

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2003 wurden in der Abteilung Pränatale Diagnostik (Leitung Prof. Dr. R. Bollmann), einem DEGUM III Zentrum, der Universitätsfrauenklinik der Charité Berlin, 14.618 Schwangere insgesamt 25.334 mal untersucht.

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv die Daten von 202 Frauen, bei deren 203 lebendgeborenen Kindern¹ pränatal urologische Fehlbildungen diagnostiziert wurden. Alle verwendeten pränatalen Daten sowie teilweise postnatale Angaben entstammen der Abteilung Pränatale Diagnostik der Universitätsfrauenklinik der Charité Berlin. Weiterhin fanden sich postnatale Informationen in der Klinik und Poliklinik der Kinderchirurgie, den Kliniken für Neonatologie, der Klinik für allgemeine Pädiatrie, der Klinik für pädiatrische Nephrologie, der Klinik für Frauenheilkunde sowie den Universitätsarchiven und der Institute für Pathologie der Charité Berlin. Besonderer Dank für die Ermöglichung der Informationsbeschaffung gilt daher Prof. Bollmann (Leiter der Abteilung für Pränatale Diagnostik, Charité Mitte) und seiner Abteilung, Prof. Dudenhausen (Klinik für Geburtsmedizin, Charité Virchow-Klinikum), Prof. Mau (Klinik für Kinderchirurgie, Charité Virchow-Klinikum), Prof. Obladen (Klinik für Neonatologie, Charité Virchow-Klinikum), Prof. Wauer (Klinik für Neonatologie, Charité Mitte), Prof. Gädicke (Klinik für Allgemeinen Pädiatrie, Charité Virchow-Klinikum) sowie Prof. Querfeld (Klinik für Nephrologie, Charité Virchow-Klinikum).

Im Anschluss wurden alle Frauen angeschrieben, deren postnatale Angaben fehlten oder ungenügend waren. Im Anhang finden sich sowohl das Anschreiben als auch der Fragebogen. In einigen Fällen war es darüber hinaus notwendig, die behandelnden Kinderärzte unter Einverständnis der Eltern zu befragen. Es wurden insgesamt 89 Fragebögen verschickt, von denen 40 (44,9%) beantwortet zurückgesendet wurden. Acht Kinderärzte wurden darüber hinaus befragt. In 49 Fällen war der Empfänger unbekannt oder verzogen und konnte somit nicht weiter befragt werden.

Insgesamt konnten 137 von 203 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden. Bei 66 Patienten konnten keine oder nicht ausreichende postnatale Daten erfasst werden, so dass

¹ zwei Kinder (2000 und 2003) wurden von einer Mutter geboren

diese Fälle nicht in die Betrachtung eingehen. Diese Fälle werden im Folgenden als dropout bezeichnet. Da Fälle mit mehreren Fehlbildungen vorkamen, beidseitige Fehlbildungen jeweils einzeln erfasst und im Patientenkollektiv zusätzliche postnatal diagnostizierte urologische Anomalien außerdem miteingeschlossen wurden, gehen insgesamt 198 Einzelfallbetrachtungen in diese Arbeit ein, die sich auf 137 Patienten verteilen. Somit konnten insgesamt 198 von 264 Einzeldiagnosen nachverfolgt werden (75%).

Die fehlenden Fälle ließen sich aus verschiedensten Gründen nicht weiter nachvollziehen, beispielsweise aufgrund von Namens- und Adressänderungen der Mütter, Entbindungen und Weiterbehandlungen der Kinder in anderen Kliniken, sowie nach der Diagnose extern durchgeführte Schwangerschaftsabbrüche. Die zusätzlichen im Patientenkollektiv postnatal gefundenen urologischen Anomalien setzen sich aus Diagnosen zusammen, die pränatal falsch zugeordnet oder nicht erkannt wurden. Eine Auflistung der Patienten sowie eine Zuordnung zu den jeweiligen Diagnosegruppen findet sich im Anhang.

2.2. Gruppeneinteilung

Die Einteilung in Gruppen wurde in Anlehnung an den Katalog „International Classification of Disease, 10th Revision (ICD10)“ vorgenommen.

Dabei wurden zehn Gruppen gebildet, die die häufigsten pränatal diagnostizierbaren urologischen Fehlbildungen enthalten.

Gruppe	ICD 10 Kodierung
isolierte Hydronephrose inklusive Ureterabgangsstenose, die pränatal nicht als solche identifiziert wurde	Q 62.0, N 13.3, N 28.8 ²
Ureterabgangsstenose, die bereits pränatal identifiziert wurde	Q 62.1
primärer Megaureter	Q 62.2
unilaterale Nierenagenesie	Q 60.0
Beckenniere	Q 63.2
Doppelnieren	Q 61.4
Urethralklappen	Q 63.1
polyzystische Nierendegeneration	Q 61.3
multizystische Nierendysplasie	Q 64.2
Ovarialzyste	Q 50.1

Tabelle 2-1 - Gruppeneinteilung

² die Diagnose „Hydronephrose“ schließt den Symptomkomplex Pyelektasie, Nierenbeckenkelchsystemerweiterung und Hydronephrose mit ein, trotzdem gibt es laut ICD 10 drei unterschiedliche Kodierungen

Als pränatale Einschlusskriterien galten somit alle Fehlbildungen des urogenitalen Systems, die diesen Diagnosegruppen zugeordnet waren. Eingeschlossen wurden nur lebendgeborene Kinder.

2.3. Diagnostische Mittel

Zu den für diese Arbeit relevanten Untersuchungsmethoden im Rahmen der pränatalen Feindiagnostik gehören die Sonografie, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und die Fetalblutentnahme. Im Durchschnitt nahm das untersuchte Patientenkollektiv 2,7 und im Median 3 Untersuchungstermine an der Charité wahr. Jeder Termin beinhaltete eine Ultraschalluntersuchung sowie fakultativ weitere der oben aufgeführten Untersuchungen. Die verwendeten Geräte in diesem Zeitraum an der Frauenklinik der Charité Berlin waren HDI 500, GE Logiq 9, GE Voluson Expert sowie Toshiba Aplio.

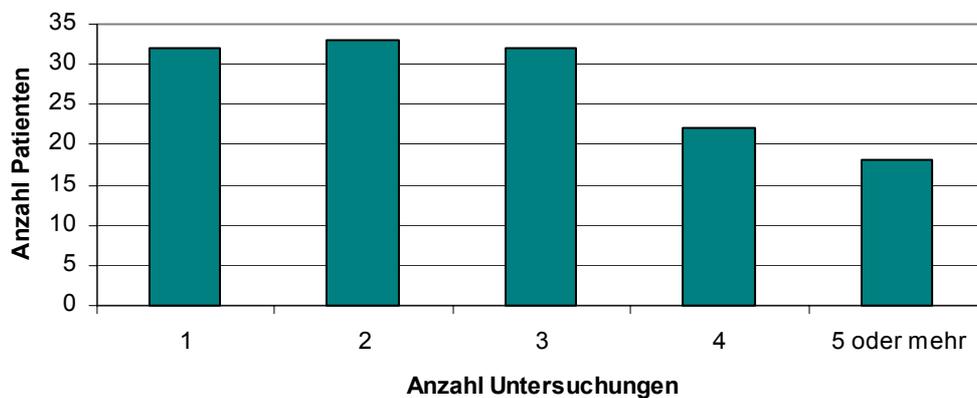


Abbildung 2-1 - Anzahl Untersuchungstermine in der Charité

Folgende Grafik stellt die Häufigkeiten invasiver pränataler Untersuchungsmethoden dar:

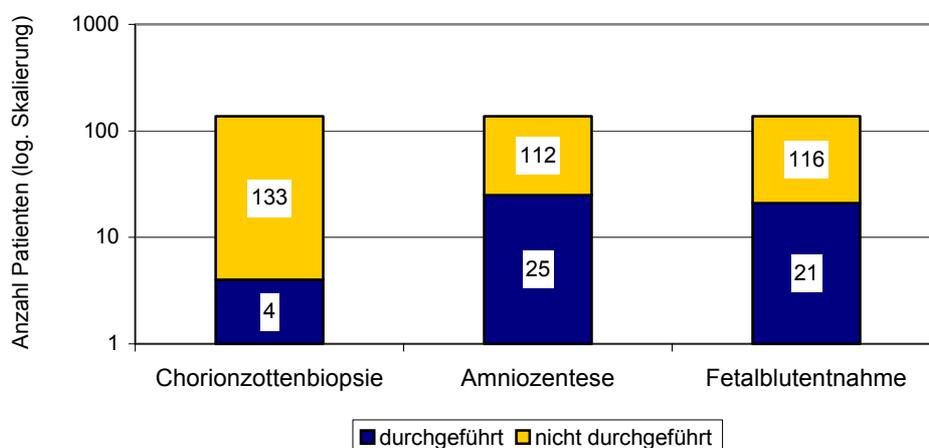


Abbildung 2-2 – Häufigkeit - invasive Untersuchungen

2.4. Datenerfassung

Die Datenverarbeitung erfolgte computergestützt mit Hilfe einer speziell erstellten Datenbank, wozu SPSS Version 12.0 benutzt wurde. Um eine exakte Erfassung zu gewährleisten, wurden die Diagnosen nach der International Classification of Disease, 10th Revision (ICD-10) verschlüsselt.

Außer den Hauptdiagnosen wurden u.a. folgende Parameter erfasst:

- Daten der Mutter (Alter, Gravida, Para)
- Daten des Kindes (Karyotyp, SSW der Geburt, Geburtsgewicht, biometrischen Daten (biparietaler Durchmesser (BPD), frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang (KU), Abdomenumfang (AU), Femurlänge (FL), Quotient aus BPD/FOD, BPD/FL, KU/AU), zusätzlich biometrische Merkmale der Fehlbildung)
- Diagnostische Maßnahmen (Sonografie, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutentnahme)
- weitere Angaben, wie Entbindungsmodus, pränatale therapeutische Maßnahmen, Anzahl Untersuchungen

Zur Auswertung der Daten wurden die Datenverarbeitungsprogramme SPSS Version 12.0 und Excel 2000 verwendet.

2.5. Statistische Auswertung

Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung des positiv prädiktiven Wertes (PPW) für einzelne Diagnosegruppen pränatal diagnostizierter Fehlbildungen im Verhältnis zu den postnatalen Befunden. Der positiv prädiktive Wert ist definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass bei positiv getesteten Patienten der Befund tatsächlich positiv ist und wird ermittelt als Quotient aus der Anzahl der richtig positiv diagnostizierten und der Gesamtzahl aller positiv getesteten Patienten.

Zusätzlich zum positiv prädiktiven Wert wird sein 95%-Konfidenzintervall angeführt, das mit Hilfe der Methode für binomiale Proportionen nach Wilson bestimmt wird. Das Konfidenzintervall gibt den Sicherheitsbereich an, in dem der positiv prädiktive Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% überdeckt wird und ist abhängig vom Stichprobenumfang. Aus einem schmalen Konfidenzintervall lässt sich eine hohe Präzision ableiten und umgekehrt.

Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen hinsichtlich Spezifität, Sensitivität und des negativ prädiktiven Wertes getroffen werden, da die vollständige Erfassung der falsch negativen Testergebnisse im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten war.

Die angewendeten statistischen Tests wurden ausgehend von der Fragestellung, dem Skalenniveau der Merkmalswerte, ihrer Verteilung bei intervallskalierten Merkmalen und der Anzahl der Stichproben ausgewählt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur unverbundene Stichproben betrachtet. Als statistisch signifikant gilt ein p-Wert von $<0,05$. Zum Vergleich ordinaler oder metrischer nicht normalverteilter Daten zweier unverbundener Stichproben eignete sich der U-Test nach Mann und Whitney. Bei sehr kleinen Stichproben wurde auf den exakten Test zurückgegriffen. Der Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Merkmalen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes bzw. Fishers Exaktem Test untersucht.

Als Normalverteilung wurde jeweils die Abweichung um zwei Standardabweichungen betrachtet. Ausnahmen bilden hiervon das Geburtsgewicht, das zwischen der 10. und 90. Perzentile als normal festgesetzt wurde. Die biometrischen Werte BPD, FOD, KU, AU, FL sowie die Quotienten BPD/FOD, BPD/FL, KU/AU wurden gerätebedingt zwischen der 5. und 95. Perzentile als normal angesehen. Die Verteilung des Geburtsmodus wurde, um eine Gegenüberstellung zu ermöglichen, mit 500 Geburten von Kindern ohne Fehlbildungen der Charité im Untersuchungszeitraum 2000-2003 verglichen. Eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW wurde als frühgeboren betrachtet, eine Übertragung ab der vollendeten 42. SSW.

Die statistische Auswertung erfolgte in freundlicher Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Charité Berlin.