anhand dessen sich die auffälligen Untersuchungen zum Zeitpunkt des Zweittrimester-Screenings sowohl ins erste, als auch, falls vorhanden, ins dritte Trimester weiterverfolgen lassen.

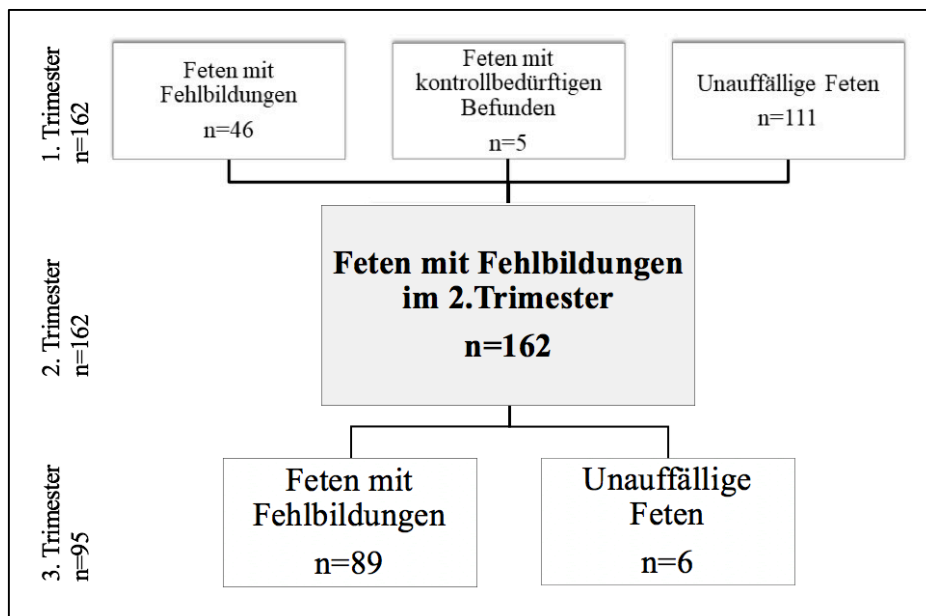


Abbildung 4: Entwicklung der Fehlbildungsbefunde: Fokus auf das zweite Trimester

4.5 Kontrollbedürftige Befunde

Auch die neun kontrollbedürftigen Befunde aus dem ersten Trimester wurden ins zweite Trimester weiterverfolgt bzw. die elf kontrollbedürftigen Befunde aus dem zweiten Trimester wurden ins erste Trimester zurückverfolgt.

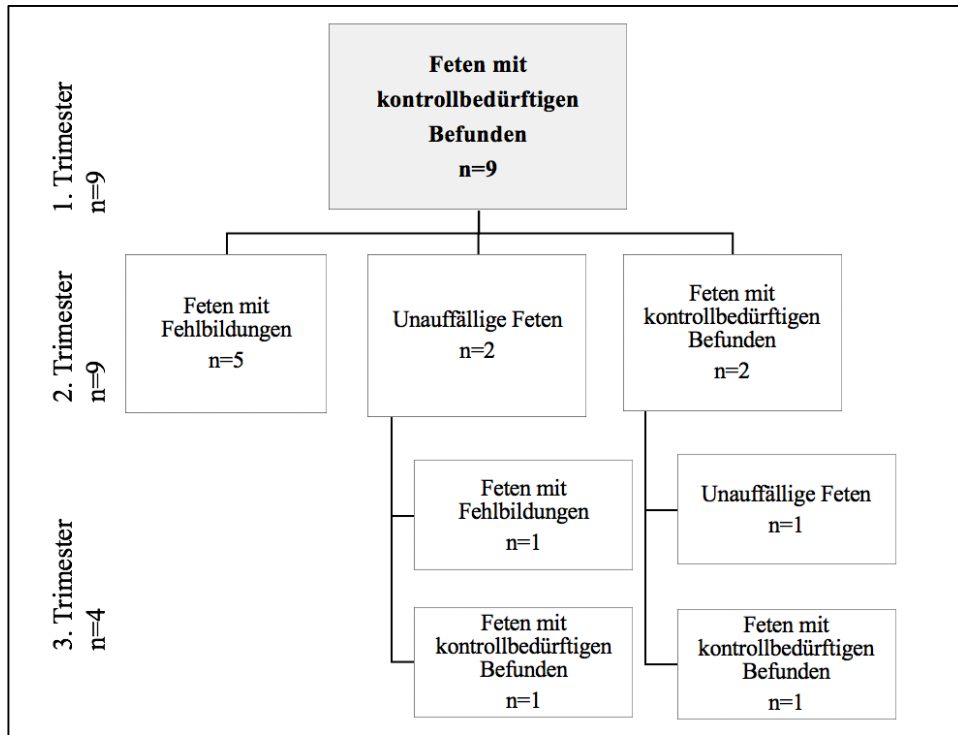


Abbildung 5: Entwicklung der kontrollbedürftigen Befunde: Fokus auf das erste Trimester

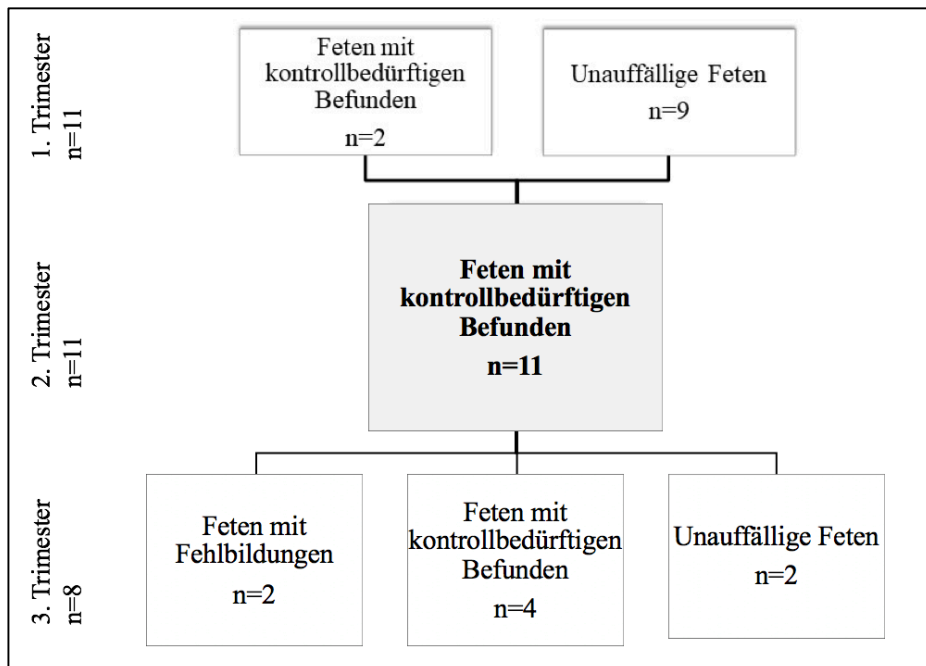


Abbildung 6: Entwicklung der kontrollbedürftigen Befunde: Fokus auf das zweite Trimester

4.6 Gesamt-Sensitivität des Ersttrimester-Screenings

Um die Gesamt-Sensitivität aller auffälligen Befunde im ersten Trimester zu berechnen, wurde eine Vierfeldertafel erstellt (siehe Abb. 7). Die kranken Feten setzen sich hierbei aus den richtig Positiven und den falsch Negativen zusammen, die gesunden Feten aus den richtig Negativen und den falsch Positiven. Es stellte sich bald die Frage, wie mit der nicht unerheblichen Zahl von 58 Abruptiones bzw. Aborten umgegangen werden sollte, wodurch sich die Anzahl von vorhandenen Folgeuntersuchungen der auffälligen Feten im zweiten Trimester auf 57 reduzierte. Es fiel der Entschluss, die Fälle von Aborten und Abruptiones zu den richtig Positiven zu rechnen, da in diesen Fällen der Befund aus dem ersten Trimester für die Feten im Falle eines Abortes spontan eine tödliche Konsequenz für die Feten hatte, oder im Falle einer Abruption für die Eltern ausschlaggebend für die Beendigung der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation war.

Die richtig Positiven setzten sich demnach aus allen Fällen zusammen, die einen Fehlbildungsbefund oder eine andere Auffälligkeit im ersten Trimester und eine sonoanatomische Auffälligkeit im zweiten Trimester, einen Abort oder eine Abruption hatten. Die falsch Negativen zeichnete ein unauffälliger Befund im ersten Trimester und ein Fehlbildungsbefund oder eine andere Auffälligkeit im zweiten Trimester aus. Die richtig Negativen waren sowohl im ersten, als auch im zweiten Trimester unauffällig und die falsch Positiven wiesen einen Fehlbildungsbefund im ersten Trimester und einen unauffälligen Befund im zweiten Trimester auf.

So ergab sich eine Gesamt-Sensitivität von 48,1% für das Ersttrimester-Screening. Der positiv-prädiktive Wert lag bei 96,5%, der negativ-prädiktive Wert lag bei 98,82% und die Spezifität mit 99,96% bei fast 100%. Die Rate an falsch Positiven betrug 3,5% (4/115).

Die vier falsch positiven Diagnosen im ersten Trimester setzten sich aus folgenden Verdachtsdiagnosen zusammen: Einer Mitralklappendysplasie mit hyperechogenen Klappensegeln, einem membranösen und einem muskulären Ventrikelseptumdefekt und einer Raumforderung des Kopfes, bei der der Verdacht einer Enzephalozele oder eines Lymphangioms der Haut im Raum stand.

FB-Befunde gesamt	Krank	Nicht krank	
Auffällig n=115	Richtig positiv n=111	Falsch positiv n=4	Positiv prädiktiver Wert: 96,5%
Nicht auffällig n=10179	Falsch negativ n=120	Richtig negativ n=10059	Negativ prädiktiver Wert: 98,82%
	Sensitivität: 48,1%	Spezifität: 99,96%	

Abbildung 7: Vierfeldertafel aller auffälligen Befunde im Ersttrimester-Screening

Bei Vernachlässigung der kontrollbedürftigen Befunde und anderen Auffälligkeiten und Berechnung der Sensitivität des Ersttrimester-Screenings ausschließlich für Fehlbildungen konnte eine Sensitivität von 48,4%, eine Spezifität von 99,98%, ein positiv prädiktiver Wert von 98,1% und ein negativ prädiktiver Wert von 98,91% ermittelt werden.

4.7 Zuordnung der Auffälligkeiten zu Organsystemen

Um die Häufigkeit der betroffenen Organe zu veranschaulichen, wurde in der nachfolgenden Tabelle jede Auffälligkeit im Erst- und Zweittrimester-Screening dem jeweiligen Organsystem zugeordnet. Da manche Feten Auffälligkeiten in mehr als einem Organ aufwiesen, ist die absolute Gesamtanzahl der Fehlbildungsbefunde in den Organsystemen größer als die Anzahl der auffälligen Feten.

Wie in den Tabellen 1 und 2 zu sehen ist, sind sowohl im ersten als auch im zweiten Trimester Herzauffälligkeiten mit 66 betroffenen Feten im ersten Trimester und 87 Feten im zweiten Trimester am häufigsten erfasst worden. 57,4% der Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten im ersten Trimester und 50,3% der Feten mit auffälligen Befunden im zweiten Trimester hatten eine Auffälligkeit des Herzens. 28 der Feten mit Auffälligkeiten des Herzens im ersten Trimester konnten im zweiten Trimester wieder untersucht werden, bei den Übrigen erfolgte eine Abruption oder ein Abort.

Die Anzahl der Fehlbildungsbefunde im Urogenitaltrakt stieg vom ersten zum zweiten Trimester von 15 auf 37 um mehr als das Doppelte an, daneben wurden im ersten Trimester drei kontrollbedürftige Befunde erfasst und fünf im zweiten Trimester. Im zweiten Trimester konnten noch acht der insgesamt 18 auffälligen Feten aus dem ersten Trimester erfasst werden.

Im Thorax war die Anzahl an Fehlbildungsbefunden im ersten Trimester mit nur einem auffälligen Fall am niedrigsten, der relative Anstieg zum zweiten Trimester dann mit sieben verzeichneten Fehlbildungen jedoch am größten. Vom ersten zum zweiten Trimester kamen sechs Fehlbildungen des Thorax dazu, ein Zwerchfelldefekt wurde bereits zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings erkannt.

1. Trimester	ZNS und Auge		Herz		Gesicht		Abdomen		Wirbelsäule		Extremitäten und Gesamtskelett		Thorax		Urogenitaltrakt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fehlbildungsbefunde n=140	12	10,4	63	54,8	7	6,1	15	13,1	6	5,2	21	18,2	1	0,9	15	13,1
Kontrollbedürftige Befunde n=11	-	-	3	2,6	2	1,7	2	1,7	-	-	1	0,9	-	-	3	2,6
Gesamtanzahl Befunde n=151	12	10,4	66	57,4	9	7,8	17	14,8	6	5,2	22	19,1	1	0,9	18	15,7

Tabelle 1: Anzahl der Fehlbildungsbefunde pro Organsystem im ersten Trimester; Gesamtanzahl der Feten: n=115

2. Trimester	ZNS und Auge		Herz		Gesicht		Abdomen		Wirbelsäule		Extremitäten und Gesamtskelett		Thorax		Urogenitaltrakt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fehlbildungsbefunde n=190	16	9,2	84	48,6	7	4	6	3,5	6	3,5	27	15,6	7	4	37	21,4
Kontrollbedürftige Befunde n=13	-	-	3	1,7	2	1,2	3	1,7	-	-	-	-	-	-	5	2,9
Gesamtanzahl Befunde n=203	16	9,2	87	50,3	9	5,2	9	5,2	6	3,5	27	15,6	7	4	42	24,3

Tabelle 2: Anzahl der Fehlbildungsbefunde pro Organsystem im zweiten Trimester; Gesamtanzahl der Feten: n=173

Mit insgesamt 129 betroffenen Feten aus dem Fehlbildungskollektiv und somit 54,9% aller Feten war das Herz das Organ, welches am häufigsten von Fehlbildungen betroffen war. An zweiter Stelle folgte der Urogenitaltrakt mit 22,1% und 52 Feten mit Anomalien und an dritter Stelle die Extremitäten und das Gesamtskelett mit 16,6% und 39 betroffenen Feten. Insgesamt 25 von 235 Feten (10,6%) hatten außerdem Fehlbildungen des Zentralnervensystems und des Auges, 20 Feten wiesen Anomalien des Abdomens (8,5%) und 15 Feten wiesen Fehlbildungen des Gesichtes (6,4%) auf. Mit neun betroffenen Feten von Fehlbildungen im Bereich der Wirbelsäule (3,8%) und sieben Feten mit Anomalien des Thorax (2,9%) waren diese beiden Organsysteme in dieser Studie am seltensten betroffen.

Für jedes Organsystem wurden wiederum Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert berechnet, deren Ergebnisse in Tabelle 3 zusammengefasst wurden.

Organsystem	Sensitivität	Spezifität	Positiv prädiktiver Wert (PPW)	Negativ prädiktiver Wert (NPW)
ZNS und Auge	45,8% (11/24)	99,99% (10269/10270)	91,7% (11/12)	99,87% (10269/10282)
Herz	49,6% (62/125)	99,96% (10165/10169)	93,9% (62/66)	99,38% (10165/10228)
Gesicht	57,1% (8/14)	99,99% (10279/10280)	88,9% (8/9)	99,94% (10279/10285)
Abdomen	84,2% (16/19)	99,99% (10274/10275)	94,1% (16/17)	99,97% (10274/10277)
Wirbelsäule	66,7% (6/9)	100% (10285/10285)	100,0% (6/6)	99,97% (10285/10288)
Extremitäten und GS	56,4% (22/39)	100% (10255/10255)	100,0% (22/22)	99,83% (10255/10272)
Thorax	14,3% (1/7)	100% (10287/10287)	100,0% (1/1)	99,94% (10287/10293)
Urogenitaltrakt	34,6% (18/52)	100% (10242/10242)	100,0% (18/18)	99,67% (10242/10276)

Tabelle 3: Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert für die einzelnen Organsysteme (vorab modifiziert veröffentlicht in Chen et al. (111) (abzüglich dreier Fälle von Feten mit Spina bifida))

Die Definition der richtig Positiven, falsch Negativen, richtig Negativen und falsch Positiven gleicht wiederum derjenigen, die für die Berechnung der Gesamtsensitivität verwendet wurde.

Die Sensitivitäten für die einzelnen Organsysteme im ersten Trimester variieren stark: die höchsten Sensitivitäten konnten für das fetale Abdomen mit 84%, die Wirbelsäule mit 67%, das Gesicht mit 57% und das Skelett mit 56% verzeichnet werden. Das Herz liegt mit einer Sensitivität von fast 50% im Mittelfeld. Die niedrigsten Sensitivitäten wurden für den fetalen Thorax mit lediglich 14% gefolgt vom Urogenitaltrakt mit 35% und dem Zentralnervensystem und Auge mit 46% ermittelt. Hier lagen die Sensitivitäten alle bei weniger als 50%.

Die Spezifitäten lagen für alle Organsysteme, nicht zuletzt wegen der großen Fallzahl, bei mindestens 99,9%. Für die Wirbelsäule, das Skelett, den Thorax und den Urogenitaltrakt konnten sogar Spezifitäten von 100% erzielt werden.

Bis auf das Gesicht konnten für alle Organsysteme positiv prädiktive Werte von über 90%, für die Wirbelsäule, die Extremitäten und Gesamtskelett, Thorax und Urogenitaltrakt sogar von 100% erreicht werden. Für die Fehlbildungen des Thorax gab es nur einen einzigen Fall, der sich jedoch ebenfalls im Zweittrimester-Screening bestätigte.

Bei den negativ prädiktiven Werten werden in allen Organen Werte von mindestens 99% erreicht. Das Herz schneidet mit 99,38% und 63 nicht detektierten Herzauffälligkeiten minimal schlechter ab als die anderen Organsysteme.

	ZNS und Auge	Herz	Gesicht	Abdomen	Wirbelsäule	Extremitäten und Gesamtskelett	Thorax	Urogenitaltrakt
Falsch Negative	13	63	6	3	3	17	6	34

Tabelle 4: Übersicht der falsch negativen erst im zweiten Trimester erkannten Fehlbildungsbefunde in den verschiedenen Organen; Gesamtanzahl der Feten: n=235

Wie in Tabelle 4 erkennbar ist, wurden des Weiteren 34 Fehlbildungsbefunde im Urogenitaltrakt, 17 Fehlbildungsbefunde der Extremitäten und des Gesamtskeletts und 13 Fehlbildungen des Zentralnervensystems erst im zweiten Trimester festgestellt, was zu den niedrigeren Sensitivitäten im Vergleich zu den anderen Organsystemen führte.

In Tabelle 5 ist ersichtlich, dass die Detektionsraten auch innerhalb des Organsystems stark von der jeweiligen Diagnose abhängen.

Im Urogenitaltrakt wurden alle Fälle einer Megazystis bereits im Ersttrimester-Screening erkannt, während die Fälle von Doppelnieren, zystischen Nierendysplasien, isolierten Nierenzysten, Auffälligkeiten des äußeren Genitales sowie Obstruktionen in den ableitenden Harnwegen in Verbindung mit Hydronephrose allesamt erst im zweiten Trimester dargestellt werden konnten. Unter den anderen Befunden im ersten Trimester wurden kontrollbedürftige Befunde von Nieren und Blase mit Auffälligkeiten der Fruchtwassermenge bereits im ersten Trimester und ein Fetus mit struktureller Auffälligkeit der Nieren und Durchblutungsstörungen zusammengefasst.

Im Zentralnervensystem und Auge fiel auf, dass eine Exenzephalie-Anenzephalie-Sequenz, Enzephalozelen und die Fälle einer auffälligen hinteren Schädelgrube bereits im ersten Trimester erkannt wurden während Agenesie und Dysgenesien des Corpus callosum und Auffälligkeiten des Kleinhirns im zweiten Trimester diagnostiziert wurden.

Schwere Herzfehler, wie der Truncus communis, der atrioventrikuläre Septumdefekt und das hypoplastische Linksherz-Syndrom wurden in dieser Studie allesamt im Ersttrimester-Screening detektiert wohingegen 44 von insgesamt 55 Ventrikelseptumdefekten und damit genau viermal so viele Befunde im Vergleich zum ersten Trimester erst im zweiten Trimester entdeckt wurden. Die Sensitivität für Ventrikelseptumdefekte betrug demnach nur 20%. Bis auf einen Double Outlet Right Ventrikel (DORV) in Transpositionsstellung der großen Gefäße und kombinierter Aortenisthmusstenose, die mit einem Ventrikelseptumdefekt vergesellschaftet war, wurden alle anderen 14 komplexen Herzfehler bereits im Ersttrimester-Screening gesehen. Unter den anderen Auffälligkeiten wurden wiederum auffällige, jedoch noch nicht eindeutig klassifizierbare Befunde im ersten Trimester sowie zusätzlich bikuspide Aortenklappen, ein

Rhabdomyom, eine ausgeprägte Ventrikelasymmetrie mit vorgewölbtem Foramen ovale und eine Fistelbildung zwischen Vorhof und Perikard, die erst im zweiten Trimester auftraten, subsumiert.

Die Fehlbildungen des Gesichtes setzten sich vor allem aus klassischen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten (LKGS) zusammen, die in 75% der Fälle bereits im Ersttrimester-Screening detektierbar waren. Die Manifestation der isolierten Gaumenspalten und der isolierten Lippenspalten konnte erst im zweiten Trimester bestätigt werden und auch die Gaumenbeteiligung bei der LKGS war meist erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimester auszuschließen.

Die abdominalen Anomalien konnten in Bauchwanddefekte und intraabdominale Befunde unterteilt werden, wobei alle Bauchwanddefekte schon im ETS erkannt wurden. Auch fetale abdominale Zysten wurden bereits im ersten Trimester erkannt, während Darmobstruktionen alle erst im zweiten Trimester vermutet und erst später bestätigt wurden.

Zwei von drei Fällen von Spina bifida wurden in dieser Single-Center-Studie im ersten Trimester erkannt und Fehlstellungen der Wirbelsäule wurden in zwei Drittel der Fälle ebenfalls bereits im ETS gesehen.

Anomalien der Extremitäten konnten in Reduktionsanomalien, Polydaktylien und Fehlstellungen eingeteilt werden. Alle zwölf Fälle von Polydaktylien der oberen und unteren Extremität konnten im ersten Trimester detektiert werden wohingegen Fehlstellungen in 71% der Fälle erst im zweiten Trimester detektiert werden konnten. Vor allem der Pes equinovarus wurde mit acht von insgesamt zehn Befunden in 80% im zweiten Trimester gesehen. Des Weiteren wurden unter anderen Befunden im ersten Trimester in zwei Fällen eine auffällige Morphologie von Füßen und Händen detektiert, die jedoch nicht genau zugeordnet werden konnte, sowie ein Fall einer auffälligen Verknöcherung des gesamten Skelettes und im zweiten Trimester eine thanatophore Dysplasie, eine Rhizomelie und zwei Fälle einer auffälligen Morphologie von Füßen und Händen.

Bis auf einen bereits im ETS erkannten Zwerchfellddefekt wurden alle anderen sechs Auffälligkeiten des Thorax erst im zweiten Trimester erkannt.

Diagnosen im Ersttrimester-Screening (n=296)	detektiert 51%	nicht detektiert 49%
Ersttrimester-Screening Urogenitaltrakt (n=52)	detektiert 35%	nicht detektiert 65%
Megazystis (n=6)	100%	-
Hufeisennieren (n=5)	80%	20%
Beckennieren (n=6)	33%	67%
Nierenagenesie/ -dysgenese (n=8)	25%	75%
Doppelnieren (n=5)	-	100%
Zystische Nierendysplasie (n=1)	-	100%
Isolierte Nierenzyste (n=2)	-	100%
Obstruktion (mit Hydronephrose) (n=8)	-	100%
Genitale Auffälligkeiten (n=6)	-	100%
Andere (n=5)	80%	20%
Ersttrimester-Screening ZNS und Auge (n=25)	detektiert 48%	nicht detektiert 52%
Hydrozephalus/Ventrikulomegalie (n=8)	62,5%	37,5%
Exenzephalie/ Anenzephalie (n=2)	100%	-
Enzephalozele (n=2)	100%	-
Auffällige hintere Schädelgrube (n=3)	100%	-
Corpus callosum Agenesie/ Dysgenese (n=7)	-	100%
Kleinhirnhypoplasie (n=2)	-	100%
Rhombenzephalosynapsis (n=1)	-	100%
Ersttrimester-Screening Herz (n=129)	detektiert 51%	nicht detektiert 49%
(komplexes) Vitium (n=15)	93%	7%
Ventrikelseptumdefekt (VSD) (n=55)	20%	80%
Atrialer Septumdefekt (ASD) (n=4)	50%	50%
Double Outlet Right Ventricle (DORV) (n=4)	75%	25%
Aortenisthmusstenose (ISTA) (n=6)	67%	33%
Truncus communis (n=2)	100%	-
Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) (n=9)	100%	-
Falot'sche Tetralogie (n=8)	62,5%	37,5%
(kombiniertes) Klappenvitium (n=7)	43%	57%
Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) (n=7)	100%	-
Transposition der großen Gefäße (TGA) (n=4)	75%	25%
Andere (n=8)	37,5%	62,5%

Ersttrimester-Screening Gesicht (n=15)	detektiert 60%	nicht detektiert 40%
Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte (LK(G)S) (n=8)	75%	25%
Lippenspalte isoliert (n=2)	-	100%
Gaumenspalte isoliert (n=1)	-	100%
Ohrenanomalien (n=2)	50%	50%
Andere (n=2)	100%	-
Ersttrimester-Screening Abdomen (n=20)	detektiert 85%	nicht detektiert 15%
Bauchwanddefekte (n=15)	100%	-
• Omphalozele (n=11)	100%	-
• Gastroschisis (n=4)	100%	-
Fetale abdominale Zysten (n=3)	67%	33%
V.a. Darmatresie (n=2)	-	100%
Ersttrimester-Screening Wirbelsäule (n=9)	detektiert 67%	nicht detektiert 33%
Spina bifida (n=3)	67%	33%
Fehlstellungen der Wirbelsäule (n=6)	67%	33%
Ersttrimester-Screening Extremitäten und GS (n=39)	detektiert 56%	nicht detektiert 44%
Reduktionsanomalien (n=6)	50%	50%
Polydaktylien (n=12)	100%	-
Fehlstellungen (n=14)	29%	71%
• Pes equinovarus (n=10)	20%	80%
• Andere (n=4)	50%	50%
Andere (n=7)	43%	57%
Ersttrimester-Screening Thorax (n=7)	detektiert 14%	nicht detektiert 86%
Zwerchfellhernien (n=5)	20%	80%
Kongenitale zystische adenomatoide Malformation (CCAM) (n=1)	-	100%
Lungensequester (n=1)	-	100%

Tabelle 5: Übersicht der im Ersttrimester-Screening detektierten sowie nicht detektierten Fehlbildungen (vorab modifiziert veröffentlicht in Chen et al. (111) (abzüglich dreier Fälle von Feten mit Spina bifida))

4.8 Sonografische Softmarker

Neben den Fehlbildungen wurde in dieser Arbeit auch das Auftreten sonografischer Marker erfasst.

In der aufgeführten Tabelle sind die sonografischen Softmarker aufgelistet, die unabhängig von den sonografischen Fehlbildungen erhoben und ausgewertet wurden. Neben den „klassischen“ Softmarkern wurden auch andere sonografische Auffälligkeiten erfasst, auf die einleitend bereits eingegangen wurde:

Softmarker	White Spot Plexus choroideus-Zyste Grenzwertige Nierenbeckenweite Abnorme Kopfform Echogener Darm Echogene Nieren Grenzwertige Hirnventrikelweite Kurzes Femur Singuläre Arteria umbilicalis (SUA) Hypoplastisches Nasenbein Pränasales Ödem
Andere fetale Auffälligkeiten	Rechtsläufiger Aortenbogen „Reverse Flow“ im Ductus venosus Aberrante rechte Arteria subclavia (ARSA) Lineare Insertion der AV-Klappen Laterale Halszysten Trikuspidalregurgitation Links persistierende Vena cava superior (LPVCS) Intraabdominelle Kalzifikationen
Systemische Auffälligkeiten	Hydrops fetalis Pleuraerguss Perikarderguss Aszites Generalisiertes Hautödem

Tabelle 6: Übersicht über die ausgewerteten sonografischen Marker

Die genannten Marker wurden jeweils für die Feten mit isolierten Softmarkern und für die Feten mit kombinierten Softmarkern und Fehlbildungen ausgewertet.

Die Prävalenz der sonografischen Marker in den unterschiedlichen Gruppen wurde einerseits in Prozent der Fälle, also als Anteil der Feten, die mindestens einen der untersuchten Marker in dem jeweiligen Trimester aufwiesen, und andererseits in Prozent der Feten, also als Anteil aller Feten in dem jeweiligen Kollektiv, angegeben.

4.8.1 Feten mit isolierten Markern

Von allen 10294 untersuchten Feten in dieser Studie wiesen pränatal 5,8% der Feten isolierte Marker ohne kombinierte Fehlbildungen auf.

Von den insgesamt 598 Feten mit isolierten sonografischen Markern verteilen sich die Befunde folgendermaßen: Im ersten Trimester fanden sich insgesamt 228 Softmarker bei 207 Feten, da 17 der 207 Feten (8,2%) mehr als einen Softmarker zeigten. Im zweiten Trimester wurden 508 Softmarker bei 437 Feten diagnostiziert: 57 Feten (13%) wiesen mehr als einen Softmarker auf.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die erhobenen Softmarker im ersten und zweiten Trimester. Insgesamt konnten im zweiten Trimester mehr als doppelt so viele Softmarker erhoben werden.

Softmarker	1. Trimester	Prozent der Fälle n=207	Prozent der Feten n=598	2. Trimester	Prozent der Fälle n= 437	Prozent der Feten n=573
White Spot	88	42,5%	14,7%	181	41,4%	31,6%
Plexus choroideus Zyste	1	0,5%	0,2%	34	7,8%	6,1%
Grenzwertige Nierenbeckenweite	30	14,5%	5%	127	29,1%	22,2%
Abnorme Kopfform	-	-	-	17	3,9%	3%
Echogener Darm	2	1%	0,3%	12	2,7%	2,1%
Grenzwertige Hirnventrikelweite	1	0,5%	0,2%	28	6,4%	4,9%
Kurzes Femur	1	0,5%	0,2%	14	3,2%	2,6%
Singuläre Arteria umbilicalis (SUA)	54	26,1%	9%	57	13%	10%
Hypoplastisches Nasenbein	51	24,6%	8,5%	28	6,4%	4,9%
Pränasales Ödem	-	-	-	10	2,3%	1,8%
Gesamtanzahl der Befunde	228			508		

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Softmarker bei den Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Softmarker-positiven Feten pro Trimester

Wie in Tabelle 7 dargestellt ist, stellte der White Spot bei den Feten mit isolierten Markern sowohl im ersten als auch im zweiten Trimester den häufigsten Softmarker dar. Er machte 38,6% aller erhobenen Softmarker im ersten Trimester aus und konnte bei 42,5% (88/207) aller Feten mit positiven Softmarkern festgestellt werden. Im zweiten Trimester konnte er 181-mal bei fast einem Drittel aller Feten im Softmarker-Kollektiv nachgewiesen werden.

Auch die diskrete Pyelektasie konnte bei mehr als einem Fünftel aller Feten detektiert werden. Absolut konnte sie mit 30 Fällen im ersten und 127 Fällen im zweiten Trimester mehr als viermal so häufig dargestellt werden.

In Tabelle 8 wurden die Häufigkeiten der anderen fetalen Auffälligkeiten zusammengefasst: Bei den fetalen Auffälligkeiten konnten im ersten Trimester bei 87 Feten insgesamt 102 Befunde erhoben werden und im zweiten Trimester wurden 89 Befunde bei insgesamt 86 Feten erhoben.

Fetale Auffälligkeit	1. Trimester	Prozent der Fälle n=87	Prozent der Feten n=598	2. Trimester	Prozent der Fälle n= 86	Prozent der Feten n=573
Rechtsläufiger Aortenbogen	5	5,7%	0,8%	7	8,1%	1,2%
Ductus venosus reverse flow	19	21,8%	3,2%	-	-	-
Aberrante rechte Arteria subclavia (ARSA)	23	26,4%	3,8%	40	46,5%	7%
Lineare Insertion AV-Klappen	1	1,1%	0,2%	13	15,1%	2,3%
Laterale Halszysten	35	40,2%	5,6%	2	2,3%	0,3%
Trikuspidalregurgitation	19	21,8%	3,2%	15	17,4%	2,8%
Links persistierende Vena cava superior (LPVCS)	-	-	-	4	4,7%	0,7%
Intraabdominelle Kalzifikation	-	-	-	6	7%	1%
Gesamtanzahl der Befunde	102			89		

Tabelle 8: Häufigkeiten der fetalen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Feten mit anderen Auffälligkeiten pro Semester

Außerdem wurden vereinzelt Feten mit „systemischen Auffälligkeiten“ identifiziert (siehe Tabelle 9).

Systemische Auffälligkeit	1. Trimester	Prozent der Feten n=598	2. Trimester	Prozent der Feten n=573
Hydrops fetalis	4	0,7%	2	0,4%
Pleuraerguss	2	0,3%	-	-
Perikarderguss	-	-	2	0,4%
Aszites	-	-	1	0,2%
Generalisiertes Hautödem	8	1,3%	1	0,2%
Gesamtanzahl der Feten	14	2,3%	6	1%

Tabelle 9: Häufigkeiten der systemischen Auffälligkeiten bei Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im ersten und zweiten Trimester

4.8.2 Marker bei Feten mit Fehlbildungen

Insgesamt zeigte sich bei 60% der 115 Feten mit sonografischen Auffälligkeiten im ersten Trimester mindestens einer der untersuchten Marker.

Die Marker teilten sich folgendermaßen auf: Bei 45,2% der Feten (52/115) und damit bei fast der Hälfte konnten Softmarker, bei 33% (38/115) andere fetale Marker und bei 13,9% (16/115) „systemische“ Auffälligkeiten detektiert werden.

Im zweiten Trimester konnte bei insgesamt 38,2% und damit bei 66 von 173 untersuchten Feten, die sonoanatomische Auffälligkeiten aufwiesen, mindestens einer der untersuchten Marker nachgewiesen werden. 33,5% hatten kombinierte Fehlbildungsbefunde und Softmarker, 8,7% andere fetale Marker und sechs von 173 Feten (3,5%) „systemische“ Auffälligkeiten.

Insgesamt konnten so bei 142 von 235 Feten (60,4%) aus dem Fehlbildungskollektiv kombinierte sonografische Marker und Fehlbildungen dargestellt werden.

Im gesamten Fehlbildungskollektiv wurden im ersten Trimester 85 Softmarker bei 70 Feten dokumentiert, da in 14 Fällen mehr als ein Softmarker nachweisbar war und im zweiten Trimester wurden 97 Softmarker bei 61 Feten festgestellt, weil wiederum 23 Feten mindestens zwei Softmarker aufwiesen (siehe Tabelle 10).

Softmarker	1. Trimester	Prozent der Fälle n=70	Prozent der Feten n=235	2. Trimester	Prozent der Fälle n=61	Prozent der Feten n=173
White Spot	15	21,4%	6,4%	20	32,8%	11,6%
Plexus choroideus Zyste	1	1,4%	0,4%	5	8,2%	2,9%
Grenzwertige Nierenbeckenweite	9	12,9%	3,8%	13	21,3%	7,5%
Abnorme Kopfform	3	4,3%	1,3%	12	19,7%	6,9%
Echogener Darm	2	2,9%	0,9%	3	4,9%	1,7%
Echogene Nieren	-	-	-	2	3,3%	1,6%
Grenzwertige Hirnventrikelweite	-	-	-	6	9,8%	3,5%
Kurzes Femur	2	2,9%	0,9%	13	21,3%	7,5%
Singuläre Arteria umbilicalis (SUA)	22	31,4%	9,4%	11	18%	6,4%
Hypoplastisches Nasenbein	31	44,3%	13,2%	9	14,8%	5,2%
Pränasale Verdickung	-	-	-	3	4,9%	1,7%
Gesamtanzahl der Befunde	85			97		

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Softmarker bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester

Das hypoplastische Nasenbein wurde bei 13,2% und der „reverse flow“ im Ductus venosus bei insgesamt 10,6% der Feten mit Fehlbildungsbefunden im ersten Trimester festgestellt.

Von den 31 Feten mit hypoplastischem Nasenbein im ersten Trimester hatten alle 29 postnatal erfassten Feten einen auffälligen Befund: in zehn Fällen konnte eine Fehlbildung erfasst werden, in 17 Fällen kombinierte Fehlbildungen und Chromosomenanomalien, und in je einem Fall eine Chromosomenanomalie und ein Nebenbefund.

Zusätzlich wurden die in Tabelle 6 dargestellten anderen fetalen Auffälligkeiten im ersten und zweiten Trimester untersucht. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Fetale Auffälligkeit	1. Trimester	Prozent der Fälle n=40	Prozent der Feten n=235	2. Trimester	Prozent der Fälle n= 16	Prozent der Feten n=173
Rechtsläufiger Aortenbogen	2	5%	0,9%	4	25%	2,3%
Ductus venosus reverse flow	24	60%	10,6%	-	-	-
Aberrante rechte Arteria subclavia (ARSA)	4	10%	1,7%	2	12,5%	1,6%
Lineare Insertion AV-Klappen	3	7,5%	1,3%	7	43,8%	4%
Laterale Halszysten	13	32,5%	5,5%	4	25%	2,3%
Trikuspidalregurgitation	6	15%	2,6%	-	-	-
Links persistierende Vena cava superior (LPVCS)	1	2,5%	0,4%	2	12,5%	1,6%
Intraabdominelle Kalzifikation	-	-	-	1	6,3%	0,6%
Gesamtanzahl der Befunde	53			20		

Tabelle 11: Häufigkeiten der fetalen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester, Anteil an den Feten mit anderen Auffälligkeiten pro Trimester

Auch die Feten mit auffälligem Flussprofil des Ductus venosus im ETS konnten in 22 Fällen postnatal nachverfolgt werden: je zehn Feten zeigten isolierte Fehlbildungen oder kombinierte Fehlbildungen und Chromosomenanomalien und je ein Fetus war unauffällig oder zeigte lediglich einen Nebenbefund. 85% dieser Feten hatten kardiale Fehlbildungen.

Im zweiten Trimester konnte mit 11,6% der Feten am häufigsten ein White Spot dargestellt werden.

In Tabelle 12 sind die Häufigkeiten der systemischen Auffälligkeiten dargestellt.

Systemische Auffälligkeit	1. Trimester	Prozent der Feten n=235	2. Trimester	Prozent der Feten n=173
Hydrops fetalis	7	3%	1	0,4%
Pleuraerguss	-	-	-	-
Perikarderguss	2	0,9%	5	2,1%
Aszites	-	-	-	-
Generalisiertes Hautödem	8	3,4%	-	-
<i>Gesamtanzahl der Feten</i>	<i>17</i>	<i>7,2%</i>	<i>6</i>	<i>3,5%</i>

Tabelle 12: Häufigkeiten der systemischen Auffälligkeiten bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv im ersten und zweiten Trimester

4.8.3 Softmarker bei Feten mit chromosomaler Aberration

Im Folgenden soll die Häufigkeit der erhobenen Marker aller Feten, bei denen invasiv während der Schwangerschaft, oder bei fehlender pränataler invasiver Diagnostik auch postnatal, eine numerische Chromosomenaberration oder eine strukturelle Chromosomenauffälligkeit nachgewiesen werden konnte, genauer aufgezeigt werden. Als Marker wurden die klassischen Softmarker, anderen fetalen Auffälligkeiten und „systemischen“ Auffälligkeiten berücksichtigt (siehe Tabelle 6).

Die Verteilung der 82 Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten im Fehlbildungs- sowie im Softmarker-Kollektiv soll in Tabelle 13 veranschaulicht werden:

Diagnosen	Fehlbildungskollektiv	Softmarker-Kollektiv
Trisomie 21	23	24
Trisomie 13	4	1
Trisomie 18	6	-
Monosomie X	4	1
Triploidie	4	-
andere	13	2
Gesamtanzahl der Feten n=82	54	28

Tabelle 13: Verteilung der chromosomalen Auffälligkeiten im Fehlbildungs- und Softmarker-Kollektiv

	Singulärer Marker Trim. 1	Multiple Marker Trim. 1	Keine Marker Trim. 1	Singulärer Marker Trim. 2	Multiple Marker Trim. 2	Keine Marker Trim. 2
Trisomie 21 n=47, n=13	28% (13)	57% (27)	15% (7)	15% (2)	77% (10)	8% (1)
Trisomie 13 n=5, n=0	20% (1)	60% (3)	20% (1)	-	-	-
Trisomie 18 n=6, n=1	33% (2)	50% (3)	17% (1)	-	100% (1)	-
Monosomie X n=5, n=1	40% (2)	40% (2)	20% (1)	100% (1)	-	-
Triploidie n=4, n=0	-	50% (2)	50% (2)	-	-	-
Andere n=15, n=11	47% (7)	13% (2)	40% (6)	55% (6)	27% (3)	18% (2)

Tabelle 14: Anteil der Marker pro Fetus bei chromosomalen Aberrationen im ersten und zweiten Trimester; % (n)

Wenn man die Häufigkeit der Anzahl an Markern pro Fetus mit chromosomalen Auffälligkeiten betrachtet (siehe Tabelle 14), wird deutlich, dass fast die Hälfte der Feten (47,6%) im ersten

Trimester mehr als einen der genannten Marker aufwiesen und bei 78% der Feten mit genetischen Auffälligkeiten im Fehlbildungs- und Softmarker-Kollektiv mindestens einer der untersuchten sonografischen Marker im Ersttrimester-Screening detektiert werden konnte.

Im zweiten Trimester konnten nur 26 der 82 Feten nachverfolgt werden, da in den anderen Fällen bereits eine Abruption durchgeführt wurde oder ein Abort stattfand. 88% der Feten mit Chromosomenauffälligkeiten wiesen im zweiten Trimester mindestens einen der untersuchten Marker auf.

1.Trimester	WS	PCC	PE	AK	EB	EK	HV	SF	SUA	HNB	PT	rAoB	DVrf	ARS A	liAV KI	Lat. HC	TR	LPV CS	AC	Hf	Per	Pleu	Asz	gHÖ	
Trisomie 21 n=47	21% (10)	-	11% (5)	2% (1)	4% (2)	-	-	-	4% (2)	60% (28)	-	-	19% (9)	11% (5)	4% (2)	28% (13)	19% (9)	-	-	6% (3)	2% (1)	2% (1)	-	9% (4)	
Trisomie 13 n=5	20% (1)	-	-	-	-	-	-	-	40% (2)	-	-	-	40% (2)	20% (1)	-	20% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	20% (1)
Trisomie 18 n=6	-	-	-	-	-	-	-	17% (1)	33% (2)	67% (4)	-	-	17% (1)	-	-	17% (1)	-	-	-	17% (1)	-	-	-	-	-
Turner n=5	-	-	-	20% (1)	-	-	-	-	-	20% (1)	-	-	20% (1)	-	-	-	-	-	-	40% (2)	-	-	-	-	20% (1)
Triploidie n=4	25% (1)	-	-	-	25% (1)	-	-	-	50% (2)	-	-	25% (1)	25% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Andere n=15	13% (2)	-	-	-	-	-	-	7% (1)	20% (3)	7% (1)	-	7% (1)	13% (2)	-	-	7% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. Trimester	WS	PCC	PE	AK	EB	EK	HV	SF	SUA	HNB	PT	rAoB	DVrf	ARS A	liAV KI	Lat. HC	TR	LPV CS	AC	Hf	Per	Pleu	Asz	gHÖ	
Trisomie 21 n=13	62% (8)	8% (1)	23% (3)	31% (4)	15% (2)	-	-	62% (8)	-	31% (4)	8% (1)	-	-	15% (2)	23% (3)	8% (1)	-	-	-	8% (1)	15% (2)	-	-	-	-
Trisomie 13 n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trisomie 18 n=1	-	100% (1)	-	100% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Turner n=1	-	-	-	-	-	-	-	100% (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Triploidie n=0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Andere n=11	9% (1)	-	18% (2)	27% (3)	-	9% (1)	18% (2)	9% (1)	18% (2)	-	-	-	-	-	-	9% (1)	-	-	-	-	9% (1)	-	-	-	-

Tabelle 15: Verteilung der untersuchten Marker bei Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten im Erst- und Zweittrimester-Screening²; % (n)

a) Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Mit 57% (47/82) waren die meisten Fälle von chromosomalen Aberrationen im Rahmen dieser Studie auf die Trisomie 21 zurückzuführen. Im ersten Trimester hatten 57% der Feten mit Down Syndrom multiple Marker. Im zweiten Trimester konnten von 47 Feten noch 13 nachuntersucht werden: 77% dieser Feten wiesen mehr als einen Marker auf (siehe Tabelle 14).

² WS= White Spot; PCC= Plexus choroideus-Zyste; PE= diskrete Pyelektasie; AK= abnorme Kopfform; EB= „echogenic bowel“ (echogener Darm); EK= „echogenic kidneys“ (echogene Nieren); HV= grenzwertige Hirnventrikelweite; SF= „short femur“ (kurzes Femur); SUA= singuläre Umbilikalarterie; HNB= hypoplastisches/aplastisches Nasenbein; PT= „prenasal thickness“ (pränasales Ödem); rAoB= rechtsläufiger Aortenbogen; DVrf= Ductus venosus „reversed flow“; ARSA= aberrante rechte Arteria subclavia; liAoKI= lineare Insertion der AV-Klappen; lat. HC= laterale Halszysten; TR= Trikuspidalregurgitation; LPVCS= links persistierende Vena cava superior; AC= abdominale Kalzifikationen; Hf= Hydrops fetalis; Per= Perikarderguss; Pleu= Pleuraerguss; Asz= Aszites; gHÖ= generalisiertes Hautödem.

Unter den Feten mit Trisomie 21 war das hypoplastische Nasenbein der häufigste Softmarker: fast 60% wiesen im ersten Trimester ein hypoplastisches Nasenbein auf, 28% (13/47) laterale Halszysten und 21% (10/47) intrakardiale Verkalkungen (White Spots).

Im zweiten Trimester stachen mit je 62% der insgesamt 13 nachuntersuchten Feten der intrakardiale echogene Fokus und das kurze Femur heraus. Das hypoplastische Nasenbein und die abnorme Kopfform konnten im zweiten Trimester jeweils viermal (31%) bei Feten mit Trisomie 21 erfasst werden.

b) Trisomie 13

Die fünf Feten mit Trisomie 13 (6%) konnten nur im ersten Trimester untersucht werden. Die festgestellten Marker (siehe Tabelle 15) teilten sich auf vier Feten auf, da ein Fetus mit Trisomie 13 keine Marker aufwies.

c) Trisomie 18

Von den sechs Feten mit Trisomie 18 (7%) wiesen im ersten Trimester fünf der sechs Feten mindestens einen der untersuchten Marker auf: am häufigsten kam wiederum das hypoplastische Nasenbein vor (66%).

Im zweiten Trimester konnte lediglich ein Fetus mit kombinierter Plexus choroideus Zyste und abnormer Kopfform nachverfolgt werden.

d) Monosomie X (Turner Syndrom)

Es fanden sich fünf Feten mit Turner-Syndrom (6%), von denen ein Fetus im zweiten Trimester nachkontrolliert werden konnte. Vier der fünf Feten wiesen im ersten Trimester mindestens einen Marker auf, ein Fetus war komplett unauffällig. Im zweiten Trimester konnte bei dem nachkontrollierten Fetus ein singulärer Marker festgestellt werden.

e) Triploidie

Des Weiteren wurden vier Feten mit Triploidie (5%) im ersten Trimester erfasst, von denen in drei Fällen nach Diagnosestellung eine Abruption erfolgte und es in einem Fall zu einem spontanen Abort kam. Im Ersttrimester-Screening wies die Hälfte der Feten mit Triploidie multiple Marker auf und die andere Hälfte keinen einzigen Marker.

f) Andere genetische Auffälligkeiten und Syndrome

Unter den anderen chromosomalen Auffälligkeiten wurden jene zusammengefasst, die seltenere oder kombinierte numerische Aberrationen sowie strukturelle Auffälligkeiten der Chromosomen wie Deletionen oder Translokationen darstellten. Zudem kam je ein Fall von Cornelia de Lange-

Syndrom, Pallister-Killian-Syndrom, thanatophorer Dysplasie, Tuberöse Sklerose, CHARGE-Dissoziation, Waardenburg-Syndrom und CATCH-22-Syndrom (auch DiGeorge-Syndrom) vor. Im Ersttrimester-Screening wurden insgesamt 15 Feten (18%) erfasst, im zweiten Trimester konnten noch elf Feten nachverfolgt werden, da in den anderen vier Fällen wiederum nach dem Ersttrimester-Screening eine Abruption erfolgte.

4.8.4 Singuläre sonografische Marker

Im Softmarker-Kollektiv konnten Feten identifiziert werden, die im jeweiligen Trimester lediglich einen singulären sonografischen Marker aufwiesen. Diese Marker sind für das jeweilige Trimester in Tabelle 16 aufgelistet.

Singuläre sonografische Marker	1. Trimester n= 598	Anteil aller Feten (%)	2. Trimester n= 573	Anteil aller Feten (%)
White Spot	69	11,5%	145	25,3%
Plexus choroideus Zyste	-	-	26	4,5%
Diskrete Pyelektasie	20	3,3%	108	18,8%
SUA	49	8,2%	48	8,4%
Hypoplastisches Nasenbein	30	5,0%	7	1,2%
Abnorme Kopfform	-	-	3	0,5%
Echogener Darm	-	-	3	0,5%
Grenzwertige Hirnventrikelweite	1	0,2%	19	3,3%
Kurzes Femur	-	-	2	0,3%
Rechtsläufiger Aortenbogen	5	8,3%	7	1,2%
Ductus venosus reverse flow	7	1,2%	-	-
Laterale Halszysten	15	2,5%	1	0,2%
Trikuspidalregurgitation	10	1,7%	9	1,6%
ARSA	17	2,8%	38	6,6%
Lineare Insertion der AV-Klappen	-	-	2	0,3%
LPVCS	-	-	1	0,2%
Intraabdominale Kalzifikation	-	-	2	0,3%

Perikarderguss	-	-	1	0,2%
Pleuraerguss	1	0,2%	-	-
Hydrops fetalis	1	0,2%	-	-
Generalisiertes Hautödem	3	0,5%	1	0,2%

Tabelle 16: Singuläre sonografische Marker im Softmarker-Kollektiv zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Trimesters

4.9 Postnataler Schwangerschaftsausgang

Postnatal konnten von 833 Feten bei insgesamt 705 Feten Informationen zum Schwangerschaftsausgang erhoben werden, was einer Rückmeldung von 84,6% entspricht. Die Rückmeldungsrate im Fehlbildungskollektiv betrug dabei 90,2%, die im Softmarker-Kollektiv 82,4%. Von 21 weiteren Feten (2,5%) konnten nur „unvollständige“ Angaben zum Schwangerschaftsausgang erhoben werden, da die postnatale Diagnose fehlte, und bei 107 Feten (12,8%) lagen gar keine Informationen vor.

Die folgende Tabelle soll eine Übersicht über den Schwangerschaftsausgang bei den Feten mit Fehlbildungen (FB) und Softmarkern (SM) geben:

Schwangerschaftsausgang	FB N=225	SM N=501	Geburtsmodus	FB N=145	SM N=461	Postnatale Fehlbildungen	FB N=212	SM N=493
lebend	129	462	spontan	67	278	Keine/gesund	35	402
Abort/IUFT	9	8	Vaginal- operativ	5	40	FB vorhanden	115	13
Abruptio	81	28	primäre Sectio	47	84	Nebenbefund	6	47
Tod in den ersten 7 Lebenstagen	2	1	Sekundäre Sectio	26	59	Nur chromosomale Aberration	6	27
Tod nach >7 Lebenstagen	4	2				Chromosomale Aberration und Fehlbildung	48	1
						Systemische Auffälligkeit	-	2
						Fraglich gesund	2	1
fehlend	10	97	fehlend	90	137	fehlend	23	105
GESAMT	235	598	GESAMT	235	598	GESAMT	235	598

Tabelle 17: Übersicht über den postnatalen Schwangerschaftsausgang und den Geburtsmodus im Fehlbildungskollektiv (FB) und im Softmarker-Kollektiv (SM)

4.9.1 Ausgang der Schwangerschaft

Wie in Tabelle 17 zu sehen ist, wurden die meisten Feten und damit 57,3% aus dem Fehlbildungskollektiv und 92,2% aus dem Softmarker-Kollektiv lebend geboren. Hierbei wurde allerdings eine Unterscheidung zu den zwar lebendig geborenen, aber entweder in den ersten sieben oder erst nach sieben Tagen verstorbenen Feten gemacht. Ein Abort oder ein intrauteriner Fruchttod konnte bei den Feten mit Fehlbildungen in 4% der Fälle beobachtet werden, bei den Feten mit isolierten Softmarkern in 1,6% der Fälle. Eine Abruption erfolgte bei den Feten mit sonoanatomischen Auffälligkeiten mit 36% in mehr als einem Drittel der Fälle, bei den Feten mit isolierten Softmarkern in 5,6% der Fälle. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$). Im Softmarker-Kollektiv erfolgten 25 von 28 Abruptiones bei isolierten chromosomalen Aberrationen.

4.9.2 Geschlecht

Sowohl bei den Feten mit Fehlbildungen, als auch bei den Feten mit isolierten Softmarkern, war der Anteil an männlichen Feten etwas größer als derjenige an weiblichen Feten: 46,3% weiblich (82/177) versus 53,7% männlich (95/177) im Fehlbildungskollektiv und 47,1% weiblich (225/478) versus 52,9% männlich (253/478) im Softmarker-Kollektiv.

Bei insgesamt 58 Fällen aus dem Fehlbildungskollektiv und 120 Fällen aus dem Softmarker-Kollektiv fehlten (vollständige) Angaben zum Schwangerschaftsausgang und so konnte das Geschlecht postnatal nicht verifiziert werden.

4.9.3 Geburtsmodus

Der Großteil der Kinder, nämlich 46,2% (Fehlbildungen) und 60,3% (Softmarker), kamen spontan zur Welt. Eine primäre Sectio erfolgte mit 32,4% bei einem Drittel der Kinder im Fehlbildungskollektiv und 18,2% im Softmarker-Kollektiv ($p < 0,001$), eine sekundäre Sectio bei 17,9% (Fehlbildungen) beziehungsweise 12,8% (Softmarker). Den kleinsten Anteil in beiden Gruppen machten mit 3,4% (Fehlbildungen) und 8,7% (Softmarker) die vaginal-operativen Entbindungen aus. In insgesamt 227 Fällen konnte postnatal der Geburtsmodus nicht erfasst werden.

4.9.4 Postnatale Diagnose der Feten mit Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening

Von den 106 Feten, die im ersten Trimester eine Fehlbildung aufwiesen, konnte bei 95 Feten auch postnatal die Diagnose und damit vollständige Informationen zum Schwangerschaftsausgang erfasst werden. Bei 46 Feten konnte auch postnatal eine Fehlbildung

nachgewiesen werden und bei 39 Feten eine kombinierte Fehlbildung und chromosomale Aberration. Damit wiesen insgesamt 85 von 95 (89,5%) eine Fehlbildung auf. In vier Fällen (4%) konnte nur eine chromosomale Aberration nachgewiesen werden, in zwei Fällen (2%) Nebenbefunde und in drei Fällen (3%) wurden die Kinder gesund geboren. Im verbleibenden Fall war das Kind laut Angabe der Mutter postnatal gesund, auch wenn im ersten und zweiten Trimester eindeutig eine Hexadaktylie beider oberer Extremitäten detektiert wurde und der Befund postnatal bestätigt wurde.

Von den neun Feten mit kontrollbedürftigen Befunden im ersten Trimester konnte bei allen auch eine postnatale Diagnose erhoben werden: in vier Fällen (44%) wurde eine Fehlbildung detektiert und in einem Fall (11%) eine kombinierte Fehlbildung mit chromosomaler Aberration, drei Kinder (33%) wurden gesund geboren und bei einem Kind (11%) konnte nach der Geburt ein Nebenbefund erhoben werden.

Insgesamt konnten demnach bei 90 von 104 Feten (86,5%) mit sonografischen Auffälligkeiten im ersten Trimester und vorhandener postnataler Diagnose eine Fehlbildung nachgewiesen werden.

4.9.5 Feten mit Nebenbefunden

Im Fehlbildungskollektiv wurden postnatal in 2,8% der Fälle Nebenbefunde erhoben. Im Softmarker-Kollektiv waren es im Vergleich 9,5% der Fälle. Als Nebenbefunde wurden einerseits postnatal bestätigte andere fetale Auffälligkeiten gewertet, wie beispielsweise die aberrante rechte Arteria subclavia oder ein rechtsläufiger Aortenbogen, andererseits auch postnatal weiterbestehende Softmarker und Befunde, die nicht als Fehlbildung gewertet werden konnten.

4.9.6 Feten mit Aneuploidien und anderen chromosomalen Auffälligkeiten

Im Rahmen dieser Studie konnte bei insgesamt 82 von 705 Feten mit Informationen über den postnatalen Schwangerschaftsausgang (11,6%) invasiv eine Aneuploidie nachgewiesen werden: 54 Fälle bei Feten mit Fehlbildungen und 28 Fälle bei Feten mit isolierten Softmarkern.

Von den Feten im Fehlbildungskollektiv konnte bei 2,8% (6/212) der Feten eine isolierte chromosomale Aberration nachgewiesen werden und bei 22,6% (48/212) der Feten eine chromosomale Aberration in Kombination mit einer Fehlbildung. Das Organsystem, das am häufigsten von Fehlbildungsbefunden bei gleichzeitiger chromosomaler Aberration betroffen war, war mit insgesamt 38 von 48 betroffenen Feten (79%) das Herz.

Im Softmarker-Kollektiv kamen, bis auf einen Fall von Trisomie und pränatal nicht erkanntem Vitium cordis, nur isolierte chromosomale Aberrationen vor, wovon 5,5% aller Feten betroffen waren. Chromosomale Auffälligkeiten kamen im Fehlbildungskollektiv signifikant häufiger als im Softmarker-Kollektiv vor ($p < 0,001$).

4.9.7 Postnatal gesunde Feten nach vorangegangenem Fehlbildungsbefund

Wie man in Tabelle 18 erkennen kann, waren allerdings auch 35 Feten aus dem Fehlbildungskollektiv nach auffälligem sonografischen Befund im Erst- und/ oder Zweittrimester-Screening postnatal unauffällig.

Zur Veranschaulichung der zuvor während der Schwangerschaft erfassten (Verdachts-) Diagnosen soll Tabelle 18 dienen. Da ein Fetus zwei Diagnosen aufwies, ergab sich eine Anzahl von 36 Diagnosen.

Organsystem	Diagnose	Anzahl
ZNS	Kleinhirnhypoplasie	1
	Ventrikulomegalie	1
Herz	Bikuspide Aortenklappe	2
	(Kleiner) muskulärer VSD	17
	Fistelbildung zwischen Herz und Perikard	1
Abdomen	Darmatresie	1
	Abdominale Zysten	2
Wirbelsäule	Keilwirbel	1
Extremitäten und Skelett	Fehlstellung der Füße	1
Thorax	Lungensequester	1
Urogenitaltrakt	Nierenzyste	1
	Doppelniere/ Beckenniere	4
	Auffälligkeiten äußeres Genitale	2
	Nierenagenesie	1
Gesamt		36

Tabelle 18: Im ersten und zweiten Trimester erfasste Diagnosen bei postnatal unauffälligen Kindern; n=35

4.9.8 Schwangerschaftsausgang abhängig vom Diagnosezeitpunkt der fetalen Auffälligkeiten

Der Ausgang der Schwangerschaft unterschied sich abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung stark. Während bei Detektion einer Fehlbildung im ersten Trimester in den meisten Fällen eine Abruption folgte, kamen die Kinder bei erstmaliger Feststellung der Fehlbildung im zweiten Trimester in fast 80% der Fälle lebend zur Welt.

Diagnosezeitpunkt der Auffälligkeit	lebend		Abort		Abruptio		Tod < 7d		Tod > 7d	
	FB	AA	FB	AA	FB	AA	FB	AA	FB	AA
1. Trimester (n=113)	25,6% n=29	4,4% n=5	7,1% n=8	0,9% n=1	55,8% n=63	2,7% n=3	0%	0%	3,5% n=4	0%
2. Trimester (n=112)	78,6% n=88	6,2% n=7	0%	0%	12,5% n=14	0,9% n=1	1,8% n=2	0%	0%	0%
Gesamt (n= 225)	57,3% (n=129)		4% (n=9)		36% (n=81)		0,9% (n=2)		1,8% (n=4)	

Tabelle 19: Schwangerschaftsausgang abhängig vom Diagnosezeitpunkt der fetalen Auffälligkeiten; FB= Fehlbildung; AA= andere Auffälligkeit

Wie in Tabelle 19 zu sehen ist, entschieden sich die Eltern bei Detektion einer strukturellen Anomalie in 58% (66/113) der Fälle, in denen postnatal Informationen zum Schwangerschaftsausgang eingeholt werden konnten, für eine Abruptio aus medizinischer Indikation. In 45% der Fälle (51/113) fiel der Entschluss zur Abruptio bereits vor der Untersuchung im zweiten Trimester. Ein Drittel der Feten mit strukturellen Auffälligkeiten im ersten Trimester (33,6%) wurde ausgetragen und insgesamt 30,1% überlebten postnatal.

4.9.9 Schwangerschaftsausgang bei Feten mit singulären sonografischen Markern im ersten und zweiten Trimester

In den folgenden Tabellen ist der Schwangerschaftsausgang bei Feten aufgezeigt, die zum Zeitpunkt des ersten Trimesters (Tabelle 20) und des zweiten Trimesters (Tabelle 21) einen singulären sonografischen Marker aufwiesen.

Singuläre sonografische Marker 1. Trimester	1. Trimester [n (%)]							
	FB	CA	CA+FB	gesund	NB	fehlt	fraglich gesund	system. Auff.
White Spot n=69	1 (1,5%)	2 (3%)	-	52 (75%)	3 (4,5%)	11 (16%)	-	-
Plexus choroideus Zyste n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Diskrete Pyelektasie n=20	-	-	-	12 (60%)	3 (15%)	5 (25%)	-	-
SUA n=49	3 (6%)	1 (2%)	-	36 (74%)	-	9 (18%)	-	-
Hypoplastisches Nasenbein n=30	-	3 (10%)	-	17 (57%)	2 (7%)	8 (26%)	-	-
Abnorme Kopfform n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Echogener Darm n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Grenzwertige Hirnventrikelweite n=1	-	-	-	-	-	1 (100%)	-	-
Kurzes Femur n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Rechtsläufiger Aortenbogen n=5	-	-	-	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	-	-
Ductus venosus reverse flow n=7	-	1 (14%)	-	4 (57%)	1 (14%)	1 (14%)	-	-
Laterale Halszysten n=15	-	-	-	14 (93%)	-	-	1 (7%)	-
Trikuspidalregurgitation n=10	5 (50%)	2 (20%)	-	-	1 (10%)	2 (20%)	-	-
ARSA n=17	-	-	-	5 (29%)	11 (65%)	1 (6%)	-	-
Lineare Insertion der AV-Klappen n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
LPVCS n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Intraabdominale Kalzifikation n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Perikarderguss n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Pleuraerguss n=1	-	-	-	1 (100%)	-	-	-	-
Hydrops fetalis n=1	-	-	-	1 (100%)	-	-	-	-
Generalisiertes Hautödem n=3	-	-	-	2 (66%)	-	-	-	1 (33%)

Tabelle 20: Schwangerschaftsausgang bei Feten mit singulären sonografischen Markern zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings; FB= Fehlbildung; CA= Chromosomenaberration; CA+FB= Chromosomenaberration und Fehlbildung; NB= Nebenbefund; syst. Auff.= systemische Auffälligkeiten

Singuläre sonografische Marker 2.Trimester	2. Trimester [n (%)]							
	FB	CA	CA+FB	gesund	NB	fehlt	fraglich gesund	system. Auff.
White Spot n=145	1 (1%)	1 (1%)	-	115 (79%)	6 (4%)	22 (15%)	-	-
Plexus choroideus Zyste n=26	-	-	-	21 (81%)	1 (4%)	4 (15%)	-	-
Diskrete Pyelektasie n=108	4 (4%)	-	-	74 (69%)	10 (9%)	20 (18%)	-	-
SUA n=48	2 (4%)	-	-	39 (81%)	-	7 (15%)	-	-
Hypoplastisches Nasenbein n=7	-	-	-	3 (43%)	-	4 (57%)	-	-
Abnorme Kopfform n=3	-	1 (33%)	-	1 (33%)	-	1 (33%)	-	-
Echogener Darm n=3	-	-	-	1 (33%)	-	2 (66%)	-	-
Grenzwertige Hirnventrikelweite n=19	-	-	-	16 (84%)	-	3 (16%)	-	-
Kurzes Femur n=2	-	-	-	2 (100%)	-	-	-	-
Rechtsläufiger Aortenbogen n=7	-	-	-	1 (14%)	4 (57%)	2 (29%)	-	-
Ductus venosus reverse flow n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Laterale Halszysten n=1	-	-	-	1 (100%)	-	-	-	-
Trikuspidalregurgitation n=9	1 (11%)	-	-	6 (67%)	-	2 (22%)	-	-
ARSA n=38	1 (3%)	-	1 (3%)	12 (31%)	18 (47%)	6 (16%)	-	-
Lineare Insertion der AV-Klappen n=2	-	-	-	1 (50%)	-	1 (50%)	-	-
LPVCS n=1	-	-	-	-	-	1 (100%)	-	-
Intraabdominale Kalzifikation n=2	-	-	-	-	1 (50%)	1 (50%)	-	-
Perikarderguss n=1	-	-	-	1 (100%)	-	-	-	-
Pleuraerguss n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Hydrops fetalis n=0	-	-	-	-	-	-	-	-
Generalisiertes Hautödem n=1	-	-	-	-	-	-	-	1 (100%)

Tabelle 21: Schwangerschaftsausgang bei Feten mit singulären sonografischen Markern zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings; FB= Fehlbildung; CA= Chromosomenaberration; CA+FB= Chromosomenaberration und Fehlbildung; NB= Nebenbefund; fragl. gesund= fraglich gesund; syst. Auff.= systemische Auffälligkeiten

5 Diskussion

5.1 Schwangerenkollektiv

In dieser Arbeit wurden nur diejenigen Feten eingeschlossen, bei denen sich im Erst- oder im Zweittrimester-Screening Fehlbildungsbefunde und/oder sonografische Marker fanden. Diese Feten wurden anschließend in zwei Gruppen aufgeteilt. Auf diese Weise ergab sich ein Kollektiv, in dem die Feten Fehlbildungen, teilweise in Kombination mit sonografischen Markern, aufwiesen (n=235) und ein Kollektiv der Feten mit isolierten sonografischen Markern (n=598). Hierdurch wird deutlich, dass für diese Studie ein vorselektiertes Schwangerenkollektiv untersucht wurde, da Schwangere mit unauffälligem Erst- und Zweittrimester-Screeningbefund nicht in diese Arbeit eingeschlossen wurden.

Der Untersuchungszeitraum im ersten Trimester war in den beiden Kollektiven etwa gleich, die Spannweite der Untersuchungen im zweiten Trimester war im Softmarker-Kollektiv allerdings größer. Eine Erklärung dafür sind die höher frequentierten Untersuchungen bei Detektion einer Fehlbildung und damit das Vorhandensein mehrerer Untersuchungen im zweiten Trimester im Fehlbildungskollektiv.

Bei der Konzeption der Schwangeren im Vergleich zwischen beiden Kollektiven fiel auf, dass die Rate an In-Vitro-Fertilisationen (IVF) und intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen (ICSI) mit 10,6% im Fehlbildungskollektiv im Vergleich zu 7,7% im Softmarker-Kollektiv etwas höher war. Ein Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und einer höheren Rate an kongenitalen Fehlbildungen wurde bereits in anderen Studien beschrieben (112, 113). Zollner et al. führen diesen Umstand allerdings nicht auf die Technik der künstlichen Befruchtung an sich zurück, sondern auf die Tatsache, dass Frauen, die IVF oder ICSI in Anspruch nehmen, im Gegensatz zur durchschnittlichen Bevölkerung meist mehr Risikofaktoren, wie ein höheres maternales Alter, mit sich bringen und auch Mehrlingsschwangerschaften nach künstlicher Befruchtung gehäuft auftreten. Dadurch konnte in ihrer Studie eine signifikant höhere Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden (112).

Die signifikant höhere Nackentransparenz bei Feten mit Fehlbildungen im Vergleich zu den gesunden Feten ist dadurch zu erklären, dass, wie bereits einleitend beschrieben, viele Fehlbildungen, wie zum Beispiel Herz- und Skelettfehlbildungen sowie Chromosomenanomalien mit einer Verdickung der NT einhergehen (6, 26).

5.2 Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester-Screening

Immer mehr Studien geben Hinweise darauf, dass schon im ersten Trimester eine frühe Fehlbildungsdiagnostik mit detaillierter Embryosonographie erfolgen sollte. Das liegt nicht zuletzt am genaueren Verständnis der fetalen Anatomie und embryonalen Entwicklung, dem technischen Fortschritt in der Ultraschalldiagnostik und der immer höheren Auflösung der Geräte durch Einführung von Hochfrequenz-Schallköpfen und der zunehmenden Erfahrung der Untersucher (114).

Nicht immer erlauben es die Untersuchungsbedingungen alle fetalen Strukturen in erforderlichem Maße darzustellen. Die Ultraschalluntersuchung im Ersttrimester-Screening kann durch das Vorhandensein von schallabsorbierenden Bauchdecken bei adipösen Frauen, bei ungünstiger Kindslage, verminderter Fruchtwassermenge, Mehrlingsschwangerschaften und übermäßigen Kindsbewegungen eingeschränkt sein.

Hauptziel dieser Studie war es die Sensitivität des Ersttrimester-Screenings für die Detektion von Fehlbildungen und somit das Potential des Ersttrimester-Screenings im Vergleich zum Zweittrimester-Screening für die Fehlbildungsdiagnostik zu untersuchen.

5.2.1 Sensitivität des Ersttrimester-Screenings in der Fehlbildungsdiagnostik

Einige Studien beschäftigten sich mit der Detektionsrate des Ersttrimester-Screenings für Fehlbildungen, allerdings ist das Studiendesign der einzelnen Arbeiten sehr heterogen (siehe unten) und die Zahlen somit nicht gänzlich vergleichbar. Außerdem wurden in manchen Arbeiten nicht die Fehlbildungen des ersten mit denjenigen des zweiten Trimesters, sondern mit den postnatal durch den Pädiater bestätigten Befunden oder dem Obduktionsbefund verglichen (24). In dieser Studie wurden zwar die vorhandenen Rückmeldungen zum postnatalen Schwangerschaftsausgang miterfasst, für die Berechnung der Sensitivität des Ersttrimester-Screenings wurden jedoch die Befunde des ersten Trimesters und des zweiten Trimesters herangezogen. Grund für diesen Ansatz war es bewusst das Potential des Ersttrimester-Screenings mit demjenigen des Zweittrimester-Screenings zu vergleichen.

Die Sensitivitäten für das Ersttrimester-Screening variieren in den einzelnen Studien stark und reichen von 18% in der Studie von Taipale et al. bis zu 70% bei Dane et al. (115, 116). Das ist mitunter auf die große Variabilität im Studiendesign zurückzuführen.

Die Studien unterscheiden sich vor allem in folgenden Punkten:

- Untersuchungszeitraum
- Untersuchung in einem selektionierten oder unselektionierten Patientenkollektiv

- Einschluss von Mehrlings- oder ausschließlich Einlingsschwangerschaften
- transabdominaler und/oder transvaginaler Ultraschall
- Untersuchungsumfang: fetale Echokardiografie, Doppler, fetale Marker
- Einschlusskriterien bezüglich Feten mit chromosomalen Aberrationen
- Schweregrade und Klassifikationen der detektierten Fehlbildungen
- Ausschlusskriterien hinsichtlich spontaner Aborte, Abruptiones, unvollständiger Rückmeldungen zum postnatalen Schwangerschaftsausgang
- Berechnung der Sensitivität des Ersttrimester-Screenings anhand der Befunde des zweiten Trimesters, der postnatal bestätigten Diagnosen oder des Obduktionsbefundes
- Zeitraum, in dem das postnatale Follow-Up erhoben wurde
- Anzahl der Feten mit Fehlbildungen
- Größe der Studienpopulation
- Qualifikation der Untersucher
- Vorhandensein eines standardisierten Untersuchungsprotokolls

Der Untersuchungszeitraum der Studien zur Detektionsrate der Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening reicht von 11 bis 14 Schwangerschaftswochen, wobei Ebrashy et al. sich ausschließlich mit dem Zeitraum von 13 bis 14 Wochen beschäftigten. Der Hintergrund hinter dem bevorzugt späteren Untersuchungszeitpunkt während des vorgegebenen Zeitraums von 11+0 bis 13+6 SSW war die Überzeugung, dass zu diesem Zeitpunkt die Detektionsrate noch höher ist als am Anfang des Untersuchungszeitraumes für das Ersttrimester-Screening (67). Auch das untersuchte Kollektiv an Patientinnen unterschied sich: Farraposo et al. schlossen in ihr Review aus dem Jahre 2014 lediglich Niedrigrisikoschwangerschaften einer unselektierten Population ein, die keine chromosomalen Aberrationen aufwiesen (24).

Auch in einer großen retrospektiven Single-Center-Studie von Grande et al. aus dem Jahr 2012 wurden Feten mit chromosomalen Aberrationen ausgeschlossen, in der prospektiven Studie von Souka et al. wurde hingegen kein Unterschied zu euploiden Feten gemacht (117, 118).

Der Hauptgrund für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zur Fehlbildungsdiagnostik waren aber vermutlich die Einschlusskriterien bezüglich der einzelnen Fehlbildungsdiagnosen. Die Arbeiten variierten stark bei der Klassifikation der Fehlbildungen und der Frage, ob lediglich schwerwiegende Fehlbildungen, oder aber alle Fehlbildungen, unabhängig vom Schweregrad, ausgewertet wurden. Auch die Definition war bei der Zuordnung der Fehlbildungen zu den

jeweiligen Schweregraden in den einzelnen Studien uneinheitlich und die Zuordnung von Fehlbildungen zu Organsystemen variierte. Während Grande et al. sich bei der Einteilung der Schweregrade der einzelnen Fehlbildungen an die Vorgehensweise des EUROCAT-Fehlbildungsregisters hielten, werteten Borell et al. in ihrem Review von Studien aus den Jahren 2002-2008 beispielsweise auch eine Hydronephrose ab einem Durchmesser von 1,5mm im ersten Trimester als Fehlbildung aus, sodass sich diese Definition mit der in dieser Studie als Softmarker ausgewerteten diskreten Pyelektasie überlappte (117, 119). Das zystische Hygrom wurde von einigen Autoren als schwere Fehlbildung klassifiziert, obwohl Molina et al. nachweisen konnten, dass auch bei Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz meist feine Septen detektierbar sind und somit eine Unterscheidung zwischen erhöhter Nackentransparenz und zystischem Nackenhygrom oft nicht eindeutig möglich ist (120). Souka et al. beschrieben in ihrer Studie die milde Hydronephrose, Plexus choroideus-Zysten, Auffälligkeiten der Finger, Kryptorchismus und kardiale Defekte, die keiner Behandlung bedürfen, als leichtgradige Fehlbildungen. Diese wurden von der Auswertung ausgeschlossen, obwohl eine Polydaktylie und auch ein Ventrikelseptumdefekt, unabhängig von seiner Größe, laut EUROCAT-Fehlbildungsregister in die Liste an Anomalien aufgenommen wurden (118, 121). In der Studie von Hildebrand et al. wurde eine andere Einteilung für die Schweregrade von Fehlbildungen anhand ihrer klinischen Konsequenzen verwendet: Es wurden letale Fehlbildungen, Fehlbildungen mit anhaltender Einschränkung oder Behinderung, potentiell pränatal therapierbare Fehlbildungen und postnatal behandlungsbedürftige Fehlbildungen unterschieden. Daraus ergab sich eine Gesamtsensitivität, unabhängig vom Schweregrad, von 13% im ersten und 29% im zweiten Trimester. Darüber hinaus wurde die Detektionsrate für letale Fehlbildungen mit 88% im ersten und 92% im zweiten Trimester und für Fehlbildungen, die eine Einschränkung des Kindes nach sich ziehen, mit 35% im ersten und 44% im zweiten Trimester, bestimmt (122).

Die unterschiedlichen Definitionen der Fehlbildungen machen deutlich, wie schwierig eine einheitliche Klassifikation und Schweregradeinteilung ist. Man kann anhand des EUROCAT-Fehlbildungsregisters außerdem erkennen, dass dieser Prozess dynamisch ist und Klassifikationen einem ständigen Überarbeitungsprozess unterliegen (121).

Auch die Ausbildung der Untersucher variiert je nach Standort der verschiedenen Studien: in der Arbeit von Hildebrand et al. wurden die Untersuchungen von speziell ausgebildeten Hebammen durchgeführt und erst bei Auffälligkeiten wurde im weiteren Verlauf ein neuer Untersuchungstermin vereinbart und ein Arzt zur Untersuchung hinzugezogen (122).

Die Gesamt-Sensitivität aller auffälligen Befunde im Ersttrimester-Screening betrug in dieser Single-Center-Studie 48,1%. Mit fast 50% stimmt dieses Ergebnis mit den Zahlen aus der Studie von Grande et al. (49%), Souka et al. (50%) und außerdem mit der durchschnittlichen Sensitivität aus dem Review von Farraposo et al. (50%) überein (24, 117, 118). All diese Studien verglichen ebenfalls das Erst- mit dem Zweittrimester-Screening. Beachtet man allerdings, dass in den genannten Studien lediglich schwerwiegende Fehlbildungen für die Auswertung beachtet wurden, so ist die Sensitivität von 48,1% für das Ersttrimester-Screening in dieser Arbeit auf alle erhobenen Auffälligkeiten unabhängig vom Schweregrad bezogen. Die Fehlbildungen, die laut EUROCAT-Fehlbildungsregister als schwerwiegend angesehen werden, wurden in dieser Studie auch allesamt als Fehlbildungen gewertet. Die kontrollbedürftigen Befunde und anderen Auffälligkeiten in dieser Arbeit, wie beispielsweise singuläre fetale Nierenzysten, fallen größtenteils in die von EUROCAT definierten „minor anomalies“, die für die statistische Auswertung und Prävalenzerhebung des EUROCAT-Fehlbildungsregisters ignoriert wurden (121). Zur Veranschaulichung der in dieser Studie ausgewerteten Fehlbildungen findet sich im Kapitel 4.7 in Tabelle 5 eine Darstellung aller eingeschlossenen Befunde. In die Gesamtsensitivität des Ersttrimester-Screenings dieser Arbeit wurden alle Fehlbildungen dieser Darstellung miteinbezogen. Bei Vernachlässigung der leichtgradigen Fehlbildungen und kontrollbedürftigen Befunde, deren Anzahl im Vergleich zu den Fehlbildungen im eigentlichen Sinne vergleichsweise gering war, und Berechnung der Sensitivität ausschließlich anhand der schwerwiegenden Fehlbildungen laut EUROCAT-Fehlbildungsregister, ergab sich für diese ein Wert von 48,4%, also eine Sensitivität, die nur dezent über derjenigen für alle Befunde unabhängig vom Schweregrad lag. Eine aktuelle Studie aus Holland schloss ebenfalls geringgradige Fehlbildungen mit ein und zeigte eine mit 45,3% etwas niedrigere Sensitivität für das Ersttrimester-Screening und eine Detektionsrate von 54,7% für das Zweittrimester-Screening (123).

5.2.2 Häufigkeiten der Fehlbildungen in den einzelnen Organsystemen

Auffälligkeiten des Herzens machten sowohl im ersten, als auch im zweiten Trimester den größten Anteil an den detektierten Befunden aus. Insgesamt wiesen 129 der 235 Feten (55%) Auffälligkeiten des Herzens auf (siehe Tabelle 5 in Kapitel 4.7). 66 von 115 Feten und damit 57,4% im Ersttrimester-Screening sowie 87 von 173 Feten und damit 50,3% der Feten mit Fehlbildungen im Zweittrimester-Screening hatten eine Anomalie des Herzens. 63 Feten hatten einen falsch negativen Befund im Ersttrimester-Screening.

Die zweitgrößte Gruppe bildeten mit 18 von insgesamt 115 Feten mit Fehlbildungen und damit 15,7% im ersten Trimester und 42 von 173 Feten und damit 24,3% im zweiten Trimester die Auffälligkeiten des Urogenitaltraktes. Fehlbildungen des Urogenitaltraktes konnten bei insgesamt 52 der 235 Feten (22%) detektiert werden. Auch hier hatten 34 Feten einen falsch negativen Befund im Ersttrimester-Screening. Die Limitationen in der Detektion von Fehlbildungen des Urogenitaltraktes lassen sich auf die Organogenese zurückführen.

Die drittgrößte Gruppe in dieser Studie machten die Fehlbildungen der Extremitäten und des Gesamtskelettes aus. Insgesamt 39 von 235 und somit 17% der Feten aus dem Fehlbildungskollektiv waren betroffen. 19% der 115 Feten mit Fehlbildungen im Ersttrimester-Screening und 16% der 173 Feten mit Fehlbildungen im zweiten Trimester hatten Auffälligkeiten der Extremitäten und des Skeletts. 17 Feten waren im ETS falsch negativ.

Das Organsystem, das am vierthäufigsten betroffen war, stellte das Zentralnervensystem dar. 25 der 235 und somit 11% der Feten mit Fehlbildungen wiesen Auffälligkeiten des ZNS auf.

Auch Dolk et al. nannten in ihrer Prävalenzerhebung der Fehlbildungen aus dem EUROCAT-Register diese vier Organsysteme als die am häufigsten betroffenen (31). Kongenitale Herzfehlbildungen bildeten mit 6,5 betroffenen Kindern pro 1000 Geburten auch dort die häufigste Subgruppe. Extremitätenfehlbildungen wurden allerdings mit 3,8 pro 1000 Geburten noch häufiger als Fehlbildungen des Urogenitaltraktes mit 3,1 pro 1000 Geburten erhoben. Für Anomalien des Zentralnervensystems wurde eine Prävalenz von 2,3 pro 1000 Geburten erfasst (31).

5.2.3 Sensitivitäten der einzelnen Organsysteme

In dieser Studie variierten die Sensitivitäten in den unterschiedlichen Organsystemen zum Teil stark. Für das fetale Abdomen (84,2%), die fetale Wirbelsäule (66,7%), das Gesicht (57,1%), die Extremitäten und das Gesamtskelett (56,4%) und das fetale Herz (49,6%) ergaben sich Sensitivitäten, die über der durchschnittlichen Sensitivität von 48,1% aller Fehlbildungen für das Ersttrimester-Screening lagen. Die Sensitivität des ZNS und Auge lag mit 45,8% knapp darunter, während die Sensitivitäten des Urogenitaltraktes (34,6%) und des Thorax (14,3%) am niedrigsten waren.

In der Studie von Grande et al. wurden für den fetalen Gastrointestinaltrakt und die Bauchwand ebenfalls hohe Detektionsraten von 75% erreicht, wobei es große Unterschiede zwischen den Detektionsraten der verschiedenen Diagnosen gab: Bauchwanddefekte, wie die Gastroschisis und die Omphalozele, wurden allesamt im ersten Trimester detektiert während nur 33% der Zwerchfellhernien und keine Ösophagusatresie erkannt wurde (117). Borrell et al. kamen auf

Detektionsraten von 75% für Bauchwanddefekte und 20% für Zwerchfellhernien (119). Auch in dieser Arbeit konnten alle Bauchwanddefekte bereits im ersten Trimester detektiert werden. Die Sensitivität für alle abdominalen Auffälligkeiten lag mit 84,2% sogar noch über der von Grande et al. ermittelten Sensitivität von 75% (117). Die Detektionsrate von Bromley et al. fällt mit 76,5% ebenfalls in diese Größenordnung (124).

Für die fetale Wirbelsäule wurde in der Studie von Sepulveda et al. bei 21 Feten eine Fehlbildung diagnostiziert, wovon jedoch nur 18 Feten im ersten oder zweiten Trimester eine Auffälligkeit aufwiesen. Bei 13 Feten wurde die spinale Fehlbildung bereits im Ersttrimester-Screening erfasst und im zweiten Trimester bestätigt und bei fünf Feten konnte erst im zweiten Trimester eine Fehlbildung der Wirbelsäule detektiert werden. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 72% (13/18) in der Studie von Sepulveda et al. (125). Auch die Sensitivität in dieser Arbeit war mit fast 67% (6/9) überdurchschnittlich hoch, wobei die Anzahl an auffälligen Feten mit Wirbelsäulenanomalien nur halb so groß war. Bromley et al. konnten 46,7% der Wirbelsäulenfehlbildungen im Ersttrimester-Screening detektieren (124).

Die Sensitivität für Gesichtsfehlbildungen betrug in dieser Studie 57,1% (8/14) und war damit ebenfalls überdurchschnittlich hoch. Den Großteil der Gesichtsauffälligkeiten in dieser Studie machten Spaltfehlbildungen aus, ein flaches Profil wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Bromley et. al beschrieben hier eine Detektionsrate von 46%, allerdings für das fetale Gesicht sowie das Profil (124). Grande et al. gaben an, dass in ihrer Studie alle Spaltfehlbildungen des Gesichts im ersten Trimester übersehen wurden (117). Im Review von Borrell et al. wird eine durchschnittliche Sensitivität von etwa 43% für Gesichtsfehlbildungen angegeben (119). Im Gegensatz zu den anderen Studien lag in dieser Arbeit die Sensitivität somit über der in anderen Studien beschriebenen.

Für die Extremitäten und das Gesamtskelett wurde eine Sensitivität von 56,4% ermittelt. In anderen Studien schwankten die Detektionsraten stark: Bromley et al. gaben für die Sensitivität 38,7% (12/31) an, Borrell et al. beschrieben in ihrem Review eine gepoolte Sensitivität von 16% an und Grande et. al konnten Detektionsraten von lediglich 9% für leichtgradige Skelettfehlbildungen, wie Poly- oder Syndaktylien, und 69% für schwerwiegende Fehlbildungen, wie Osteochondrodysplasien, erreichen (117, 119, 124). Reduktionsfehlbildungen konnten von Grande et al. in 57% der Fälle (4/7) detektiert werden, was in etwa den Ergebnissen dieser Arbeit mit 50% und drei von sechs erfassten Reduktionsdefekten im Ersttrimester-Screening entspricht, wohingegen in dieser Studie alle zwölf Fälle von Polydaktylien bereits im Ersttrimester-Screening erfasst werden konnten (117).

Die Sensitivität für kardiale Fehlbildungen lag bei 49,6% (62/125), wobei vor allem kleine Ventrikelseptumdefekte erst im zweiten Trimester dargestellt werden konnten, wie in Tabelle 5 in Kapitel 4.7 ersichtlich ist. In der Studie vom Bromley et al. konnten 39,1% (18/46) der Herzfehlbildungen im ersten Trimester diagnostiziert werden, wohingegen Grande et al. eine Detektionsrate von 57% (25/44) für schwere Herzfehler und eine nur vierprozentige Sensitivität für leichte Herzfehlbildungen angeben (117, 124). Zu den leichtgradigen Herzfehlbildungen wurden bei Grande et al. neben Ventrikelseptumdefekten (VSD), Atrioventrikulären Septumdefekten (AVSD), dem persistierenden Foramen ovale (PFO) auch die aberrante rechte Arteria subclavia (ARSA) gezählt, die in dieser Studie zu den fetalen Markern gerechnet wurde (117).

Für das Zentralnervensystem und das Auge konnte eine Sensitivität von 45,8% (10/23) ermittelt werden. Bei Bromley et al. war die Rate mit 37,9% (11/29) etwas niedriger und bei Grande et al. mit 53% (23/43) etwas höher (117, 124). Grande et al. beschreiben auch im ZNS große Unterschiede der Detektionsraten abhängig von der Diagnose, wobei alle Fälle einer Akranie bzw. Exenzephalie, einer alobären Holoprosenzephalie und einer Enzephalozele während des ersten Trimesters detektiert werden konnten, wohingegen die Detektionsraten des Hydrocephalus mit 7% niedrig waren und weder eine Corpus callosum Agenesie noch eine Mikrozephalie im ETS detektiert werden konnten (117). Wie einleitend schon erwähnt, bestätigten auch Syngelaki et al. diese Aussage: In ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2011 konnten sie im ETS ebenfalls alle Fälle von Akranie/Exenzephalie und Holoprosenzephalie diagnostizieren, aber keinen der Fälle einer Mikrozephalie, Corpus callosum Agenesie, Kleinhirn- oder Vermishypoplasie (26). Auch in dieser Arbeit wurden die Agenesien oder Dysgenesien des Corpus callosum und Kleinhirnhypoplasien allesamt erst im zweiten Trimester diagnostiziert (siehe Tabelle 5 in Kapitel 4.7).

Für den Urogenitaltrakt wurde eine niedrigere Sensitivität von 34,6% (18/52) ermittelt. Bromley et al. beschrieben sogar eine lediglich 18-prozentige Detektionsrate (124). In der retrospektiven Studie von Grande et al. betrug die Detektionsrate für schwerwiegende Fehlbildungen des Urogenitaltraktes 25% (10/40), wobei vor allem die Megazystis in 88% der Fälle im ersten Trimester entdeckt wurde. Hypospadien und andere geringgradige Fehlbildungen wurden allesamt im ersten Trimester übersehen (117). Auch Syngelaki et al. bestätigten in ihrer Studie, dass alle Fälle einer fetalen Megazystis bereits im ersten Trimester detektiert werden konnten. Eine schwere Hydronephrose oder Doppelnieren konnten jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft erkannt werden. Außerdem berichteten Syngelaki et al., dass in 50% der Fälle mit polyzystischen Nieren die fetale Blase im Alter von zwölf Wochen nicht

detektiert werden konnte und deshalb eine Kontrolluntersuchung in der 16. Woche durchgeführt wurde, welche die Diagnose bestätigte (26). In dieser Studie konnten diese Beobachtungen verifiziert werden: alle Fälle einer fetalen Megazystis konnten bereits im Ersttrimester-Screening detektiert werden und auch Doppelnieren und ausgeprägte Hydronephrosen, oft in Kombination mit einer Ureterdilatation, konnten alle erst im zweiten Trimester detektiert werden. In zwei Fällen konnte die fetale Blase beim Ersttrimester-Screening nicht dargestellt werden, sodass eine Kontrolluntersuchung im frühen zweiten Trimester angestrebt und eine Nierenagenesie bzw. –dysgenesie bestätigt werden konnte. Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, wurden auch die Auffälligkeiten des äußeren Genitales, wie beispielsweise Hypospadien, erst im zweiten Trimester erkannt.

Die Sensitivität des Thorax betrug in diesem Kollektiv lediglich 14,3% und war damit von allen untersuchten Organsystemen am geringsten. Bromley et. al konnten von zehn Thoraxfehlbildungen zwei (20%) im ersten Trimester detektieren (124). In der Studie von Borrell et al. wurden Fehlbildungen von Thorax und Herz zusammengefasst und somit ist kein Rückschluss auf die genaue Detektionsrate möglich (119). Grande et al. beschrieben lediglich einen Fall einer kongenitalen zystischen adenomatoiden Malformation (CCAM) der Lunge, der im ersten Trimester unentdeckt blieb (117). Syngelaki et al. konnten 50% der Zwerchfellhernien im ersten Trimester nachweisen, allerdings blieben alle Fälle von CCAM und Lungensequestern unerkannt (26). In dieser Studie wurde im ersten Trimester lediglich eine von fünf Zwerchfellhernien erkannt. Im zweiten Trimester konnte noch eine CCAM und ein Lungensequester detektiert werden, die im ersten Trimester unerkannt blieben. Damit konnten wiederum die Beobachtungen von Syngelaki et al. und Grande et al. bestätigt werden.

Die hier beschriebenen Detektionsraten beziehen sich allesamt auf das Ersttrimester-Screening. Wenn man berücksichtigt, dass unklare Befunde meist zu einer Kontrolluntersuchung nach zwei bis drei Wochen führen, könnte zu diesem Zeitpunkt durch eine erneute Untersuchung die Detektionsrate noch verbessert werden. Die Diagnose könnte dann nicht erst beim Zweittrimester-Screening, sondern auch schon im frühen zweiten Trimester gestellt werden. In dieser Studie wurden Untersuchungen des kompletten zweiten Trimesters eingeschlossen um auch die Untersuchungen des frühen zweiten Trimesters miteinschließen zu können, falls zum eigentlichen Zeitpunkt des Zweittrimester-Screenings bereits eine Abruption oder ein Abort stattgefunden hatte.

5.2.4 Erklärungsansätze für die variierenden Sensitivitäten in den unterschiedlichen Organsystemen

Für Herzauffälligkeiten konnte schon 1993 von Gembruch et al. gezeigt werden, dass die Detektionsraten bei transvaginaler Sonografie zu einem späteren Zeitpunkt im ersten Trimester höher sind und deshalb die fetale Echokardiografie bevorzugt zwischen 13 und 14 SSW durchgeführt werden sollte. Ein Nachteil der frühen fetalen Echokardiografie sei zudem, dass sich funktionelle Veränderungen aufgrund von kongenitalen Herzfehlbildungen, wie beispielsweise eine Hypertrophie des Myokards, häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt manifestieren (126).

Für die niedrige Detektionsrate von Fehlbildungen des Urogenitaltraktes gibt es ebenfalls einen Erklärungsansatz: Gerade bei einer ausgeprägten Hydronephrose aufgrund einer Ureterstenose oder eines vesikoureteralen Refluxes stellt die Zunahme des Befundes im Laufe der fetalen Entwicklung durch die steigende Urinproduktion eine Erklärung für die verzögerte Diagnose dar. Die fetale Urinproduktion nimmt exponentiell mit steigendem Gestationsalter von etwa 5ml/h mit 20 Wochen bis zu 50 ml/h mit 40 Schwangerschaftswochen zu (127). Die Megazystis, als Ausdruck einer tiefen Obstruktion des fetalen Urogenitaltraktes, manifestiert sich auch schon bei geringeren Urinmengen und ist somit meist bereits im ersten Trimester sichtbar (26).

Auch die Detektion mancher Anomalien des Gehirns ist aufgrund der natürlichen Entwicklung erst im zweiten Trimester möglich, da die Gyri und Sulci erst im zweiten Trimester und einem Gestationsalter von mindestens 18 bis 19 Wochen dargestellt werden können (128). Auch das Corpus callosum kann erst im zweiten Trimester zuverlässig visualisiert werden und so sollte die Diagnose einer Corpus callosum Agenesie erst im zweiten Trimester erfolgen. Erste Auffälligkeiten im Ersttrimester-Screening sollten jedoch zu einer Kontrolle im frühen zweiten Trimester führen (129).

5.2.5 Schwangerschaftsausgang

Die Rückmeldungsrate betrug in dieser Studie insgesamt 84,6%, wobei im Fehlbildungskollektiv mehr vollständige Daten zum Schwangerschaftsausgang erhoben werden konnten als im Softmarker-Kollektiv (90,2% vs. 82,4%).

Erwartungsgemäß war der Anteil an Abruptiones im Fehlbildungskollektiv mit 36% im Vergleich zu 5,6% im Softmarker-Kollektiv signifikant höher ($p < 0,001$). Die Abruptiones im Softmarker-Kollektiv erfolgten in 90% aufgrund von chromosomalen Auffälligkeiten.

In dieser Studie entschieden sich die Eltern in insgesamt 58% der Fälle (66/113) bei Diagnosestellung einer strukturellen Auffälligkeit im ersten Trimester für eine Abruption aus

medizinischer Indikation, im zweiten Trimester waren es nur 13% (siehe Tabelle 19). Kenkhuis et al. berichten ebenfalls von höheren Abtreibungsraten bei Diagnosestellung im Ersttrimester-Screening: In ihrer Studie aus dem Jahr 2017 konnten 54% bei Detektion der Anomalie im Ersttrimester-Screening und 24% im Zweittrimester-Screening verzeichnet werden. Dies wurde vor allem auf die höhere Detektionsrate von schwerwiegenden Fehlbildungen im ersten Trimester zurückgeführt (123).

Korenromp et al. beobachteten, dass die frühe Abtreibung für die werdenden Eltern als weniger traumatisch empfunden wurde, vor allem wenn noch keine Kindsbewegungen von den Müttern wahrgenommen wurden (130).

Das statistische Bundesamt in Deutschland gibt in den letzten Jahren konstant eine durchschnittliche Kaiserschnittquote von etwa 31-32% an. Das stimmt mit der Rate an Sectiones im Softmarker-Kollektiv (31%) überein, während diese im Fehlbildungskollektiv mit 50% signifikant höher war ($p < 0,001$). Das ist mitunter darauf zurückzuführen, dass manche Fehlbildungen, wie ein Hydrozephalus internus, den natürlichen Geburtsvorgang erschweren bzw. unmöglich machen oder die Prognose für Kinder mit gewissen Fehlbildungsdiagnosen, wie zum Beispiel einem Bauchwanddefekt mit extrakorporaler Leber, bei einer Sectio besser ist (131).

Bei 76,9% der Feten mit Fehlbildungsbefunden konnte auch postnatal noch eine Fehlbildung nachgewiesen werden, wohingegen 16,5% der Kinder nach der Geburt unauffällig waren. Bei genauerer Betrachtung der Befunde (siehe Tabelle 18) waren hiervon vor allem kleine Ventrikelseptumdefekte betroffen: 17 der pränatal im ersten oder zweiten Trimester detektierten Ventrikelseptumdefekte hatten sich bis zum Zeitpunkt der postnatalen Untersuchung spontan verschlossen. Auch Gómez et. al berichteten von hohen spontanen Verschlussraten der muskulären Ventrikelseptumdefekte: In 76,3% kam es postnatal und in 5,2% der Fälle auch pränatal, im dritten Trimester der Schwangerschaft, zum Verschluss (132).

Die Tatsache, dass die Prävalenz von chromosomalen Aberrationen in dieser Studie im Fehlbildungskollektiv signifikant höher war, ist unter anderem durch das höhere Risiko für Chromosomenanomalien bei manchen Fehlbildungen, den sogenannten „Hardmarkern“, erklärbar. Wie einleitend bereits erwähnt, zählen dazu unter anderem einige Herzfehler (35). Auch in dieser Arbeit wiesen 79% der Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten aus dem Fehlbildungskollektiv postnatal Herzfehler auf. Die erhöhte Inzidenz von Aneuploidien bei

Feten mit angeborenen Herzfehlern ist bekannt, weshalb den Eltern bei Diagnose eines Herzfehlers eine Karyotypisierung angeboten werden sollte (133).

5.3 Softmarker

Bei der sonografischen Untersuchung von Feten können neben den eigentlichen Fehlbildungen auch andere Strukturauffälligkeiten in der Anatomie des Fetus und Normvarianten detektiert werden, auf die einleitend bereits eingegangen wurde (Kapitel 1.5 bis 1.8).

In dieser Arbeit wurden insgesamt 24 bekannte sonografische Marker für Chromosomenanomalien und Fehlbildungen miterfasst und ihre Häufigkeiten im Kollektiv der Feten mit isolierten Markern und der Feten mit kombinierten Markern und Fehlbildungen ausgewertet. Außerdem wurden alle Feten mit invasiv nachgewiesenen Chromosomenaberrationen und genetischen Auffälligkeiten aus dem Fehlbildungs- und Softmarker-Kollektiv auf das Vorhandensein der untersuchten Marker im ersten und zweiten Trimester untersucht.

Damit war die Anzahl der untersuchten Marker umfangreich und lag weit über derjenigen in den meisten anderen Studien zu diesem Thema.

5.3.1 Feten mit isolierten sonografischen Markern

Im ersten Trimester konnten bei 207 Feten, die keine zusätzlichen organischen Fehlbildungen aufwiesen, Softmarker dargestellt werden. Im zweiten Trimester waren es im Vergleich dazu 437 Feten mit Softmarkern. Am häufigsten wurde sowohl im ersten als auch im zweiten Trimester der echogene intrakardiale Fokus, auch „White Spot“ genannt, detektiert. 14,7% der Feten mit isolierten sonografischen Markern wiesen diesen im Ersttrimester-Screening auf und 31,6% im zweiten Trimester. Auch in der Studie von Ahman et al. stellte der White Spot den häufigsten detektierten Softmarker im zweiten Trimester dar (38). Ginsberg et al. konnten den White Spot ebenfalls am häufigsten darstellen, wobei in ihrer Studie neben dem White Spot nur die verdickte Nackenfalte und die diskrete Pyelektasie und damit lediglich das Auftreten von drei Softmarkern in 20672 Einlingsschwangerschaften untersucht wurde (134). Der echogene intrakardiale Fokus gehört mit einer Gesamtprävalenz von etwa 6% zu den häufigeren Befunden und soll bei asiatischen Feten noch häufiger vorkommen als bei anderen Ethnizitäten (135). Vor allem isolierten Befunden sollte, insbesondere nach negativem vorausgegangenem kombinierten Screening, nicht allzu große Beachtung geschenkt werden (136-138). Ein „White Spot“ kombiniert mit anderen Markern wurde allerdings häufiger bei Feten mit Trisomie 21 gefunden und kann ein Hinweis für eine chromosomale Aberration sein (139).

An zweiter Stelle konnte in dieser Arbeit im ersten Trimester die singuläre Nabelschnurarterie bei 9% der Feten mit isolierten sonografischen Markern dargestellt werden. Den dritthäufigsten Softmarker machte mit 8,5% der Feten mit Softmarkern das hypoplastische Nasenbein aus.

Im zweiten Trimester stellte die diskrete Pyelektasie bei 22,2% der Feten mit Softmarkern den zweithäufigsten Softmarker und die singuläre Nabelschnurarterie bei 10% der Softmarkerpositiven Feten den dritthäufigsten Softmarker dar. Bei allen anderen Markern lag die Prävalenz unter 10%.

5.3.2 Feten mit kombinierten sonografischen Markern und Fehlbildungen

Bei 60,4% und somit 142 von 235 eingeschlossenen Feten aus dem Fehlbildungskollektiv konnte mindestens einer der hier untersuchten sonografischen Marker detektiert werden: Im ersten Trimester waren 60% aller 115 Feten mit sonografischen Auffälligkeiten und im zweiten Trimester 38% aller 173 Feten mit auffälligen Befunden betroffen.

Das hypoplastische Nasenbein (13,2%) und der „reversed flow“ im Ductus venosus (10,6%) kamen in dieser Arbeit im ersten Trimester im Fehlbildungskollektiv am häufigsten vor. Aktuelle Studien untersuchen vor allem den Zusammenhang eines hypoplastischen oder aplastischen Nasenbeins mit Chromosomenaberrationen, wobei Literatur zu Vorhandensein dieses Markers bei Feten mit Fehlbildungen nur spärlich vorhanden ist. Bei genauerer Betrachtung der vorhandenen Rückmeldungen zum postnatalen Schwangerschaftsausgang der Feten mit hypoplastischem Nasenbein im ersten Trimester in dieser Studie fiel jedoch auf, dass 62% (18/29) dieser Feten aus dem Fehlbildungskollektiv postnatal eine Chromosomenanomalie aufwiesen, während bei 34% (10/29) eine Fehlbildung bei normalem Karyotyp nachgewiesen wurde. Bei einem Fetus (3,4%) konnte die pränatal festgestellte zystische Raumforderung postnatal nicht mehr gefunden werden.

Im Gegensatz dazu wird der „reversed flow“ im Ductus venosus neben einem erhöhten Risiko für Chromosomenanomalien vor allem mit kardialen Fehlbildungen in Verbindung gebracht: Maiz et al. beschrieben eine Verdreifachung des Risikos für schwere Herzfehler bei negativer a-Welle bei euploiden Feten, während das Risiko bei normalem Flussprofil halbiert war (95). In dieser Studie konnte bei 22 von 24 Feten mit „reversed flow“ des Ductus venosus im Fehlbildungskollektiv eine postnatale Diagnose eingeholt werden, wovon 91% (20/22) Feten eine Fehlbildung aufwiesen. Wiederum 85% der Feten mit Fehlbildungen zeigten eine kardiale Beteiligung. Der „reversed flow“ im Ductus venosus machte im ersten Trimester mit 10,6% den zweithäufigsten Marker im Fehlbildungskollektiv aus.

In dieser Arbeit zeigten 9,4% der Feten eine singuläre Nabelschnurarterie im ersten Trimester. Wie einleitend bereits erwähnt, wird dieser Befund in der Literatur mit Begleitfehlbildungen des Herzens und des Urogenitaltraktes in Verbindung gebracht (49, 55, 80). Im ersten Trimester zeigten in dieser Studie 59% (13/22) der Feten zusätzlich Herzfehlbildungen, allerdings konnte bei nur 13% (3/22) eine Fehlbildung des Urogenitaltraktes nachgewiesen werden. ZNS-Fehlbildungen und Fehlbildungen der Extremitäten machten mit 23% und 18% einen größeren Anteil aus. Im zweiten Trimester zeigten von den 11 weiterverfolgten Feten 55% (6/11) Herz- und 27% (3/11) Urogenitaltraktauffälligkeiten. Auch im zweiten Trimester scheint es einen Zusammenhang zu Fehlbildungen der Extremitäten mit 27% (3/11) und dem ZNS mit 9% (1/11) zu geben, wenn man den generellen Anstieg der Detektionsrate von Fehlbildungen des Urogenitaltraktes berücksichtigt. Die Zahlen in dieser Studie lassen jedoch weiterreichende Schlüsse nicht zu.

Im zweiten Trimester stellte der echogene intrakardiale Fokus mit 11,6%, wie auch bei den Feten mit isolierten Markern, den häufigsten Softmarker bei Feten mit Fehlbildungen dar. Dies hängt am ehesten mit der hohen Prävalenz dieses Markers an sich und nicht mit dessen Prävalenz bei Feten mit Fehlbildungen zusammen.

Flüssigkeitseinlagerungen der Feten, hier auch als systemische Auffälligkeiten zusammengefasst, kamen in dieser Studie bei 7,2% der Feten im ersten Trimester vor, die allesamt zusätzliche sonografische Auffälligkeiten zeigten. Es ist naheliegend, dass beispielsweise ein Hydrops fetalis den Fokus des Untersuchers auf die weitere Suche von Anomalien lenkt und die Detektionsrate somit ansteigt.

5.3.3 Sonografische Marker bei Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten

In dieser Arbeit konnten insgesamt bei fast 10% der eingeschlossenen Feten genetische Auffälligkeiten festgestellt werden. Darunter waren 4,7% (28/598) der Feten mit isolierten sonografischen Markern sowie 23% (54/235) der Feten aus dem Fehlbildungskollektiv.

77% aller Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten im ersten Trimester und 88% der Feten im zweiten Trimester zeigten mindestens einen der hier untersuchten sonografischen Marker.

Die meisten Fälle der detektierten Chromosomenanomalien gingen mit 57% der betroffenen Feten auf die Trisomie 21 zurück. Bei 43% (23/54) der Feten mit Chromosomenauffälligkeiten im Fehlbildungskollektiv und 86% (24/28) der Feten im Softmarker-Kollektiv konnte eine Trisomie 21 nachgewiesen werden.

Das altersabhängige Risiko einer 33-jährigen Frau ein Kind mit Trisomie 21 zu bekommen entspricht in der 12. Schwangerschaftswoche etwa 0,26% (140). Damit war das Risiko bei den

Softmarker-positiven Feten mit 4% mehr als 15-mal und bei den Feten mit Fehlbildungen (und Softmarkern) fast 41-mal so hoch.

Auch Sohl et al. beschrieben bereits 1999 in ihrer Studie an 2743 Feten im Alter von 14 bis 24 Wochen, dass das Auftreten von Softmarkern die Wahrscheinlichkeit einer chromosomalen Aberration deutlich erhöht: das Auftreten eines singulären Markers erhöhte das Risiko eines abnormen Karyotyps 5,7-fach und das Auftreten von mindestens zwei Markern sogar 12-fach (141). Im ersten Trimester konnten auch in dieser Arbeit bei fast 60% der Feten mit Down Syndrom multiple Marker festgestellt werden, bei 28% der Feten lediglich ein singulärer Marker und 15% wiesen keinen der untersuchten Marker auf. Im zweiten Trimester konnten von 47 Feten noch 13 nachuntersucht werden: 77% dieser Feten wiesen mehr als einen Marker auf.

Wie auch schon bei den Feten aus dem Fehlbildungskollektiv konnte auch bei den Feten mit chromosomalen Aberrationen im ETS das hypoplastische Nasenbein am häufigsten detektiert werden. 60% der Feten mit Trisomie 21 sowie 67% der Feten mit Trisomie 18 zeigten diesen Softmarker. Der Zusammenhang eines hypoplastischen oder aplastischen Nasenbeins bei Feten mit Trisomie 21 ist in der Literatur bereits mehrfach vorbeschrieben und der sonografische Nachweis gelang in selektierten Populationen in 60-80% sowie in nicht-selektierten Populationen in 33% der Feten mit Trisomie 21 (142). Trotzdem wurde das hypoplastische Nasenbein bislang nicht fest in den Screening-Algorithmus im Rahmen des Ersttrimester-Screenings aufgenommen. Ghaffari et al. konnten in ihrer prospektiven Studie aus dem Jahr 2012 zeigen, dass die Zuhilfenahme des Ductus venosus, des Flusses über der Trikuspidalklappe und des hypoplastischen Nasenbeins im Gegensatz zur alleinigen Verwendung der Nackentransparenz, des maternalen Alters und der maternalen Serumbiochemie die Detektionsrate von 93,8% auf 100% erhöht und die falsch positive Rate von 4,84% auf 3,4% senkt (143). Auch Agathokleous et al. beschrieben in ihrer Metaanalyse ein 6-7-fach erhöhtes Risiko für Trisomie 21 bei Feten mit hypoplastischem Nasenbein (144). Allerdings gibt es beim Vorkommen eines hypoplastischen fetalen Nasenbeins Unterschiede bezüglich der maternalen Ethnizität: Cicero et al. beschrieben, dass auch bei eukaryoten Feten das fetale Nasenbein bei 2,2% der kaukasischen, 9,0% der afrokaribischen und 5,0% der asiatischen Bevölkerung nicht dargestellt werden konnte (145). Die alleinige Vorhersagekraft dieses Markers ist somit eingeschränkt, allerdings könnte unter Zuhilfenahme des hypoplastischen Nasenbeins in den Algorithmus des Ersttrimester-Screenings die Notwendigkeit der invasiven Diagnostik weiter reduziert werden.

Im zweiten Trimester zeigten in dieser Arbeit jeweils 62% der Feten mit Trisomie 21 ein kurzes Femur und einen echogenen intrakardialen Fokus. Auf die Häufigkeit des White Spots und die

Rolle als möglicher Hinweis für eine Trisomie 21 wurde bereits in Kapitel 5.3.1 näher eingegangen. Bei Feten mit Trisomie 21 war der echogene intrakardiale Fokus mit 7,1 % in der Studie von Nyberg et al. der häufigste isolierte Marker. Allerdings zeigten mit 3,9% auch die meisten euploiden Feten aus der Kontrollgruppe einen echogenen intrakardialen Fokus oder ein kurzes Femur (33). Nichtsdestotrotz kommt das kurze Femur bei Feten mit Trisomie 21 gehäuft vor: Nyberg et al. beschrieben bereits 1993, dass 24,4% der Kinder mit Down-Syndrom und nur 4,5% der euploiden Kinder eine Verkürzung des Femurs zeigten (77). Mathiesen et al. konnten bei 16,2% der Feten mit Down-Syndrom ein kurzes Femur darstellen (73).

In dieser Studie zeigten im zweiten Trimester sogar 62% der Feten mit Down-Syndrom eine Verkürzung des Femurs. Allerdings zeigt auch die Femurlänge ethnische Unterschiede, die nicht außer Acht gelassen werden sollten und die alleinige Aussagekraft des Markers einschränken (74). Zudem kann bei SGA-Feten eine Verkürzung des Femurs nachgewiesen werden (73). Das kurze Femur zeigte in der Studie von Bromley et al. zwar eine hohe Sensitivität für Down Syndrom, gehörte aber zusammen mit dem echogenen intrakardialen Fokus ebenfalls zu den Markern mit der höchsten falsch-positiven Rate (34). Nyberg et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Aussagekraft des verkürzten Humerus sogar noch höher ist als diejenige des verkürzten Femurs (33).

5.3.4 Singuläre sonografische Marker

Im Softmarker-Kollektiv zeigten einige Feten nur einen singulären sonografischen Marker bei sonst unauffälligen Markern in diesem Trimester. Singuläre sonografische Marker kamen bei fast drei Viertel (73,8%) aller Feten aus dem Softmarker-Kollektiv im zweiten Trimester vor. Im ersten Trimester waren es im Vergleich dazu nur 38,1%. Auch Nyberg et al. berichteten, dass singuläre sonografische Marker vor allem bei Feten ohne Fehlbildungen im zweiten Trimester auftreten (33).

Sowohl im ersten als auch im zweiten Trimester stellte der „White Spot“ den häufigsten singulären Softmarker bei sonst unauffälligen Feten dar. 69 (11,5%) der Feten mit Softmarkern im ersten Trimester und 145 (25,3%) der Feten mit Softmarkern im zweiten Trimester hatten einen echogenen intrakardialen Fokus (EIF). Wie bereits in Kapitel 5.3.1. beschrieben, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass man diesem Marker, vor allem wenn er isoliert auftritt, nicht allzu große Beachtung schenken sollte (136-138). Auch in dieser Studie waren 75% der Feten mit EIF im ersten Trimester und 79% der Feten mit EIF im zweiten Trimester postnatal gesund. Wenn man jedoch miteinbezieht, dass bei 16% im Ersttrimester-Screening und 15% dieser Feten im Zweittrimester-Screening die postnatale Diagnose nicht vorhanden war und

zumindest ein Teil davon ebenfalls gesund gewesen zu sein scheint, liegt der Anteil der gesunden Kinder sogar noch höher. Lediglich 4,5% dieser Feten aus dem Ersttrimester-Screening und 2% aus dem Zweittrimester-Screening wiesen postnatal Fehlbildungen oder Chromosomenaberrationen auf. In der Studie von Nyberg et al. war der „White Spot“ der häufigste isolierte Marker sowohl bei Feten mit Trisomie 21 als auch bei gesunden Feten (33). Eine singuläre Plexus choroideus Zyste trat nur bei Feten im zweiten Trimester auf. 26 Feten (4,5%) aus dem Softmarker-Kollektiv waren betroffen. Davon waren 81% postnatal unauffällig. Keiner der Feten hatte eine Fehlbildung, lediglich 4% einen Nebenbefund und bei den restlichen 15% fehlte die Rückmeldung über den Ausgang der Schwangerschaft. Auch in einer älteren Studie von Achiron et al. wurde das Auftreten von Plexus choroideus Zysten untersucht: Von 30 Feten waren 28 gesund und zwei Feten hatten postnatal eine Trisomie 18. Einer dieser Feten hatte zusätzliche andere sonografische Auffälligkeiten und lediglich ein Fetus hatte pränatal eine isolierte Plexus choroideus Zyste. Zudem wurden noch drei zusätzliche Feten mit Trisomie 18 untersucht, die alle zusätzliche sonografische Marker oder Fehlbildungen aufwiesen (146). Auch eine singuläre Plexus choroideus Zyste ohne Nachweis anderer sonografischer Marker scheint somit ein harmloser Befund im Rahmen des Zweittrimester-Screenings zu sein.

Die Anzahl der Feten mit isoliertem hypoplastischen Nasenbein war im ersten Trimester mit 30 betroffenen Feten (5%) im Gegensatz zum zweiten Trimester mit 7 Feten (1,2%) größer. 10% der Feten mit hypoplastischem Nasenbein im Ersttrimester-Screening wiesen Chromosomenaberrationen auf. Die Feten mit diesem Befund im Zweittrimester-Screening, bei denen eine postnatale Diagnose erhoben werden konnte, waren allesamt gesund. Dieses Ergebnis spiegelt auch jenes der Studie von Ting et al., in der Feten mit isoliertem hypoplastischem Nasenbein im Vergleich zu Feten mit hypoplastischem Nasenbein in Kombination mit anderen Markern im zweiten Trimester auf Trisomie 21 untersucht wurden, wider: alle sechs Feten mit isoliertem Marker waren gesund (147).

Von 49 (8,2%) Feten mit isolierter singulärer Nabelschnurarterie im ersten Trimester hatten 8% postnatal eine Fehlbildung mit kombinierter Chromosomenaberration. Im zweiten Trimester konnte bei 48 (8,4%) der Feten eine isolierte SUA nachgewiesen werden wovon postnatal 4% Fehlbildungen aufwiesen. In einer Metaanalyse von Dagklis et al. aus dem Jahre 2010 konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen in dieser Studie bei keinem Fetus mit isolierter Nabelschnurarterie eine Chromosomenaberration nachgewiesen werden (83). Bei 18 der Feten mit isolierter singulärer Nabelschnurarterie kam es jedoch zu einem intrauterinen Fruchttod ohne anschließende Karyotypisierung, somit ist das Ergebnis nur eingeschränkt vergleichbar (83).

Von den 20 Feten (3,3%) mit isolierter Pyelektasie im ersten Trimester hatte kein Fetus postnatal eine Fehlbildung. Lediglich 15% dieser Feten hatten postnatal einen Nebenbefund und damit auch postnatal eine weiterbestehende Pyelektasie. Von den 108 Feten (18,8%) mit isolierter Pyelektasie im zweiten Trimester konnten bei 4% renale Fehlbildungen festgestellt werden. 9% hatten postnatal weiterhin eine Pyelektasie. Kein Fetus mit isolierter Pyelektasie hatte postnatal eine Chromosomenaberration. Auch Nyberg et al. fanden heraus, dass das Auftreten einer isolierten Pyelektasie nicht signifikant mit dem Auftreten einer Trisomie 21 assoziiert ist (33). Ein isolierter „reversed flow“ des Ductus venosus konnte lediglich bei 7 (1,2%) der Feten im ersten Trimester nachgewiesen werden. Darunter war ein Fetus mit Trisomie 21, die aber bereits im Rahmen des Ersttrimester-Screenings invasiv gesichert werden konnte. Dies bestärkt wiederum den Ansatz den Fluss im Ductus venosus in den Algorithmus der FMF miteinzubeziehen um die Detektionsrate für Chromosomenaberrationen weiter zu erhöhen (39, 94).

Von den 38 (6,6%) Feten mit pränatal isolierter aberranter rechter Arteria subclavia (ARSA) aus dem zweiten Trimester konnte bei einem Fetus postnatal eine Trisomie 21 mit kombiniertem Herzfehler und bei einem Fetus eine Abgangsstenose mit persistierendem Foramen ovale festgestellt werden. Die Assoziation einer ARSA zur Chromosomenanomalien und Fehlbildungen ist vorbeschrieben, weswegen nach kombinierten Fehlbildungen und Softmarkern gesucht werden sollte (98). Bei den beiden hier beschriebenen Fällen konnte pränatal bis auf die ARSA keine Auffälligkeit gefunden werden. Der Großteil der Feten mit isolierter ARSA war jedoch unauffällig oder die ARSA konnte im Sinne eines Nebenbefundes postnatal bestätigt werden. Wie einleitend bereits beschrieben, hat die ARSA auch in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Prävalenz (96). Trotzdem zeigen die beiden Fälle einer nicht erkannten Fehlbildung, dass die fetale Echokardiografie zur Abklärung von kombinierten kardialen Fehlbildungen mit großer Sorgfalt erfolgen sollte.

Bis auf einen Fetus mit pränatal auftretendem generalisiertem Hautödem, der postnatal weiterhin ein Hautödem aufwies, waren in dieser Studie alle anderen vier Feten mit isoliertem Perikard- oder Pleuraerguss, Hydrops fetalis oder generalisiertem Hautödem postnatal gesund. Auch wenn es sich bei diesen isolierten Befunden um milde Ausprägungen ohne kombiniertes Auftreten von Fehlbildungen bei Feten im Softmarker-Kollektiv handelte, ist dieses Ergebnis unerwartet. Die Mortalität und Morbidität von Feten vor allem des häufigeren nicht-immunologischen Hydrops fetalis sind wegen der zugrundeliegenden Erkrankungen hoch (109). Allerdings bestätigen andere Studien, dass es zur spontanen Remissionen von fetalen Flüssigkeitsansammlungen ohne erhöhte Mortalität besonders bei milden Befunden und nach Ausschluss ursächlicher

Erkrankungen und Fehlbildungen kommen kann (148, 149). Es sollte jedoch eine detaillierte sonografische Untersuchung mit der Suche nach Fehlbildungen, Dopplersonografie, serologische Untersuchungen u.a. zur Antikörpersuche und TORCH-Serologie erfolgen und eine Karyotypisierung sollte angeboten werden um mögliche Ursachen auszuschließen (150).

5.4 Stärken und Limitationen

5.4.1 Stärken dieser Arbeit

Als größte methodische Stärke dieser Arbeit kann die Kontinuität der Untersuchungen durch einen Untersucher in einem spezialisierten Zentrum angesehen werden. Sowohl das Ersttrimester- als auch das Zweittrimester-Screening wurden von dem gleichen Untersucher durchgeführt. Bei Bedarf wurde eine Zweitmeinung zu auffälligen Befunden von einem zweiten Untersucher am gleichen Tag oder am Folgetag eingeholt.

Des Weiteren konnte durch die Erhebung der Daten in einer spezialisierten Praxis mit mehreren Untersuchern in einer Großstadt wie Berlin eine Gesamt-Fallzahl an Untersuchungen erreicht werden, die es ermöglichte, eine ausreichende Fallzahl an auffälligen Feten und zudem auch seltene Fehlbildungen zu erfassen.

Auch der Umfang der untersuchten Marker für Chromosomenanomalien und Fehlbildungen stellt eine Stärke dieser Arbeit dar.

Eine weitere Besonderheit im Vergleich zur Auswertung von sonografischen Markern in anderen Arbeiten stellt die Vielzahl an erfassten Befunden in dieser Arbeit dar. Während in anderen Studien meist weniger als zehn sonografische Softmarker ausgewertet wurden, lag die Anzahl in dieser Studie bei 24 unterschiedlichen Befunden.

5.4.2 Limitationen dieser Arbeit

Eine Limitation dieser Arbeit ist der Tatsache geschuldet, dass vorrangig das Ersttrimester-Screening mit dem Ergebnis des Zweittrimester-Screenings verglichen werden sollte und nicht mit dem postnatalen Schwangerschaftsausgang. Durch die Möglichkeit der frühen Detektion einiger Fehlbildungen und den nachfolgenden Entschluss der werdenden Eltern die Schwangerschaft abubrechen, konnte in einigen Fällen keine Folgeuntersuchung im zweiten Trimester durchgeführt werden. Auch die Zahl an spontanen Aborten bei schweren Fehlbildungen im ersten oder frühen zweiten Trimester war nicht zu vernachlässigen. Bei Ausschluss der Feten, bei denen nur das Ersttrimester-Screening vorhanden war, würde es zu einer erheblichen Einbuße der Fallzahl an Fehlbildungen mit Konsequenzen für das Ergebnis kommen. Das wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass in dieser Studie in 62% der

Fälle auf Detektion einer Fehlbildung im Ersttrimester-Screening eine Abruption folgte und diese in 55,5% bereits vor dem zweiten Trimester stattfand.

Eine weitere Limitation bei der Auswertung der Softmarker ist der Tatsache geschuldet, dass lediglich die Feten mit positiven Markern im Erst- oder Zweittrimester-Screening in die Auswertung eingeschlossen wurden. Demnach ist in dieser Arbeit keine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Chromosomenanomalie oder Fehlbildung nach einem völlig unauffälligen Befund im Erst- und/oder Zweittrimester-Screening der Schwangerschaft möglich.

Weiters sind die Aussagen zum Schwangerschaftsausgang vor allem im Softmarker-Kollektiv aufgrund der fehlenden Rückmeldung teilweise eingeschränkt. Bei 9,8% der Feten im Fehlbildungskollektiv und bei 17,6% der Feten konnten aufgrund der fehlenden schriftlichen Rückmeldung durch die betroffenen Paare, die niedergelassenen Gynäkologen oder wegen telefonischen Nicht-Erreichens der Eltern keine Informationen zum Schwangerschaftsausgang erhoben werden.

5.5 Schlussfolgerungen

Etwa die Hälfte aller Fehlbildungen, unabhängig vom Schweregrad, konnten bereits während der frühen Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester-Screening detektiert werden. Die Detektionsraten variierten stark je nach untersuchtem Organsystem und innerhalb des jeweiligen Organsystems abhängig von den unterschiedlichen erfassten Diagnosen.

Im ersten Trimester konnten alle Fälle einer fetalen Megazystis, einer Anenzephalie, einer Enzephalozele, einer auffälligen hinteren Schädelgrube, eines atrioventrikulären Septumdefekts, eines Truncus communis, eines hypoplastischen Linksherzsyndroms sowie alle Bauchwanddefekte und Polydaktylien diagnostiziert werden.

Der Großteil der urogenitalen Fehlbildungen wie Doppelnieren, die zystische Nierendysplasie, Obstruktionen der ableitenden Harnwege unter anderem mit resultierender Hydronephrose, isolierte Nierenzysten und genitale Auffälligkeiten konnten erst im Rahmen der Feindiagnostik im zweiten Trimester festgestellt werden. Auch Auffälligkeiten des Zentralnervensystems wie eine Corpus callosum Agenesie oder Dysgenese, eine Kleinhirnhypoplasie oder eine Rhombenzephalosynapsis konnten aufgrund der späteren physiologischen Differenzierung der fetalen Hirnstrukturen erst im zweiten Trimester diagnostiziert werden. Zudem konnten in dieser Arbeit isolierte Lippen- oder Gaumenspalten, alle Fälle eines Verdachtes auf Darmatresie und Fehlbildungen der Lunge wie Lungensequester und kongenitale zystische adenomatoide

Malformationen im ersten Trimester nicht erkannt werden. Das liegt unter anderem daran, dass sich diese Fehlbildungen zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht darstellen lassen.

Vor allem Befunde, deren Ausprägung mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zunahm, sowie diskrete Befunde konnten erst im zweiten Trimester detektiert werden. Auch Organsysteme, die aufgrund der mangelnden Differenzierung und Entwicklung im Ersttrimester-Screening noch nicht abschließend zu beurteilen waren, seien hier genannt. Diskrete Befunde, wie beispielsweise kleine Ventrikelseptumdefekte, konnten meist erst im Zweittrimester-Screening erfasst werden. 80% der Ventrikelseptumdefekte blieben im Ersttrimester-Screening unerkannt.

Fehlbildungsbefunde, die im Ersttrimester-Screening erhoben wurden, konnten bis auf vier falsch positive Befunde (3,5%) im zweiten Trimester verifiziert werden.

Detektionsraten, die über dem durchschnittlichen Wert für alle Fehlbildungen lagen, konnten für das fetale Abdomen (84%), die fetale Wirbelsäule (67%), das fetale Gesicht (57%) und das Skelett (56%) erfasst werden. Die Sensitivität für das Herz lag mit etwa 50% im Mittelfeld. Für das fetale Zentralnervensystem und Auge (46%), den Urogenitaltrakt (35%) und den fetalen Thorax (14%) lagen die ermittelten Detektionsraten unter der durchschnittlichen Gesamtsensitivität.

Die positiv prädiktiven Werte lagen für alle Organsysteme bei mindestens 89%. Für die fetale Wirbelsäule, das Skelett, den Thorax und den Urogenitaltrakt konnten sogar Werte von 100% erreicht werden.

Bei 598 Feten mit isolierten sonografischen Markern und 142 Feten mit kombinierten Fehlbildungen und sonografischen Markern und somit insgesamt 740 Feten konnten sonografische Marker dargestellt werden. Damit wurden bei 7,2% der Studienpopulation sonografische Marker dargestellt. Im zweiten Trimester konnten insgesamt mehr sonografische Marker als im ersten Trimester dargestellt werden.

Singuläre Softmarker bei Feten mit isolierten sonografischen Markern waren häufig und machten im zweiten Trimester fast drei Viertel aller Fälle aus.

Der echogene intrakardiale Fokus, auch „White Spot“, war sowohl insgesamt, als auch bei Feten mit isolierten sonografischen Markern ohne Nachweis von Fehlbildungen, der häufigste Softmarker in dieser Studie. Er konnte bei 14,7% aller Feten mit isolierten Softmarkern im ersten Trimester und 31,6% der Feten mit isolierten Softmarkern im zweiten Trimester nachgewiesen werden. Zudem war er in dieser Studie auch der häufigste singulär auftretende Marker sowohl im ersten als auch im zweiten Trimester. Dieser Softmarker hat bei isoliertem Auftreten ohne

Nachweis anderer struktureller Auffälligkeiten meist einen geringen diagnostischen Wert und tritt oft nur temporär auf. Lediglich bei 4,5% der Feten mit isoliertem „White Spot“ im ersten Trimester und 2% der Feten im zweiten Trimester konnte postnatal eine strukturelle Anomalie oder Chromosomenaberration nachgewiesen werden.

Diese Studie bestätigte, dass sonografische Marker bei dem Großteil der Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten vorkommen: 78% der Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten zeigten im ETS mindestens einen sonografischen Marker und bei fast der Hälfte konnten multiple Marker dargestellt werden. Im zweiten Trimester konnte sogar bei 88% dieser Feten mindestens ein sonografischer Marker und bei 54% multiple Marker dargestellt werden. Trisomie 21 war die häufigste chromosomale Aberration in dieser Studie: 23 Feten mit zusätzlichen Fehlbildungen und 24 Feten mit isolierten Softmarkern waren betroffen. 60% der Feten mit Trisomie 21 und 67% der Feten mit Trisomie 18 im ersten Trimester hatten ein hypoplastisches Nasenbein.

Auch bei Feten mit Fehlbildungen kamen sonografische Marker gehäuft vor. 60% der Feten mit Fehlbildungen zeigten zusätzlich mindestens einen der hier untersuchten sonografischen Marker: Am häufigsten konnte im ersten Trimester mit 13,2% das hypoplastische Nasenbein sowie bei 10,6% der „reversed flow“ im Ductus venosus und im zweiten Trimester mit 11,6% der intrakardiale echogene Fokus dargestellt werden.

62% der Feten aus dem Fehlbildungskollektiv mit hypoplastischem Nasenbein hatten eine kombinierte Chromosomenaberration und bei 60 % der Feten mit Trisomie 21 und 67% der Feten mit Trisomie 18 konnte ein hypoplastisches Nasenbein nachgewiesen werden. Damit wurde auch in dieser Studie das Potential dieses Markers für die Prädiktion von genetischen Auffälligkeiten und dessen Berechtigung für die Aufnahme in den Screening-Algorithmus im Ersttrimester-Screening bestätigt.

Die Vorhersagekraft des „reversed flow“ im Ductus venosus für Fehlbildungen des Herzens im ETS konnte ebenfalls dargelegt werden: 90% dieser Feten hatten postnatal eine Fehlbildung und bei 85% dieser Feten gab es eine kardiale Beteiligung.

Sonografische Softmarker sollten zwar Anlass für eine noch detailliertere Untersuchung auf kombinierte Fehlbildungen und chromosomale Aberrationen sein, vor allem, wenn mehrere sonografische Marker nachgewiesen werden können. Singuläre sonografische Marker ohne Nachweis zusätzlicher Fehlbildungen oder anderer Softmarker sollten allerdings nicht zur Beunruhigung werdender Eltern beitragen und im Zweifelsfall gar nicht erst mitgeteilt oder im Verlauf nachkontrolliert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980). 2017;38(2):151-7.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung: Bundesanzeiger Nr. 60a; 2019 [updated 22.03.2019 BAnz AT 27.05.2019 B3; cited 2019 22.10.]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1829/Mu-RL_2019-03-22_iK_2019-05-28.pdf.
3. Eichhorn KH, Schramm T, Bald R, Hansmann M, Gembruch U. [DEGUM grade I quality standards in obstetric ultrasound diagnosis during the 19th-22nd week of pregnancy]. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980). 2006;27(2):185-7.
4. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. Mehrstufenkonzept & Zertifizierung- Kursleiter 2017 [cited 2017 19.04.]. Available from: <http://www.degum.de/sektionen/gynaekologie-geburtshilfe/mehrstufenkonzept-zertifizierung/kursleiter.html>.
5. Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg C, Schramm T, III AdD-S. [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 in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980). 2012;33(6):593-6.
6. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):3-6.
7. von Kaisenberg C, Chaoui R, Häusler M, Kagan KO, Kozlowski P, Merz E, Rempen A, Steiner H, Tercanli S, Wisser J, Heling KS. Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III). *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980). 2016;37(3):297-302.
8. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2017;60(8):923-7.
9. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.
10. Merz E, Thode C, Eiben B, Faber R, Hackelöer BJ, Huesgen G, Pruggmaier M, Wellek S. Individualized correction for maternal weight in calculating the risk of chromosomal abnormalities with first-trimester screening data. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980). 2011;32(1):33-9.
11. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-96.
12. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in obstetrics &*

gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(6):714-20.

13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling 2010 [updated 23.06.2010; cited 2019 22.10.]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_8.pdf.
14. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1-7.
15. 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.
16. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, Krapp M, Weichert J, Axt-Fliedner R. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2012;33(7):E75-9.
17. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-7.
18. Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, Zheng YW, Leung TY, Lau TK, Cantor CR, Chiu RW. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*. 2010;2(61):61ra91.
19. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(1):26-32.
20. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M, Hafner E, Lang U, Pertl B, Speicher M, Steiner H, Tercanli S, Merz E, Heling KS, Eiben B. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2015;36(5):507-10.
21. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlin M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population - a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(1):7-18.
22. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(3):249-66.
23. Gembruch U, Hecher K, Steiner H. *Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe und Gynäkologie*. Berlin Heidelberg: Springer Medizin; 2013.

24. Farraposo S, Montenegro N, Matias A. Evaluation of the role of first-trimester obstetric ultrasound in the detection of major anomalies: a systematic review. *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(2):141-9.
25. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(4):429-41.
26. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaidis KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):90-102.
27. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146a(7):827-32.
28. Pilu G, Nicolaidis K, Ximenes R, Jeanty P. *Diagnosis of Fetal Abnormalities - The 18-23 weeks scan* London: ISUOG & Fetal Medicine Foundation; 2002 [cited 2017 16.04.]. Available from: https://fetalmedicine.org/var/uploads/18-23_Weeks_Scan.pdf.
29. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W. 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.
30. Hagen A, Entezami M. *Sonographische Pränataldiagnostik Zweittrimesterscreening*: De Gruyter; 2014. 141-3 p.
31. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;686:349-64.
32. 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.
33. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt 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.
34. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(10):1087-96; quiz 97-8.
35. Nicolaidis K, Shawwa L, Brizot M, Snijders R. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1993;3(1):56-69.
36. Van den Hof MC, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2005;27(6):592-636.

37. Entezami M, Krommydakis T, Knoll U, Hagen A, Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R, Wegner R, Stumm M. FIRST LINE SOFTMARKERS IN ROUTINE SCREENING – UNACCEPTABLE HIGH INCIDENCE. *Ultraschall in Med.* 2005;26(S 1):OP069.
38. Åhman A, Axelsson O, Maras G, Rubertsson C, Sarkadi A, Lindgren P. Ultrasonographic fetal soft markers in a low-risk population: prevalence, association with trisomies and invasive tests. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2014;93(4):367-73.
39. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;33(5):512-7.
40. 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.
41. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;33(3):259-64.
42. Wax JR, Mather J, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Fetal intracardiac echogenic foci: current understanding and clinical significance. *Obstetrical & gynecological survey.* 2000;55(5):303-11.
43. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis 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;31(2):132-5.
44. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;33(2):161-8.
45. Bakos O, Moen KS, Hansson S. Prenatal karyotyping of choroid plexus cysts. *European Journal of Ultrasound.* 1998;8(2):79-83.
46. Bethune M. Time to reconsider our approach to echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2008;48(2):137-41.
47. Walkinshaw SA. Fetal choroid plexus cysts: are we there yet? *Prenat Diagn.* 2000;20(8):657-62.
48. Ouzounian JG, Ludington C, Chan S. Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: is genetic amniocentesis indicated? *American journal of obstetrics and gynecology.* 2007;196(6):595.e1-3; discussion .e3.

49. Entezami M, Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R. Sonographische Fehlbildungsdiagnostik- Lehratlas der fetalen Ultraschalluntersuchung: Thieme Verlag; 2001. 216f; 9-22; 24f; 72-73 p.
50. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD, Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(1):58-60.
51. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3 Pt 1):732-8.
52. Golden JA, Hyman BT. Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1994;53(5):513-20.
53. Borenstein M, Dagklis T, Csapo B, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Brachycephaly and frontal lobe hypoplasia in fetuses with 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*. 2006;28(7):870-5.
54. Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJ, Gosden CM. Strawberry-shaped skull in fetal trisomy 18. *Fetal Diagn Ther*. 1992;7(2):132-7.
55. Ebrashy A, Kurjak A, Adra A, Aliyu LD, Wataganara T, de Sa RA, Pooh R, Sen C, Stanojevic M. Controversial ultrasound findings in mid trimester pregnancy. Evidence based approach. *Journal of perinatal medicine*. 2016;44(2):131-7.
56. Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltsoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(5):1035-8.
57. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology*. 1993;188(2):527-31.
58. Ali MK, Shazly SA, Ali AH, Abdelbadee AY, Abbas AM. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester fetuses. *Middle East Fertility Society Journal*. 2012;17(3):145-51.
59. Tsatsaris V, Gagnadoux MF, Aubry MC, Gubler MC, Dumez Y, Dommergues M. Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperechogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(12):1388-93.
60. Chaumoitre K, Brun M, Cassart M, Maugey-Laulom B, Eurin D, Didier F, Avni EF. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: A multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;28(7):911-7.
61. Chitty LS, Griffin DR, Johnson P, Neales K. The differential diagnosis of enlarged hyperechogenic kidneys with normal or increased liquor volume: report of five cases and review of the literature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1991;1(2):115-21.
62. Choong KK, Gruenewald SM, Hodson EM. Echogenic fetal kidneys in cytomegalovirus infection. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1993;21(2):128-32.

63. Mashlach R, Davidovits M, Eisenstein B, Kidron D, Kovo M, Shalev J, Merlob P, Vardimon D, Efrat Z, Meizner I. Fetal hyperechogenic kidney with normal amniotic fluid volume: a diagnostic dilemma. *Prenat Diagn.* 2005;25(7):553-8.
64. Guerriero S, Gerada M, Piras S, Ajossa S, Ottonello G, Masnata G, Melis GB. Bilateral fetal hyperechogenic kidneys associated with normal amniotic fluid: an ethical dilemma in a normal variant? *Prenat Diagn.* 2006;26(2):190-1.
65. Senat MV, Bernard JP, Schwarzler P, Britten J, Ville Y. Prenatal diagnosis and follow-up of 14 cases of unilateral ventriculomegaly. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1999;14(5):327-32.
66. Kelly EN, Allen VM, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: a literature review. *Prenat Diagn.* 2001;21(8):697-700.
67. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, El Sheikhah A, Aboulghar MM, Ibrahim M, Saad M. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2010;35(3):292-6.
68. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;34(2):212-24.
69. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD, Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *The New England journal of medicine.* 1987;317(22):1371-6.
70. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 2007;26(9):1209-14.
71. Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ. Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 2008;27(7):1033-8; quiz 9-40.
72. Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1987;157(4 Pt 1):803-8.
73. Mathiesen JM, Aksglaede L, Skibsted L, Petersen OB, Tabor A. Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2014;44(2):160-5.
74. Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 2001;20(2):141-4.

75. Kovac CM, Brown JA, Apodaca CC, Napolitano PG, Pierce B, Patience T, Hume RF, Jr., Calhoun BC. Maternal ethnicity and variation of fetal femur length calculations when screening for Down syndrome. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(7):719-22; quiz 24-5.
76. Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio L, Nardi DA, Feeney L, Scorza WE, Campbell WA, Ingardia C. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(4 Pt 1):1051-6.
77. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(2):534-8.
78. Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(2):114-7.
79. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(6):567-70.
80. Gossett DR, Lantz ME, Chisholm CA. Antenatal diagnosis of single umbilical artery: is fetal echocardiography warranted? *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(5 Pt 1):903-8.
81. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(4):843-50.
82. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn*. 2003;23(2):117-23.
83. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(3):291-5.
84. Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL. The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(6):619-27; quiz 28.
85. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australasian radiology*. 2007;51(3):218-25.
86. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):45-67.
87. Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, Herman A. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn*. 2005;25(10):906-11.

88. Miron JP, Cuckle H, Miron P. Prenasal thickness in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2012;32(7):695-7.
89. Persico N, Borenstein M, Molina F, Azumendi G, Nicolaides KH. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008;32(6):751-4.
90. 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.
91. The Fetal Medicine Foundation. Certificates of competence- The Nuchal Translucency 2017 [cited 2017 13.04.]. Available from: <https://fetalmedicine.org/training-n-certification/certificates-of-competence/nuchal-translucency-scan>.
92. D'Antonio F, Khalil A, Zidere V, Carvalho JS. Fetuses with right aortic arch: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2016;47(4):423-32.
93. Berg C, Bender F, Soukup M, Geipel A, Axt-Flidner R, Breuer J, Herberg U, Gembruch U. Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2006;28(7):882-9.
94. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):65-71.
95. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008;31(3):256-60.
96. Chaoui R, Rake A, Heling KS. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2008;31(1):115-7.
97. Chaoui R, Thiel G, Heling KS. OC29.02: Prevalence of an aberrant right subclavian artery (ARSA) in normal fetuses: a new soft marker for trisomy 21 risk assessment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2005;26(4):356-.
98. Willruth AM, Dwinger N, Ritgen J, Stressig R, Geipel A, Gembruch U, Berg C. Fetal aberrant right subclavian artery (ARSA) - a potential new soft marker in the genetic scan? *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980).* 2012;33(7):E114-8.
99. Fredouille C, Piercecchi-Marti MD, Liprandi A, Duyme M, Gonzales M, Bigi N, Rouault F, Pellissier JF. Linear insertion of atrioventricular valves without septal defect: a new anatomical landmark for Down's syndrome? *Fetal Diagn Ther.* 2002;17(3):188-92.
100. Achiron R, Yagel S, Weissman A, Lipitz S, Mashiach S, Goldman B. Fetal lateral neck cysts: early second-trimester transvaginal diagnosis, natural history and clinical significance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1995;6(6):396-9.

101. Meyberg-Solomayer G, Hamza A, Takacs Z, Leingartner A, Radosa J, Joukhadar R, Juhasz-Boss I, Solomayer EF. The significance of anterolateral neck cysts in early diagnosis of fetal malformations. *Prenat Diagn.* 2016;36(4):332-7.
102. The Fetal Medicine Foundation. Certificates of Competence: Tricuspid flow [cited 2017 12.04.]. Available from: <https://fetalmedicine.org/training-n-certification/certificates-of-competence/tricuspid-flow>.
103. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: Potential and pitfalls of first-trimester detection. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2013;18(5):251-60.
104. Perles Z, Nir A, Gavri S, Golender J, Tashma A, Ergaz Z, Rein AJ. Prevalence of persistent superior vena cava and association with congenital heart anomalies. *The American journal of cardiology.* 2013;112(8):1214-8.
105. Irwin RB, Greaves M, Schmitt M. Left superior vena cava: revisited. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2012;13(4):284-91.
106. Berg C, Knuppel M, Geipel A, Kohl T, Krapp M, Knopfle G, Germer U, Hansmann M, Gembruch U. Prenatal diagnosis of persistent left superior vena cava and its associated congenital anomalies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2006;27(3):274-80.
107. Sahlin E, Sirotkina M, Marnerides A, Iwarsson E, Papadogiannakis N. Fetal calcifications are associated with chromosomal abnormalities. *PloS one.* 2015;10(4):e0123343.
108. Simchen MJ, Toi A, Bona M, Alkazaleh F, Ryan G, Chitayat D. Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2002;187(6):1617-22.
109. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015;212(2):127-39.
110. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening – Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. 2015.
111. Chen FC, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. *Journal of perinatal medicine.* 2019;47(6):619-24.
112. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. *Journal of perinatal medicine.* 2013;41(1):17-22.
113. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE, Van Voorhis BJ. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertility and sterility.* 2005;84(5):1308-15.
114. Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan AA. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004;191(4):1247-52.

115. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(12):1141-6.
116. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(6):666-70.
117. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;39(2):157-63.
118. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):393-6.
119. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Clinical value of the 11- to 13+6-week sonogram for detection of congenital malformations: a review. *American journal of perinatology*. 2011;28(2):117-24.
120. Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, Poggi S, Nicolaides KH. Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(3):678-83.
121. EUROCAT- European Surveillance Of Congenital Anomalies. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents 2005 [updated 01/2013; cited 2017 05.05.]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>.
122. Hildebrand E, Selbing A, Blomberg M. Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(11):1412-9.
123. Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, Fontanella F, Bakker MK, Fleurke-Rozema JH, Bilardo CM. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(4):463-9.
124. Bromley B, Shipp TD, Lyons J, Navathe RS, Groszmann Y, Benacerraf BR. Detection of Fetal Structural Anomalies in a Basic First-Trimester Screening Program for Aneuploidy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(10):1737-45.
125. Sepulveda W, Wong AE, Fauchon DE. Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):107-14.
126. Gembruch U, Knopfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1993;3(5):310-7.

127. Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, Campbell S, Nicolaides KH. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(5):1264-6.
128. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;24(7):706-15.
129. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, Deprest J, Van Mieghem T. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(3):266-73.
130. Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Hunfeld JA, Bilardo CM, Offermans JP, Visser GH. Psychological consequences of termination of pregnancy for fetal anomaly: similarities and differences between partners. *Prenat Diagn*. 2005;25(13):1226-33.
131. Kuller JA, Katz VL, Wells SR, Wright LN, McMahon MJ. Cesarean delivery for fetal malformations. *Obstetrical & gynecological survey*. 1996;51(6):371-5.
132. Gomez O, Martinez JM, Olivella A, Bannasar M, Crispi F, Masoller N, Bartrons J, Puerto B, Gratacos E. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(1):65-71.
133. Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2004;24(13):1116-22.
134. Ginsberg Y, Khatib N, Weiner Z, Beloosesky R, Bronshtein M. The recurrence of sonographic 'soft markers': ominous sign or 'just' genetics? *Prenat Diagn*. 2017;37(5):469-72.
135. Borgida AF, Maffeo C, Gianferarri EA, Bolnick AD, Zelop CM, Egan JF. Frequency of echogenic intracardiac focus by race/ethnicity in euploid fetuses. *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*. 2005;18(1):65-6.
136. Gupta G, Aggarwal S, Phadke SR. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2010;38(9):466-9.
137. Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD, Herbert W, Carlson DE, Platt LD. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(6):2021-6; discussion 6-8.
138. Huang SY, Shaw SW, Cheuh HY, Cheng PJ. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(8):1017-23.
139. Shanks AL, Odibo AO, Gray DL. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2009;28(12):1639-43.

140. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;13(3):167-70.
141. Sohl BD, Scioscia AL, Budorick NE, Moore TR. Utility of minor ultrasonographic markers in the prediction of abnormal fetal karyotype at a prenatal diagnostic center. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):898-903.
142. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Seminars in perinatology*. 2016;40(1):67-78.
143. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V, Fattahi F, Rajaei M, Niroomanesh S, Borna S, Beigi A, Khazardoost S, Saleh-Gargari S, Rahimi-Sharbat F, Farrokhi B, Bayani N, Tehrani SE, Shahsavan K, Farzan S, Moossavi S, Ramezanzadeh F, Dastan J, Rafati M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free beta-hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;39(5):528-34.
144. 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.
145. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(3):218-23.
146. Achiron R, Barkai G, Katznelson MB, Mashiach S. Fetal lateral ventricle choroid plexus cysts: the dilemma of amniocentesis. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(5 Pt 1):815-8.
147. 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.
148. Di Salvo DN, Brown DL, Doubilet PM, Benson CB, Frates MC. Clinical significance of isolated fetal pericardial effusion. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1994;13(4):291-3.
149. Kyeong KS, Won HS, Lee MY, Shim JY, Lee PR, Kim A. Clinical outcomes of prenatally diagnosed cases of isolated and nonisolated pericardial effusion. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):320-5.
150. Cao L, Du Y, Wang L. Fetal pleural effusion and Down syndrome. *Intractable & rare diseases research*. 2017;6(3):158-62.

ANHANG I: Einverständniserklärung der Patientinnen

4

Sehr geehrte Patientin,

Sie sind von Ihrem behandelnden Arzt zur Durchführung einer Ultraschalluntersuchung überwiesen worden. Vor Durchführung der Untersuchung würden wir Sie bitten, folgende Informationen zur Kenntnis zu nehmen: Durch Ultraschall haben wir die Möglichkeit, medizinische Untersuchungen in der **Schwangerschaft** nebenwirkungsfrei durchzuführen, eine Schädigung des ungeborenen Kindes ist mit den hier verwendeten Methoden nicht zu erwarten. Mittels der Ultraschalldiagnostik sind aber nicht alle Erkrankungen des ungeborenen Kindes zu erkennen (**begrenzte Sensitivität**), insbesondere bei erschwerten Untersuchungsbedingungen (z.B. bei wenig Fruchtwasser, starker Unterhautfettschicht). Auch sind bestimmte Veränderungen nicht in jeder Phase der Schwangerschaft darstellbar. Insbesondere muss auch darauf hingewiesen werden, dass bei der alleinigen Ultraschalluntersuchung Chromosomenanomalien (z.B. Trisomie 21, Down Syndrom) nicht sicher erkannt werden können. Informationen über weitergehende Untersuchungen, die diese und andere Erkrankungen erfassen, werden Ihnen auf Anfrage gerne zur Verfügung gestellt. Auch bei sorgfältigster Untersuchung kann jedoch vom untersuchenden Arzt niemals Garantie dafür übernommen werden, dass Ihr Kind wirklich „gesund“ ist.

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

Wir sind eine fachübergreifende Gemeinschaftspraxis. Wir würden Sie bitten, durch Unterschrift zu bestätigen, dass Sie im Falle von **Haftpflichtansprüchen** diese lediglich gegenüber den Mitgliedern der Partnerschaft geltend machen, bei denen Sie in Betreuung waren.

Uns interessiert, was aus den Patientinnen wird, die wir untersuchen. Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie selbst vom **Ausgang Ihrer Schwangerschaft** Mitteilung machen könnten. Das klappt erfahrungsgemäß nicht immer. Wenn wir keine Rückmeldung durch den überreichten Rückmeldebogen per Post oder Fax oder per E-Mail erhalten, würden wir Sie daher nach dem zu erwartenden Entbindungstermin kontaktieren, um zu erfahren, dass alles gut gegangen ist.

Ich bin einverstanden, ggfs. per E-Mail an die Rückmeldung erinnert zu werden
Ja () Nein ()

Falls wir Sie nicht erreichen können (Umzug, Änderung der Telefonnummer), würden wir ggfs. bei Ihrer Frauenärztin/-arzt nach Ende einer Schwangerschaft nachfragen, wie es weitergegangen ist. Wie verwenden die Ergebnisse unserer Arbeit auch für wissenschaftliche Auswertungen, selbstverständlich in anonymisierter Form. Es wird Ihnen grundsätzlich eine Kopie der Unterlagen, die Sie unterschrieben haben, ausgehändigt.

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

Berlin, den 04.04.2016 _____

Kopie mitgegeben: _____

Tanja Musterfaaaa
EID:-1-3:GYNBEF1

Version vom 17.11.2013

ANHANG II: Erhebungsbogen zum Ausgang der Schwangerschaft

Prof. Dr. med. Rolf Becker
PD Dr. med. Michael Entezami
PD Dr. med. Ilka Fuchs
Dr. med. Andreas Hagen
Dr. med. Julia Lange
PD Dr. med. Andreas Schröer
Ärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Partnerschaft
Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Kudamm-199

Dr. med. Ute Knoll
Ärztin für Kinderheilkunde - Med. Genetik
PD Dr. med. Tina Buchholz
Dr. med. Joachim Bürger
Fachärzte für Humangenetik
PD Dr. rer. nat. Markus Stumm
Fachhumangenetiker

Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin
Tel.: 030 88043188 Fax.: 030 - 882 56 06
www.kudamm-199.de

Zentrum für Pränataldiagnostik Kudamm-199 Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin

-2-1

Ausgang der Schwangerschaft

Sehr geehrte Frau Musterfrau,

wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns einige Angaben über den Ausgang dieser Schwangerschaft machen und uns den ausgefüllten Fragebogen zuschicken oder faxen (8825606) könnten. Alternativ ist auch

eine Rückmeldung über www.kudamm-199.de möglich. Für uns ist es insbesondere interessant, wann Ihr Kind geboren wurde, wie schwer es bei der Geburt war, ob die Geburt normal verlaufen ist und dass mit dem Kind alles in Ordnung ist. Ihre Angaben sind für uns in jedem Fall hilfreich, bitte geben Sie uns auch dann eine Rückmeldung, wenn Sie nicht alle Fragen, die gestellt werden, beantworten können. Im voraus herzlichen Dank für Ihre Bemühungen! Kreuzen Sie bitte das entsprechende Feld an:

Wie ist die Schwangerschaft ausgegangen? Lebendgeburt oder _____

Datum der Entbindung ___/___/___ Schwangerschaftsdauer _____ Wochen

Wo wurden Sie entbunden?

Wie wurden Sie entbunden? spontan Zange/Forceps
 Saugglocke durch Kaiserschnitt: geplant oder Notfall

Welches Geschlecht hat Ihr Baby? weiblich männlich

Name des Babys _____

Wie war das Geburtsgewicht? _____ g

Apgar Werte _____ (nach 1 min) _____ (nach 5 min) _____ (nach 10 min)

Nabelschnur pH-Wert _____

War Ihr Baby nach der Geburt auf der Intensivstation für Neugeborene? Nein Ja

Falls ja - bitte nähere Angaben _____

Gab es kindliche Erkrankungen oder Auffälligkeiten? Nein Ja

Falls ja - bitte nähere Angaben _____

Wie viele Tage nach der Geburt kam Ihr Baby nach Hause? ___ Tage am ___/___/___

Hatten Sie Komplikationen während der Schwangerschaft? falls ja - bitte nähere Angaben (z.B. Gestationsdiabetes (Zucker), hoher Blutdruck (Präeklampsie usw.)

Bemerkungen

Test Musterfrau geboren am 17.03.1978

EID:-2-1:GYNBEF1

17.06.2016 FMF UK Centre ID 5262 Externe Untersuchung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexandra Sumitra Bacovsky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Prospektive Studie zur Detektion von Fehlbildungen im Erst- und Zweittrimester-Screening durch Experten“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Alexandra Sumitra Bacovsky hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Chen FC, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. Journal of perinatal medicine. 2019;47(6):619-24.

Beitrag im Einzelnen: Datenrecherche, Erfassung der Daten der Studienpopulation, telefonische Erhebung zusätzlicher Informationen zum Schwangerschaftsausgang, statistische Auswertung, Mitarbeit an Tabelle 1 sowie Erstellen der Tabellen 2 und 3

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

Chen FC, Bacovsky A, Entezami M, Henrich W. Nearly half of all severe fetal anomalies can be detected by first-trimester screening in experts' hands. Journal of perinatal medicine. 2019;47(6):619-24.

Kongressbeiträge:

Bacovsky A, Nagel M, Henrich W, Siedentopf JP. Erfassung von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft. Ein Städtevergleich zwischen Berlin und Wien. Z Geburtshilfe Neonatol. 2013;217(S 01):V28_6.

Danksagung

Zu allererst möchte ich Prof. Dr. Wolfgang Henrich für die Überlassung des Themas und die zuverlässige und schnelle Antwort und Hilfestellung bei allen auftretenden Problemen danken. Er war maßgeblich an der Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt.

Dr. Frank Chen möchte ich für die Betreuung während der gesamten Zeit des Verfassens dieser Arbeit und die vielen Stunden seiner Freizeit, die er sich zur Beantwortung meiner Fragen und Hilfestellung bei Schwierigkeiten nahm, sehr herzlich danken.

Ich danke PD Dr. Michael Entezami für die Bereitstellung der Daten, die Unterstützung und seine Hilfe bei allen aufkommenden Unklarheiten und die schnellen und konstruktiven Antworten auf all meine Fragen.

Frau Paraskevi Bikaki danke ich für das gute Management der Arbeitsplätze in der Praxis für Pränataldiagnostik, ihre stets freundliche, offene und unkomplizierte Art. Sie hat die oft langen Tage und Wochen der Datenrecherche für mich erträglicher gemacht.

Meinen Freunden, und vor allem Bastian, Anne und Vanessa, danke ich für die gegenseitige Motivation und den Austausch in allen Lebenslagen und Schwierigkeiten rund um Studium und Promotion.

Hans-Georg Albrecht danke ich für die Hilfe bei allen technischen Problemen.

Meinem Freund, Andreas Pfluger, danke ich für seine aufbauenden Worte und für seine Geduld. Er hat es immer geschafft, mich zu ermutigen, wenn ich Zweifel hatte.

Der größte Dank gilt allerdings meiner Familie, ohne die diese Arbeit nie möglich gewesen wäre. Ich danke meinen Großeltern für die große Unterstützung während meiner kompletten Studienzeit und danach. Meiner Schwester, Elena Bacovsky, danke ich für ihr Verständnis und die gute Ablenkung in schreibintensiven Zeiten. Meinen Eltern danke ich für die stetige Motivation und die aufbauenden Worte in schwierigen Arbeitsphasen.

In diesem Zusammenhang möchte ich vor allem meiner Mutter, Andrea Bacovsky, danken, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit einem guten Ratschlag weiterhalf.