

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

***Die pränatale invasive Diagnostik an einem tertiären Zentrum für
Pränatalmedizin***

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Andrea Böhringer
aus Kirchanschöring

Lübeck 2008

1. Berichtstatter:

PD Dr. med. Ute Germer

2. Berichtstatter:

Prof. Dr. med. Ute Thyen

Tag der mündlichen Prüfung:

13.11.2008

Zum Druck genehmigt Lübeck, den:

13.11.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen Eltern
Rosa und Josef Schmid
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
I. Einleitung.....	4
I.1 Mutterschaftsvorsorge	4
I.1.1 Mutterschaftsrichtlinien.....	4
I.1.2 DEGUM- Konzept.....	6
I.1.3 Internationaler Vergleich	6
I.2 Weiterführende Diagnostik.....	8
I.2.1 Indikationen	8
I.2.2 Nicht invasive weiterführende Diagnostik.....	9
I.2.2.1 Weiterführende Ultraschalldiagnostik	9
I.2.2.2 Nackentransparenzscreening	10
I.2.2.3 Die fetale Echokardiographie.....	11
I.2.3 Invasive weiterführende Diagnostik.....	13
I.2.3.1 Die Chorionzottenbiopsie (CVS)	13
I.2.3.2 Die Amniozentese (AC)	14
I.2.3.3 Die Fetalblutentnahme.....	14
I.3 Epidemiologie	15
I.3.1 Prävalenz von fetalen Chromosomenstörungen	15
I.3.2 Strukturelle Anomalien in Assoziation mit chromosomalen Aberrationen	16
II Material und Methoden	18
II.1 Patienten.....	18
II.2 Geräte.....	19
II.3 Methoden.....	19
II.3.1 Ultraschalluntersuchung im B-mode.....	19
II.3.2 Nackentransparenzmessung.....	19
II.3.3 Fetale Echokardiographie	20
II.3.4 Invasive Diagnostik	20
II.3.4.1 CVS	21
II.3.4.2 AC.....	21

II.4 Erhebung von Indikationen, Schwangerschaftsverläufen und Outcomevariablen.....	22
II.5 Fragestellung.....	22
II.6 Auswertung.....	23
II.6.1 Indikationen für eine invasive Diagnostik	23
II.6.2 Änderte sich der Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration	24
II.6.3 Wie war der Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. der Amniozentesen bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen.....	24
II.6.4 Wie war der Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC – und der CVS – Gruppe.....	25
II.6.5 Wie hoch war der Anteil der Mehrlinge in der AC – und CVS – Gruppe.....	25
II.6.6 Wie war die Abortrate nach Punktion	25
II.6.7 Wie war die Abortrate in der Kontrollgruppe.....	26
II.6.8 Zeitliche Veränderungen	27
II.7 Statistik	28
III. Ergebnisse	28
III.1 Kollektiv	28
III.2 Indikationen für die invasive Diagnostik 1997 – 2003	31
III.2.1 Unterteilung der Feten mit sonographischen Anomalien.....	32
III.3 Feten mit chromosomaler Aberration.....	34
III.3.1 Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration an der Gesamtzahl der Punktionen	34
III.3.2 Indikation zur invasiven Diagnostik bei Feten mit chromosomaler Anomalie	36
III.4 Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. Amniozentesen	39
III.5 Wie war der Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC - und CVS – Gruppe.....	40
III.5.1 Durchschnittliches mütterliches Alter zum Untersuchungs-zeitpunkt ..	40
III.5.2 Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren in der CVS – Gruppe	41
III.5.3 Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren in der AC – Gruppe.....	42
III.6 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der AC – und CVS – Gruppe ..	43
III.6.1 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der AC – Gruppe	43
III.6.2 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der CVS – Gruppe.....	44

III.7 Abortrate nach CVS und AC	44
III.7.1 Abortrate in der CVS – Gruppe	44
III.7.2 Abortrate in der AC – Gruppe.....	45
III.8 Abortrate in der Kontrollgruppe.....	46
III.8.1 Spontane Abortrate bei Einlingen.....	46
III.8.2 Abortrate bei Mehrlingen	47
III.8.2.1 Spontane Abortrate bei Zwillingen	47
III.8.2.2 Spontane Abortrate bei Drillingen	47
IV. Diskussion.....	48
IV.1 Indikationen für eine invasive Diagnostik.....	48
IV.2 Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration über den Untersuchungszeitraum.....	51
IV.3 Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. Amniozentesen.....	53
IV.4 Anteil der über 34-jährigen Patientinnen in der AC- und der CVS-Gruppe	54
IV.5 Anteil der Mehrlinge in der AC – und CVS – Gruppe	56
IV.6 Abortrate und deren Zeitpunkt nach Punktion bei Ein- und Mehrlingen	57
V. Zusammenfassung.....	60
VI. Literaturverzeichnis	61
VII. Anhang.....	74
VII.1 Statistik.....	74
VII.1.1 Lineare Regression.....	74
VII.1.2 Resampling - Verfahren	77
VII.1.2.1 Bootstrap - Verfahren.....	77
VII.1.2.2 Permutationstests.....	78
VIII. Danksagung	80
IX. Lebenslauf	81

I. Einleitung

Anlaß zu der vorliegenden Untersuchung war die gravierende epidemiologische Veränderung hinsichtlich des Lebensalters der schwangeren Frauen in der Bundesrepublik Deutschland. Innerhalb einer Dekade stieg das durchschnittliche Lebensalter der Schwangeren von 33,9 auf 35,1 Jahre (Bundesamt für Statistik). Der Anteil der Schwangeren über 35 Jahren stieg im selben Zeitraum von 11 auf 21%.

Aufgrund der mit dem maternalen Lebensalter steigenden Inzidenz fetaler Trisomien, gilt das Lebensalter über 35 Jahren als Indikation zur invasiven Diagnostik, die mit einem Abortrisiko behaftet ist.

Fachgesellschaften und Vereine wie die DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin), die DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) und die FMF (Fetal Medicine Foundation) Deutschland setzen sich für die Qualität der pränatalmedizinischen Versorgung ein, deren Erfolg bislang kaum belegt worden ist.

Ziel der vorliegenden Studie war es, am Beispiel der Gruppe der Schwangeren, die sich während einer Dekade an einem tertiären Zentrum für Pränatalmedizin einer invasiven Diagnostik unterzogen, einen möglichen Wandel in der Indikationsstellung, der Wahl der Methode als auch den Einfluss der qualifizierten, nicht invasiven Ultraschalldiagnostik zu untersuchen.

I.1 Mutterschaftsvorsorge

I.1.1 Mutterschaftsrichtlinien

Entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien, eingeführt 1980, existiert in Deutschland eine gesetzlich geregelte Schwangerenvorsorge, die die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten als vorrangiges Ziel hat. Neben der seriellen Kontrolle der Gestoseparameter und den

gynäkologischen Untersuchungen, sowie der Beratung der Schwangeren beinhaltet die Mutterschaftsvorsorge bestimmte serologische Untersuchungen und die ursprünglich duale sonographische Diagnostik. Am 1. April 1995 wurden mit der Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien drei Ultraschalluntersuchungen in die Mutterschaftsvorsorge aufgenommen und die Mindestanforderungen neu definiert, um auffällige Befunde früher und gezielter zu erkennen und gegebenenfalls noch weitere diagnostische Maßnahmen in die Wege leiten zu können.

Im 1. Screening (9. – 13. SSW) ist [nach Abschnitt A. Nr. 5 der Mutterschaftsrichtlinien Anlage 1a] der Sitz der Schwangerschaft, die Darstellung des Embryos, die Diagnose der kindlichen Herzaktion, der Nachweis von Mehrlingen und die sonographische Bestimmung des Gestationsalters untersuchungsrelevant.

Beim 2. Screening (19. – 22. SSW) liegt der Schwerpunkt der Untersuchung auf der Beurteilung der fetalen Entwicklung und dem Erkennen von Hinweiszeichen für fetale Anomalien. Neben der Beurteilung von Fruchtwassermenge, Plazentalokalisation, fetaler Entwicklung, Strukturen und Bewegungen sind einige biometrische Maße von Bedeutung. Durch das günstige Größen-/Übersichtlichkeitsverhältnis bietet die 2. Screening – Untersuchung die günstigsten Bedingungen und führt damit zu den höchsten Entdeckungsraten fetaler Anomalien [Strauss a, Hepp H, 2001].

Im Rahmen des 3. Screenings (29. – 32. SSW) ist bei entsprechendem Verdacht, wie im 2. Screening, die Beurteilung von Hinweiszeichen für fetale Anomalien, die Kontrolle der biometrischen Parameter sowie die Beurteilung des Wachstums und der fetalen Proportionen von Bedeutung. Von vorrangiger Bedeutung des Ultraschallscreenings in der Mitte des letzten Schwangerschaftstrimenons, ist die Aufdeckung einer möglichen Wachstumsretardierung.

Die exakte Bilddokumentation der Biometrie und gegebenenfalls kontrollbedürftiger Befunde ist unter anderem aus forensischen Gründen von grundlegender Bedeutung.

Ergibt sich aus diesen Screening – Untersuchungen die Notwendigkeit einer weiterführenden sonographischen Diagnostik, die bei bekannter oder vermuteter fetaler Anomalie oder mütterlichen Vorerkrankungen indiziert ist, ist diese ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge und wird meist durch einen speziellen Pränatalmediziner der DEGUM – Stufe II bis III durchgeführt.

I.1.2 DEGUM- Konzept

Die DEGUM (deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) wurde 1978 mit dem Ziel einer Qualitätsverbesserung der Ultraschalldiagnostik gegründet. Sie stellt ein Forum für den wissenschaftlichen und praktischen Erfahrungsaustausch auf dem Gebiet der medizinischen Ultraschallanwendungen dar.

Die DEGUM ist in Sektionen gegliedert, die den medizinischen Fachgebieten entsprechen. Die Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe führte bereits 1982 das dreistufige Ausbildungskonzept ein, das Vorbild für die anderen DEGUM – Sektionen wurde.

Meist führen Frauenärzte der DEGUM – Stufe I (vorwiegend niedergelassene Frauenärzte) die in den Mutterschaftsrichtlinien geregelten Basisuntersuchungen durch. In entsprechend ausgerichteten Pränatalzentren, in denen Ärzte der Stufen II-III tätig sind, werden auffällige Befunde, die auf eine fetale Erkrankung und/oder eine Entwicklungsstörung hinweisen, durch qualifizierte Ultraschallspezialisten bestätigt oder dementiert. Ergeben sich Hinweise für chromosomale Aberrationen oder Stoffwechselstörungen, ist für den definitiven Nachweis eine invasive Diagnostik notwendig, die ebenfalls in einem Pränatalzentrum durchgeführt werden kann [Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, 2004]. Die deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin hat für ihre Stufen Einschlusskriterien, Qualitätsanforderungen und Mindestanforderungen im Sinne von Leitlinien definiert, die die Aufnahme von Ärzten in höhere DEGUM-Stufen und den Umfang entsprechender Spezialuntersuchungen regeln.

I.1.3 Internationaler Vergleich

Ultraschallscreening bei Schwangeren wurde 20 Jahre nach der ersten pränatalen Demonstration einer fetalen Malformationen mit Hilfe des Ultraschalls in die geburtshilfliche Praxis eingeführt und daraufhin konsequent verbessert und systematisiert [Hobbins et al., 1979].

Man konzentrierte sich erst auf Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und des Urogenitaltraktes und detaillierte die Suche nach bestimmten Fehlbildungen

mit der sich verbessernden Technik bis hin zu den heute standardisierten, in den Mutterschaftsrichtlinien gesetzlich geregelten Screening – Untersuchungen und der erweiterten Ultraschalldiagnostik bei Indikation.

Dieses gut etablierte System mit Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland ist in Europa nahezu einzigartig und dementsprechend umstritten. Schon Ende der 70er Jahre und Anfang der 80er entstanden die ersten Studien in England, die die Sensitivität des Ultraschallscreenings untersuchten [Campbell and Pearce, 1983; Sabbagha et al., 1985] und außerordentlich gute Ergebnisse für die Entdeckung fetaler Anomalien erzielten (82 – 96%). Etwa zur gleichen Zeit wurden Studien aus anderen europäischen Ländern und den USA veröffentlicht, die eine wesentlich niedrigere durchschnittliche Sensitivität aufwiesen (27,5%) [Kullendorf et al., 1984; Stoll et al. 1992]. Diese kontroversen Ergebnisse setzen sich bis in die heutige Zeit fort und führen immer wieder zu Diskussionen über die Kosten/Nutzen – Relation des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine einmalige Ultraschalluntersuchung im 2. Trimenon zwar die günstigste Variante darstellt, aber nicht die effektivste, das heißt die Sensitivität hinsichtlich der Entdeckung fetaler Anomalien zum Teil mit nur 35% angegeben wird [Crane et al., 1994; Roberts et al., 2002]. Andererseits findet man bei einer gezielten Fehlbildungultraschalluntersuchung im ersten Trimenon eine Spannweite in der Sensitivität von 14 – 96% [Levi S., 2002].

Durch diese unterschiedlichen Studienergebnisse stellt sich die Frage, ob das Outcome, d.h. die Reduktion der perinatalen Sterblichkeit, durch Screening-Ultraschalluntersuchungen in der Weise, wie sie in Deutschland gesetzlich geregelt sind, überhaupt verbessert wird und inwiefern man von pränatalmedizinisch erkennbaren fetalen Anomalien auf chromosomale Aberrationen schließen kann.

Alle Screeningstudien für fetale Anomalien bestätigen, dass ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sensitivität zwischen Ultraschalluntersuchungen in einem spezialisierten Pränatalzentrum und Screeninguntersuchungen im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge festzustellen ist, die Entdeckungsraten demzufolge mit der Erfahrung des Untersuchers und der Gerätetechnik eng korrelieren. Dies wiederum spricht für das 3-Stufen-Konzept der DEGUM.

I.2 Weiterführende Diagnostik

I.2.1 Indikationen

Entsprechend den geltenden Mutterschaftsrichtlinien ist die weiterführende sonographische Diagnostik zum Ausschluss von Hinweiszeichen für chromosomale Aberrationen eine Alternative zur invasiven Diagnostik.

Darüber hinaus sind die Indikationen zu einer weiterführenden Diagnostik breit gestreut und umfassen sonographisch im Routinescreening nachgewiesene fetale Auffälligkeiten, diverse mütterliche Erkrankungen, die mit einem erhöhten fetalen Erkrankungsrisiko einhergehen und anamnestische Risikofaktoren. Dazu gehören zum Beispiel Stoffwechselstörungen (u.a. Diabetes mellitus, Kollagenosen), mütterliche Infektionen, angeborene Fehlbildungen bei Verwandten oder genetisch bedingte Erkrankungen und die Exposition potentiell teratogener Noxen, wie Medikamente (z.B. Antiepileptika), Drogen, Röntgenexposition oder eine Sterilitätsbehandlung mit intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Die Indikation zur weiterführenden Ultraschalluntersuchung wird in den Mutterschaftsrichtlinien in der Anlage 1c zu Abschnitt B. Nr. 4 definiert. Daraus leiten sich praxisrelevant folgende Indikationsstellungen ab:

- Auffälligkeiten im Rahmen der I. und II. Screeninguntersuchung
- Differenzierung/Prognoseeinschätzung fetaler Anomalien inkl. Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik
- gezielter Ausschluss, bzw. Nachweis einer fetalen Anomalie/Störung bei anamnestischem, maternalem und fetalem Risiko
- psychische Belastung, Durchführung spezieller invasiver Eingriffe
- als Alternative zur invasiven Diagnostik

I.2.2 Nicht invasive weiterführende Diagnostik

I.2.2.1 Weiterführende Ultraschalldiagnostik

Die weiterführende differentialdiagnostische Ultraschalluntersuchung beinhaltet den Ausschluss, bzw. Nachweis sonographisch erkennbarer Auffälligkeiten, die auf eine fetale Erkrankung und/oder eine Entwicklungsstörung hinweisen und wird überwiegend in der 18. – 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Der Nachweis intrauteriner Auffälligkeiten hängt entscheidend vom Gestationsalter, von den Untersuchungsbedingungen (Beschaffenheit der mütterlichen Bauchdecke, Fruchtwasserverhältnisse, Lage des Feten), der apparativen Ausstattung und vor allem von der Erfahrung und Qualifikation des Untersuchers ab. Ergeben sich Hinweise für chromosomale Aberrationen oder Stoffwechselstörungen, ist für deren Nachweis eine invasive Diagnostik nötig.

Die Mindestanforderungen für die Basissonographie sind in den Mutterschaftsrichtlinien definiert. Die entsprechenden Kriterien für die weiterführende Ultraschalldiagnostik sind vom Gremium der Degum – Stufe III im Sinne von Leitlinien definiert worden [Ultraschall in Medizin 2002].

Die Mindestanforderung der weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung beinhaltet mehrere biometrische Parameter, die Beurteilung fetaler Organe (Zentralnervensystem, Urogenital- und Gastrointestinaltrakt) und Extremitäten sowie die Beurteilung der Fruchtwassermenge, der Nabelschnur und der Plazenta.

In Abhängigkeit vom konkreten Problem sollte eine fachkompetente Beratung angeboten und die Möglichkeit einer zusätzlichen, invasiven Diagnostik erläutert werden. [Merz, 2001]

Im Rahmen der weiterführenden Ultraschalldiagnostik werden sowohl die fetalen Organe hinsichtlich Strukturanomalien als auch so genannte Marker für chromosomale Anomalien untersucht. Letztere bezeichnen zum Beispiel passager auftretende Auffälligkeiten, die bei Feten mit chromosomalen Anomalien häufiger anzutreffen sind als bei gesunden Feten, bei denen sie in Abhängigkeit vom Gestationsalter in unterschiedlicher Frequenz nachweisbar sind und per se keine Einschränkung der Organfunktion verursachen. Diese sonographischen Marker für

chromosomale Anomalien sind zum Beispiel Hydronephrose, hyperreflektiver Papillarmuskel und eine Vergrößerung der Nackentransparenz.

Wurden im Rahmen der weiterführenden Ultraschalldiagnostik strukturelle Anomalien oder so genannte Marker gefunden, steigt die Wahrscheinlichkeit einer chromosomalen Aberration beim Feten mit der Anzahl der Auffälligkeiten. Andererseits treten bestimmte strukturelle Anomalien, wie Omphalozelen, obstruktive Uropathien (z.B. Hydronephrose, Megazystis), spezifische Herzfehler, wie AV-Kanal-Defekte, Ventrikelseptumdefekt, Fallot'sche Tetralogie, komplexe Vitien und die Holoprosencephalie häufiger bei chromosomalen Anomalien auf, als andere, wie Gastroschisis, Zystennieren, Spina bifida, Pulmonalstenose, Trikuspidalatresie [DeVore 2001, Benacerraf 1996].

Somit kann der Nachweis fetaler Auffälligkeiten als Indikation zur invasiven Diagnostik gelten, dagegen sinkt durch den sonographischen Ausschluss von fetalen Auffälligkeiten das individuelle Risiko der Schwangeren für eine fetale Chromosomenstörung. Insbesondere in der Altersgruppe zwischen 34 und 37 Jahren sinkt das Risiko für eine Trisomie 21 beim Feten unter das 0,5%ige Abortrisiko der Amniozentese bei Fehlen sonographischer Auffälligkeiten.

I.2.2.2 Nackentransparenzscreening

Mitte der 80er Jahre [Benacerraf et al. 1985] wurde eine Verdickung der fetalen Nackenfalte als sonographischer Marker für das Down Syndrom im 2. Trimester beschrieben. Seit Anfang der 90er Jahre gilt die Assoziation einer verdickten nuchal translucency (Nackentransparenz, NT) zwischen der 10. – 14. SSW mit fetalen Aneuploidien, insbesondere autosomalen Trisomien, durch Screeningstudien [Nicolaidis et al. 1992, Nicolaidis et al. 1994, Taipale et al. 1997, Pajkert et al. 1998] als gesichert. Spätere Studienergebnisse wiesen auf eine fehlende Assoziation der Nackenfalte im 2. Trimenon mit der im ersten Trimenon beobachteten NT hin [Salomon et al. 2001].

Da die fetale NT ein vom mütterlichen Alter unabhängiger Faktor ist [Snijders et al. 1994], werden beide Parameter in der individuellen Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer fetalen Trisomie kombiniert [Pandya et al. 1995b, Snijders et al.

1996]. Das NT – Screening in Kombination mit dem mütterlichen Alter ist die am besten dokumentierte Methode für die pränatale Entdeckung von Feten mit Morbus Down [Germer et al. 1998].

In einer Metaanalyse von Screeningmethoden wurde jedoch ein positiver Vorhersagewert für Aneuploidien aufgrund einer vergrößerten NT in Risikokollektiven mit 30 % berechnet, während dieser in unselektiven oder Kollektiven mit niedrigem Risiko lediglich bei 10 % lag [Stewart und Malone 1999]. Infolgedessen soll durch die Implementierung zusätzlicher biochemischer [Wald et al. 1999], biometrischer [Cicero et al. 2001, Cuckle 2001] oder hämodynamischer Parameter [Antolin et al. 2001] der positive Vorhersagewert dieser Screeningmethode gesteigert werden.

I.2.2.3 Die fetale Echokardiographie

Die Farbdoppler – Echokardiographie ist eine detaillierte sonographische Untersuchung des fetalen Herzens zur Beurteilung struktureller sowie funktioneller Anomalien. Sie wird optimalerweise zwischen der 20. und 23. Schwangerschaftswoche durchgeführt, kann aber bei bestimmten Fragestellungen auch schon ab der 12. Schwangerschaftswoche erfolgen, ab welcher schwerwiegende strukturelle und funktionelle Veränderungen, wie Klappeninsuffizienzen [Huggon IC et al., 2003], des fetalen Herzens bereits zuverlässig erfasst werden können, wobei bis zur 13. SSW das transvaginale Vorgehen dem abdominellen überlegen ist [Gembruch et al. 2000].

Die funktionelle Beurteilung des fetalen Herzens beinhaltet eine Beurteilung der atrioventrikulären Flussverhältnisse, sowie die in den großen Gefäßen und den abgehenden bzw. einmündenden Hals – und Lungengefäßen.

Jenseits der 12. SSW gelingt den meisten qualifizierten Untersuchern in mehr als 70 – 90 % abhängig von Untersuchungsdauer und Ultraschallfrequenz der Sonde die sonographische Darstellung des Vierkammerblickes und der größeren Gefäße [Smrczek et al. 2000]. Der zusätzliche Einsatz der farbkodierten Dopplersonographie ermöglicht dann die rasche Identifikation von Aorta und Truncus pulmonalis mit Darstellung der regelrechten Kreuzung [Whitlow, 1998].

Die Entdeckungsrate fetaler Herzfehler ist dabei abhängig vom Gestationsalter und von der spezifischen Kreislaufsituation des Feten, dessen physiologische Shunts über das Foramen ovale und den Ductus arteriosus die Erkennung geringer Stenosen im Ausflusstrakt oder kleinerer Septumdefekte erschweren. Insgesamt sind ca. 85 % aller Vitien in Abhängigkeit vom Typ der gesuchten Herzfehler pränatal zu entdecken [Yagel et al. 1997].

Studien belegen dabei, dass qualifizierte Untersucher mit hochauflösenden Ultraschallsonden den überwiegenden Teil aller Vitien in einem frühen Gestationsalter zuverlässig erfassen [Ghi et al. 2001, 2003].

I.2.2.3.1 Indikationen zur fetalen Echokardiographie

Zu den klassischen Indikationen zur Durchführung einer fetalen Echokardiographie gehört das Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers bei Verwandten ersten Grades. Andere Risikofaktoren sind metabolische Stoffwechselstörungen der Schwangeren (Diabetes mellitus, Phenylketonurie) Exposition gegenüber Teratogenen, wie Lithium, Isoretinoid oder eine intrauterine Infektion (Röteln, Varizellen). Jedoch ist nur in 10 % der Fälle eine der o. g. Ursachen des kongenitalen Herzfehlers nachweisbar, so dass 90 % aller Kinder mit kongenitalen Herzfehlern ohne anamnestisches Risiko geboren werden [Devine et al., 2000].

Bei Feten mit sonographischem Nachweis einer vergrößerten NT von mehr als 3,4 mm in der Frühschwangerschaft wurde eine Prävalenz von 35 schweren Herzfehlern auf 1000 Feten mit normalem Karyotyp beobachtet [Atzei et al. 2005]. In epidemiologischen Studien konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die Prävalenz von kardialen Vitien mit der Größe der NT steigt [Hyett et al. 1997b, Souka 2001, Atzei 2005]. Als klinische Konsequenz dieser Assoziation von Vitien und vergrößerter NT wird bei den betroffenen Feten mit normalem Karyotyp die Durchführung einer fetalen Echokardiographie zum Ausschluss eines kongenitalen Vitiums vorgeschlagen [Zosmer et al. 1999].

Einen besonderen Stellenwert in der Pränatalmedizin repräsentieren Chromosomenaberrationen, die bei den betroffenen Neugeborenen in 30 – 100%

mit einem Herzfehler einhergehen. Infolge der hohen intrauterinen Letalität des Feten mit chromosomalen Anomalien ist die Prävalenz von Feten mit diesen Erkrankungen in der Frühschwangerschaft noch deutlich höher als im 2. Trimenon. Spezifische Chromosomenstörungen zeigen darüber hinaus eine Assoziation mit einem bestimmten Typ Herzfehler [Chaoui et al. 1999], so dass das Spektrum der in der Fetalperiode beobachteten Herzfehler sich im Laufe der Schwangerschaft ändert [Chaoui et al., 1997].

I.2.3 Invasive weiterführende Diagnostik

I.2.3.1 Die Chorionzottenbiopsie (CVS)

Bei der Chorionzottenbiopsie gewinnt man durch Aspiration Chorionzotten aus Chorion frondosum, bzw. Plazenta. Dies geschieht vorzugsweise zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche entweder durch transzervikale Kathetertechnik, oder eine transabdominale Punktion unter Ultraschallkontrolle. Die Untersuchung des fetalen Karyotyps aus der sich entwickelnden Plazenta ist möglich, da Fetus und Plazenta einer gemeinsamen Ursprungszelle entstammen. Die Gefahr, extraembryonale Zellen, bzw. Mosaikzellen zu kultivieren und somit ein verfälschtes Ergebnis zu erhalten ist aber gegeben. Es erfolgt eine Direktpräparation aus spontan im Gewebe vorhandenen Metaphasen der Zellteilung, was zu einem ersten Ergebnis innerhalb von 24 Stunden führt. Nach etwa 10-20 Tagen erlaubt die Zellkultivierung eine abschließende Beurteilung, wobei das endgültige Ergebnis meist mit dem Ergebnis aus dem Direktpräparat übereinstimmt und in seiner Zuverlässigkeit in etwa vergleichbar ist mit dem Ergebnis der Amniozentese. Die Vorteile der Chorionzottenbiopsie sind zum einen das rasche Ergebnis innerhalb der ersten 24 Stunden, zum anderen das frühe Gestationsalter bei Punktion.

Das Risiko eine Fehlgeburt infolge einer CVS zu erleiden liegt um 0,5-1% erhöht gegenüber dem allgemeinen Abortrisiko [Duale Reihe Gynäkologie].

I.2.3.2 Die Amniozentese (AC)

Die Amniozentese ist eine Entnahme von Fruchtwasser durch transabdominale Punktion der Amnionhöhle unter sonographischer Kontrolle. Der Untersuchungszeitraum liegt meist um die 14. – 16. Schwangerschaftswoche, wobei die Karyotypisierung aus Amnion- und Superficialzellen des Fetus die häufigste Indikation darstellt. Die Befunderstellung dauert hierbei zwischen 12 und 21 Tagen, da die gewonnenen Zellen erst kultiviert werden müssen. Es kann aber bereits innerhalb eines Tages durch eine so genannte Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH – Untersuchung) eine numerische Abweichung der Chromosomen 13, 18, 21 sowie der Geschlechtschromosomen abgeklärt werden. Üblicherweise erfolgt auch die Bestimmung von Alpha- Fetoproteins (AFP) und bei erhöhtem AFP auch von Acetylcholinesterase im Fruchtwasser als Hinweis auf Dysrhaplien.

Weitere Indikationen für eine Amniozentese zu späteren Zeitpunkten sind die Bestimmung des Bilirubingehaltes aus dem Fruchtwasser bei Hämolyse infolge Blutgruppenunverträglichkeit und die Bestimmung des Lysin/Sphingomyelin – Quotienten zur Untersuchung der fetalen Lungenreife [Stauber M et al., 2001].

Das Fehlgeburtsrisiko liegt bei der Amniozentese um etwa 0,3-0,7% über dem allgemeinen Risiko [Duale Reihe Gynäkologie].

I.2.3.3 Die Fetalblutentnahme

Nach sonographisch geführter Punktion der V. umbilicalis (Chordozentese) oder des fetalen Herzens (Kardiozentese) kann durch Aspiration Fetalblut gewonnen werden. Die häufigste Indikation ist hierfür ebenfalls die Karyotypisierung aus fetalen Lymphozyten jenseits der 20. Schwangerschaftswoche. Das Ergebnis liegt meist nach sieben Tagen vor. Weitere Indikationen zur Fetalblutentnahme sind außerdem die Bestimmung fetaler Antikörper oder der Erregernachweis bei Infektionen in der Schwangerschaft, die hämatologische Untersuchung bei fetaler Anämie sowie die Blutgasanalyse bei schwerer fetaler Wachstumsretardierung.

Der Zugang zum fetalen Kreislauf ermöglicht außerdem die direkte Applikation von Medikamenten, bzw. eine intrauterine Erythrozytentransfusion [Stauber M et al. 2001].

Das Risiko für eine Fehl- oder Frühgeburt liegt hierbei unterhalb der 20. Schwangerschaftswoche bei über 1%, oberhalb der 20. Schwangerschaftswoche unter 1% [Duale Reihe Gynäkologie].

I.3 Epidemiologie

I.3.1 Prävalenz von fetalen Chromosomenstörungen

Epidemiologische Studien belegen, dass die Anzahl werdender Mütter, die älter als 34 Jahre sind, stetig ansteigt, während der Anteil der Schwangeren unter 25 Jahren abnimmt (siehe Abb. 3.1).

Die Inzidenz chromosomaler Trisomien steigt mit zunehmendem Alter der Mutter an. Dabei steigt das Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom, Trisomie 13 oder Trisomie 18 zu bekommen, mit zunehmendem Alter der Mutter sogar exponentiell an [Snijders et al. 1995]. Dagegen ist die Prävalenz von Monosomie X und Triploidie nicht vom maternalen Alter abhängig.

Die Prävalenz chromosomaler Störungen sinkt mit zunehmendem Gestationsalter wegen der intrauterinen Letalität von Feten mit chromosomalen Aberrationen. So sinkt zum Beispiel das Risiko einer 40 – jährigen Schwangeren, ein Kind mit Trisomie 21 zu gebären von 1/51 in der 10. SSW auf 1/97 in der 40. SSW, bei einem Feten mit Trisomie 18 sinkt die Prävalenz von 1/126 auf 1/1139 und bei Trisomie 13 von 1/401 auf 1/2683 [Snijders et al. 1995].

Die intrauterine Letalitätsrate von Feten mit Down – Syndrom zwischen der 12. und 40. SSW beträgt 30%, zwischen der 16. und 40. SSW 20% [Nicolaidis, 2003]. Neben dem mütterlichen Alter ist ein weiterer Risikofaktor, ein Kind mit Trisomie zu bekommen, eine vorausgegangene Schwangerschaft oder Geburt eines Kindes mit Trisomie. So ist das Wiederholungsrisiko, ein Kind mit Trisomie 21 zu bekommen, nach einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder Geburt eines

Kindes mit Down – Syndrom, 0,75% höher als das durchschnittliche Risiko in Abhängigkeit vom mütterlichem Alter und Gestationsalter [Nicolaides, 2003].

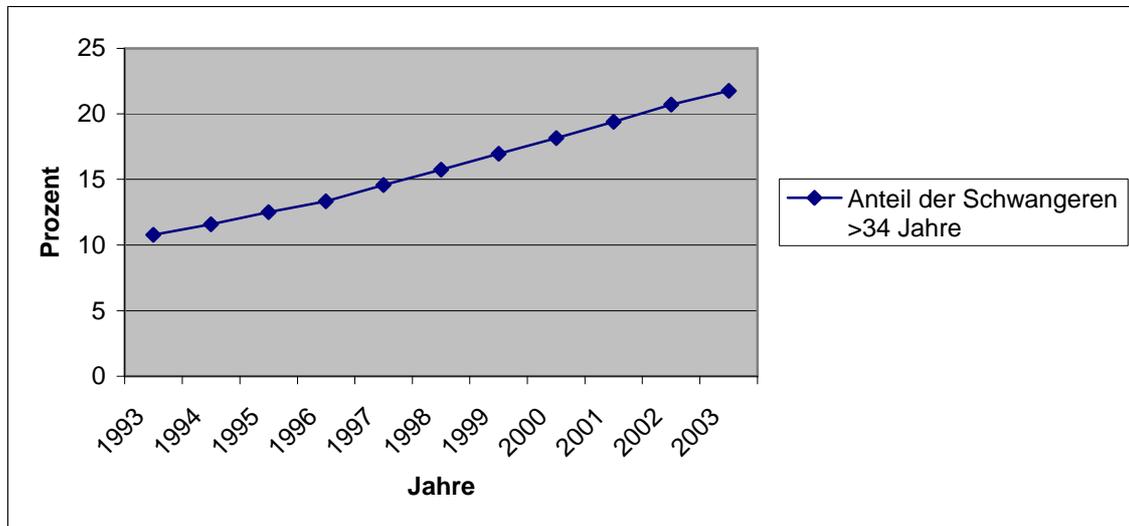


Abb. 3.1: Daten des statistischen Bundesamtes Deutschland: Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren an der Gesamtzahl der Geburten

I.3.2 Strukturelle Anomalien in Assoziation mit chromosomalen Aberrationen

Aufgrund empirischer Daten können strukturelle Anomalien, die häufig mit chromosomalen Aberrationen vergesellschaftet sind, von solchen unterschieden werden, die selten mit Chromosomenstörungen einhergehen. Zu letzteren gehören z.B. Gastroschisis, Zystennieren, die ZNS – Fehlbildung Spina bifida und spezifische Herzfehler, wie Pulmonalstenose und Trikuspidalatresie, die nahezu nie mit chromosomalen Anomalien vergesellschaftet sind. Demgegenüber stehen Omphalozelen, obstruktive Uropathien (z.B. Hydronephrose, Megazystis), andere Herzfehler, wie AV – Kanal – Defekte, Ventrikelseptumdefekt, Fallot´sche Tetralogie, komplexe Vitien, und die Holoprosencephalie, die gehäuft mit Trisomien assoziiert sind. Darüber hinaus steigt die Rate chromosomaler Aberrationen mit der Anzahl der fetalen Fehlbildungen.

Neben den strukturellen Anomalien wurden in empirischen Studien sogenannte Marker oder Softmarker für bestimmte chromosomale Aberrationen beobachtet. Dazu gehören sonographisch nachweisbare Veränderungen an verschiedenen Organen, die bei einem kleinen Teil gesunder Feten nachweisbar sind, und bei einem größeren Anteil Feten mit chromosomalen Störungen, insbesondere der Trisomie 21. Diese Marker haben bei gesunden Feten im Allgemeinen keinen Krankheitswert und gehen nicht mit einer Funktionseinschränkung des Organs einher. Zu den sonographischen Markern für Trisomie 21 gehören z. B. hyperreflektorischer Papillarmuskel, flaches Profil, beidseitige Hydronephrose, Brachycephalie, verdickte Nackenfalte [Nicolaidis, 2004].

Im ersten Trimenon sind die sonographische fetale Nackentransparenzmessung sowie biochemische Parameter, wie die Bestimmung des β -hCG (= humanes Choriongonadotropin) oder PAPP-A (= pregnancy – associated plasma protein-A) im mütterlichem Serum, bereits etablierte Screeningverfahren zur Erkennung chromosomaler Aberrationen. So konnte die Entdeckungsrate für Trisomien in der 11. – 13. SSW durch die Kombination dieser Marker auf über 90% gesteigert werden [Nicolaidis, 2003].

Andere sonographische Marker im 1. Trimenon für Trisomien, wie das Fehlen des fetalen Nasenbeines [Cicero et al., 2001] oder das Fehlen des Vorwärtsflusses während der atrialen Kontraktion im Ductus venosus stellen höhere Ansprüche an den Untersucher und sind deswegen in der Screeningsituation im 1. Trimenon nicht einsetzbar [Germer et al., 2001].

Während im ersten Trimenon die vergrößerte Nackentransparenz mit Trisomie 13, 18 oder 21 assoziiert ist, weisen Feten mit bestimmten chromosomalen Aberrationen im zweiten Trimenon spezifische, sonographisch nachweisbare strukturelle Anomalien oder Marker auf. So ist zum Beispiel die Trisomie 21 besonders häufig mit Brachycephalie, Ventrikulomegalie, Nackenödem, Herzfehlern (v.a. atrioventrikuläre Septumdefekte), Duodenalatresie, vermehrter Echogenität des Darms, beidseitiger Hydronephrose, relativer Verkürzung von Femur und häufiger Humerus sowie Klinodactylie assoziiert. Das chromosomale Aberrationsrisiko potenziert sich mit zunehmender Anzahl sonographisch erkennbarer struktureller Anomalien deutlich [Nicolaidis, 2003].

Es wurde gezeigt, dass sonographisch erkennbare strukturelle Anomalien und/oder Marker bei 81% der Feten mit chromosomalen Anomalien im Rahmen der

differenzierten diagnostischen Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden können [De Vore, 2001].

II Material und Methoden

II.1 Patienten

Über einen Zeitraum von 10 Jahren (1993 – 2003) wurden die Daten von Feten, die im Bereich für Pränatale Medizin an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Lübeck untersucht wurden, prospektiv in einer computergestützten Datenbank (Firma Viewpoint Bildverarbeitung GmbH, Weßling) gesammelt. Die Daten, die zwischen 1993 und 1996 erhoben wurden, wurden retrospektiv in die Datenbank eingegeben.

Die Patientinnen wurden aufgrund anamnestischer Risikofaktoren oder bei Verdacht auf das Vorliegen einer fetalen Fehlbildung durch niedergelassene Frauenärzte in den Bereich überwiesen, so dass es sich bei den untersuchten Feten um ein Risikokollektiv für fetale Anomalien handelt. Einschlusskriterien waren die Durchführung einer detaillierten B – Bild Diagnostik, inklusive fetaler Echokardiographie und einer invasiven diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme (z.B. Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Fetalblutentnahme, Fruchtwasserdrainage, Fruchtwasserauffüllung, intrauterine Bluttransfusion), sowie die Erhebung der Indikationsstellung und Outcome Variablen.

Insgesamt wurden die Daten von 7496 zwischen Januar 1993 und Dezember 2003 konsekutiv erfassten Feten analysiert, von denen sich alle, nach detaillierter Information über die Ultraschallbefunde und ausführlicher Aufklärung über die Risiken und Konsequenzen, einer invasiven Diagnostik unterzogen. Zuvor wurden die Schwangeren auf der Basis der Ultraschallbefunde über das Ergebnis einer individuellen Risikokalkulation hinsichtlich einer fetalen Chromosomenstörung eingehend beraten. In der Hälfte der Fälle nahmen die Patienten eine zusätzliche humangenetische Beratung durch das örtliche Institut für Humangenetik in Anspruch.

II.2 Geräte

Sämtliche im B – mode und Doppler – mode durchgeführten Ultraschalluntersuchungen wurden mit modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten durchgeführt: HDI 5000 des Herstellers Advanced Technology Laboratories, Solingen unter Verwendung eines Multi-Hertz-Transducers mit 4 – 7 MHz (B – mode) und 4 MHz (Doppler – mode) oder einer Vaginalsonde mit 4 – 8 MHz (B – mode) und 5 MHz im Doppler – mode. Alternativ wurde das XP 128 ob von der Firma Acuson Corporation, Mountain View, Kalifornien, USA mit einer abdominalen Sonde mit 5 MHz (B – mode) und 3,5 MHz (Doppler – mode) eingesetzt.

II.3 Methoden

II.3.1 Ultraschalluntersuchung im B-mode

Alle Untersuchungen erfolgten durch qualifizierte Untersucher mit DEGUM – II – oder III – Stufe. Bei allen in die Studienpopulation eingeschlossenen Feten erfolgte prospektiv neben der Erfassung der SSL und der NT vor der 14. SSW eine weiterführende differentialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in Anlehnung an die geltenden Standards der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin [Degum – Mitteilungen 2001, Degum – Mitteilungen 2004].

Bei den Mehrlingsgraviditäten wurde die Chorionizität durch die An – oder Abwesenheit des Lambda – Zeichens bestimmt [Sepulveda et al. 1996].

II.3.2 Nackentransparenzmessung

Als Nackentransparenz wurde die maximale Dicke der subkutan gelegenen echofreien Flüssigkeitsansammlung zwischen der Haut und dem direkt über der

Wirbelsäule liegendem Gewebe im Saggitalschnitt entsprechend der Leitlinien der Fetal Medicine Foundation [Snijders et al.1996] gemessen. Alle Untersucher sind durch die Foundation lizenziert und beteiligen sich an deren jährlicher Qualitätskontrolle.

Die Risikokalkulation für das Vorliegen einer fetalen Trisomie erfolgte ab 1997 mittels des computergestützten Kalkulationsprogramms der Fetal Medicine Foundation unter Verwendung der für die NT – Messung veröffentlichten Referenzbereiche [Snijders et al. 1998].

II.3.3 Fetale Echokardiographie

Die fetale Echokardiographie wurde in der zweidimensionalen B-Bild Sonographie entsprechend dem segmentalen Vorgehen mit Darstellung des viszeralen Situs (Position von Magen und Herz) begonnen und durch den Einsatz des Farbdopplers ergänzt. Im Vierkammerblick wurde die atrioventrikuläre Konnektion geprüft und durch das Aufsuchen der Ausflusstrakte die Kreuzung von Aorta und Truncus pulmonalis verifiziert [Chaoui, 1999].

Die venoatrialen Verbindungen, insbesondere der Lungenvenen wurden in der Regel erst ab der 17. Schwangerschaftswoche dargestellt und bei den jüngeren Schwangerschaften nicht generell untersucht.

II.3.4 Invasive Diagnostik

Im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung wurden die Patientinnen über die Ergebnisse der weiterführenden Ultraschalldiagnostik und der Risikokalkulation für chromosomale Aberrationen aufgeklärt. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich für eine invasive Diagnostik entschieden. In Abhängigkeit vom Gestationsalter erfolgte in der 11. – 14. SSW eine Chorionzottenbiopsie, in der 14. – 19. SSW eine Amniozentese oder eine Fetalblutentnahme ab der 20. SSW. Zu den selteneren invasiven Therapiemaßnahmen gehörten die

Fruchtwasserdrainage, Fruchtwasserauffüllung, intrauterine Bluttransfusion oder Thrombozytentransfusion.

II.3.4.1 CVS

Die CVS erfolgte in der Regel in der 10. – 14. SSW. Nach einer orientierenden Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Lage der Plazenta wurde nach Desinfektion der Bauchdecke eine 20 Gauge Hohlneedle mit Mandrain unter ständiger sonographischer Kontrolle durch die maternale Bauchdecke in die Plazenta, respektive in das Chorion frondosum vorgeschoben. Dort wurden dann, nach Entfernung des Mandrains, die Zotten durch Aspiration in eine Spritze mit Nährmedium entnommen. In einer Petrischale wurde die Probe mikroskopisch untersucht, um das Vorliegen einer ausreichenden Zottenmenge zu beurteilen. Wurden zu wenig Zotten aspiriert, oder waren diese so verändert, dass eine Chromosomenanalyse nicht möglich war, wurde der Eingriff meistens sofort, oder selten zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt.

II.3.4.2 AC

Die AC wurde meist in der 14. – 19. SSW durchgeführt. Im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung wurde unter Berücksichtigung der Lage des Feten und der Plazenta ein größeres Fruchtwasserdepot für die Einstichstelle ermittelt. Dann wurde nach Desinfektion der mütterlichen Bauchdecke unter ständiger Ultraschallkontrolle eine 22 Gauge Hohlneedle mit Mandrain durch die mütterliche Bauchdecke in die Fruchthöhle eingeführt und nach Entfernung des Mandrains 12 – 15 ml Fruchtwasser mit einer Spritze aspiriert.

Die anschließende Zellkultur und Karyotypisierung dauerte ca. 3 Wochen. Bei auffälligem sonographischen Befund, besonders hohem Alter der Schwangeren oder hohem Risiko nach Triple – Diagnostik wurde zusätzlich eine Fluoreszenz – in – situ – Hybridisierung (= FISH) durchgeführt, mit der ein Down – Syndrom, eine

Trisomie 13, bzw. 18 mit relativ hoher Zuverlässigkeit innerhalb von 1 – 3 Tagen untersucht werden konnte.

II.4 Erhebung von Indikationen, Schwangerschaftsverläufen und Outcomevariablen

Die Indikation zur weiterführenden Sonographie, die Ultraschallbefunde und die Outcome – Variablen (Lebendgeburt, Abort, Abruption, Totgeburt), kindliche Fehlbildungen, Karyotyp, Gestationsalter, wurden in der computergestützten Datenbank des Bereiches für Pränatale Medizin erfasst. Dabei wurden die Daten der in der eigenen Klinik entbundenen Schwangeren aus der Perinatalerhebung der Frauenklinik transferiert.

Der Verlauf der Schwangerschaften, die nicht am hiesigen Universitätsklinikum entbunden wurden, wurde durch Fragebögen, die den betreuenden Frauenärzten oder Entbindungskliniken zugesandt wurden, erfasst. Es wurden insbesondere postpartal diagnostizierte Anomalien oder die Verlegung in eine neonatologische Intensivbetreuung erfragt. In solchen Fällen wurden Arztbriefe von den behandelnden Pädiatern angefordert.

II.5 Fragestellung

1. Was waren die Indikationen für eine invasive Diagnostik
2. Änderte sich der Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration über den Untersuchungszeitraum
3. Wie war der Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. der Amniozentesen
4. Wie war der Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC – und der CVS – Gruppe
5. Wie hoch war der Anteil der Mehrlinge in der AC – und CVS – Gruppe
6. Wie war die Abortrate nach Punktion bei Ein – und Mehrlingen und zu welchem Zeitpunkt traten die Aborte nach Punktion auf

II.6 Auswertung

II.6.1 Indikationen für eine invasive Diagnostik

Die Indikationen zur weiterführenden Diagnostik wurden für den Zeitraum 1997-2003 analysiert. Auf eine Analyse der von 1993 – 1996 erhobenen Daten wurde wegen der retrospektiven Datenerfassung verzichtet. Lediglich der Anteil der Frauen über 34 Jahre und die Outcomevariablen wurden von 1993 – 2003 berücksichtigt.

Um den Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander zu ermöglichen wurde eine Einteilung der Indikationsstellung in 5 Gruppen entsprechend dem folgendem Schema vorgenommen.

Gruppe 1: Maternales Alter über 34 Jahre

Gruppe 2: Sonographisch nachgewiesene Anomalien

- a) strukturelle Anomalien (Herzfehler, gastrointestinale Obstruktion, Bauchwanddefekt, ZNS-Fehlbildungen, urogenitale Anomalien, Extremitätenfehlbildungen, anomales Profil)
- b) sog. sonographische Marker (Oligohydramnion, Wachstumsretardierung, flaches Profil, milde Hydronephrose, verdickte Nackenfalte im 2. Trimenon, echogener Darm, echogener Papillarmuskel)
- c) pathologische Nackentransparenz im 1. Trimenon

Gruppe 3: Auffälliges Labor

- a) Triple – Test
- b) Rhesusinkompatibilität
- c) Infektionen

Gruppe 4: Mehrlingsschwangerschaften wurden gesondert analysiert.

Gruppe 5: Anamnestic Belastung und Sonstiges

z. B. vorherige Schwangerschaft mit chromosomaler Störung, mütterliche Angst, chromosomale Störungen in naher Verwandtschaft, präexistente Erkrankung der Schwangeren, vorausgehende vaginale Blutung.

Die Daten wurden in absoluten Zahlen, sowie als prozentualer Anteil der Gesamtpunktionen ausgewertet, wobei die absoluten Werte in Balkendiagrammen, die prozentualen Ergebnisse in Strichdiagrammen dargestellt wurden.

Da bei einem Teil der Patienten mehrere Indikationen vorlagen, ist deren Summe größer als die Anzahl der Punktionen.

II.6.2 Änderte sich der Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration

Die Anzahl der Feten mit chromosomaler Aberration wurde von 1993 – 2003 ausgewertet, wobei jegliche Art der chromosomalen Störung in der Auswertung berücksichtigt und auf die Anzahl der Feten bezogen wurde.

Des Weiteren wurde die Indikation zur invasiven Diagnostik bei Feten untersucht, die eine chromosomale Anomalie aufwies. Ein besonderes Augenmerk galt hierbei den sonographischen Auffälligkeiten und dem mütterlichen Alter als Indikation zur invasiven Diagnostik.

II.6.3 Wie war der Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. der Amniozentesen bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen

Die Anzahl der Chorionzottenbiopsien, bzw. Amniozentesen wurde von 1993 – 2003 jährlich bestimmt und der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl der jährlich durchgeführten Punktionen ermittelt.

II.6.4 Wie war der Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC – und der CVS – Gruppe

Die Anzahl der Patientinnen wurde von 1993 – 2003 in zwei Gruppen aufgeteilt. Die AC – Gruppe umfasst alle Patientinnen, bei denen eine Amniozentese durchgeführt wurde, die CVS – Gruppe schließt alle Patientinnen ein, bei denen eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt wurde. Anschließend wurde die Anzahl der über 34 – jährigen Patientinnen in beiden Gruppen und deren prozentualer Anteil ermittelt.

Des Weiteren wurde das durchschnittliche Alter aller Patientinnen eines Jahres über den Untersuchungszeitraum untersucht.

II.6.5 Wie hoch war der Anteil der Mehrlinge in der AC – und CVS – Gruppe

Die Anzahl der Mehrlinge wurde in den Jahren 1993 – 2003 aus der Gesamtzahl der Patientinnen ermittelt. Die Ergebnisse wurden absolut, sowie prozentual, bezogen auf die Gesamtzahl der AC/ CVS dargestellt.

II.6.6 Wie war die Abortrate nach Punktion

Die Abortrate nach Punktion wurde in den Jahren 1993 – 2002 analysiert.

In diesen Teil der Auswertung wurden nur Feten eingeschlossen, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt Herzaktionen nachweisbar waren, bei denen keine chromosomalen oder strukturellen Anomalien nachgewiesen wurden und eine dem Gestationsalter entsprechende Entwicklung bestand. Ein Abort wurde definiert als Ausstoßung des Fetus vor der vollendeten 24. SSW.

Schwangerschaften, bei denen keine Outcomeinformation vorhanden war, oder ein Fetocid, bzw. eine Abruptio erfolgte, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde eine Gruppeneinteilung für Einlinge, Zwillinge und höhergradige Mehrlinge vorgenommen und die Anzahl der Aborte auf die Gesamtzahl der Schwangerschaften innerhalb der jeweiligen Gruppe bezogen.

Trat ein Abort auf, wurde der Zeitraum zwischen Punktion und Abortgeschehen in Tagen gemessen.

II.6.7 Wie war die Abortrate in der Kontrollgruppe

Zum Vergleich der Abortrate nach invasiver Diagnostik mit der spontanen Abortrate wurde eine Kontrollgruppe analysiert, die im selben Untersuchungszeitraum eine detaillierte Ultraschalluntersuchung erhielt, ohne sich einer invasiven Diagnostik zu unterziehen. Bei Einlingsschwangerschaften wurden die Jahre 1999 und 2000 untersucht, bei Mehrlingsschwangerschaften die Jahre 1993 – 2003. In die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden nur Feten, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt Herzaktionen nachweisbar waren, bei denen keine strukturellen Anomalien nachgewiesen wurden und eine dem Gestationsalter entsprechende Entwicklung bestand.

Schwangerschaften, bei denen keine Outcomeinformation vorhanden war, oder ein Fetocid, bzw. eine Abruption erfolgte oder post abortem eine chromosomale Störung diagnostiziert wurde, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

Die Gruppeneinteilung erfolgte in Einlinge, Zwillinge und höhergradige Mehrlinge, wobei die Mehrlinge zusätzlich nach Chorionizität unterschieden wurden.

Als Kontrollgruppe für die CVS – Gruppe wurden die Schwangerschaften analysiert, die in der 10. – 12. SSW eine detaillierte Ultraschalluntersuchung hatten. Äquivalent dazu erfolgte bei der Kontrollgruppe der AC – Gruppe zwischen der 14. – 17. SSW eine detaillierte Ultraschalluntersuchung.

II.6.8 Zeitliche Veränderungen

Zur Bestimmung eines zeitlichen Trends in den Zielvariablen, wie z. B. „Anteil der Feten mit chromosomalen Aberrationen bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen“, wurden Methoden der linearen Regressionsanalyse herangezogen. Darüber hinaus wurden zur Prüfung statistischer Hypothesen bzgl. der geschätzten Regressionsparameter sogenannte Resamplingmethoden genutzt. Diese Verfahren werden im folgenden Abschnitt II.7 Statistik erläutert.

II.7 Statistik

Eine Möglichkeit zur Beschreibung einer Zeitreihe ist die der Anpassung einer Trendgeraden. Etwas präziser formuliert bedeutet dies, in der Zeit lineare oder zumindest annähernd lineare Veränderungen einer Zielgröße können mit Methoden der linearen Regressionsanalyse untersucht werden. Klassische Regressionsmethoden setzen dabei zur Berechnung von Tests und Konfidenzintervallen u. a. normalverteilte Fehler voraus. Diese resultieren dann in einer gewissen Verteilung der geschätzten Regressionsparameter, welches letztlich zur Bestimmung von p – Werten genutzt wird. Mitunter sind Modellannahmen jedoch nicht adäquat überprüfbar oder vertretbar. Als Ausweg bieten sich dann u. a. Resamplingverfahren zur datenbasierten Schätzung oder Approximation von Stichprobenverteilungen und ihrer Charakteristiken an. Die genaue Darstellung der Regressions – als auch Resampling – Verfahren sind dem Anhang zu entnehmen.

III. Ergebnisse

III.1 Kollektiv

Bei 94,6% der Patientinnen, die sich einer invasiven Maßnahme unterzogen konnten der weitere Verlauf der Schwangerschaft und die Outcomevariablen ermittelt werden und wurden in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 7010 Schwangerschaften mit 7496 Feten untersucht. Es erfolgten 7533 Punktionen, davon wurden 7258 (96,4%) bei Einlingen und 275 (3,6%) bei Mehrlingen durchgeführt. 5133 (70,7%) Einlinge erhielten eine AC und 1581 (21,8%) eine Chorionzottenbiopsie. 202 (73,5%) der Mehrlinge erhielten eine Amniocentese und 73 (26,5%) eine Chorionzottenbiopsie. Bei den Mehrlingen wurden die Proben jeweils von allen Feten entnommen, aber nur als eine Punktion ausgewertet.

Im Gesamtkollektiv (Anzahl der Punktionen bei Einlingen und Mehrlingen) wurden 5335 (71,2%) Amniozentesen, 1654 (22,1%) Chorionzottenbiopsien und 436 (5,8%) Fetalblutentnahmen durchgeführt. 40 mal (0,5%) erhielten Feten eine Fruchtwasserdrainage, 37 mal (0,49%) eine Fruchtwasserauffüllung, 13 mal (0,17%) eine intrauterine Bluttransfusion, 3 mal (0,04%) eine Thrombozytentransfusion und 15 mal (0,2%) eine andere Punktion (Blasen – , Pleurapunktion). Dabei waren verschiedene Punktionen bei einem Feten möglich, so dass bei 7,5% mehr als eine Punktion erfolgte.

Die Anzahl der Punktionen pro Jahr stieg von 1993 mit 407 auf ein Maximum von 857 im Jahr 1996 und sank auf 417 Punktionen im Jahr 2003 (siehe Abb. 1.1).

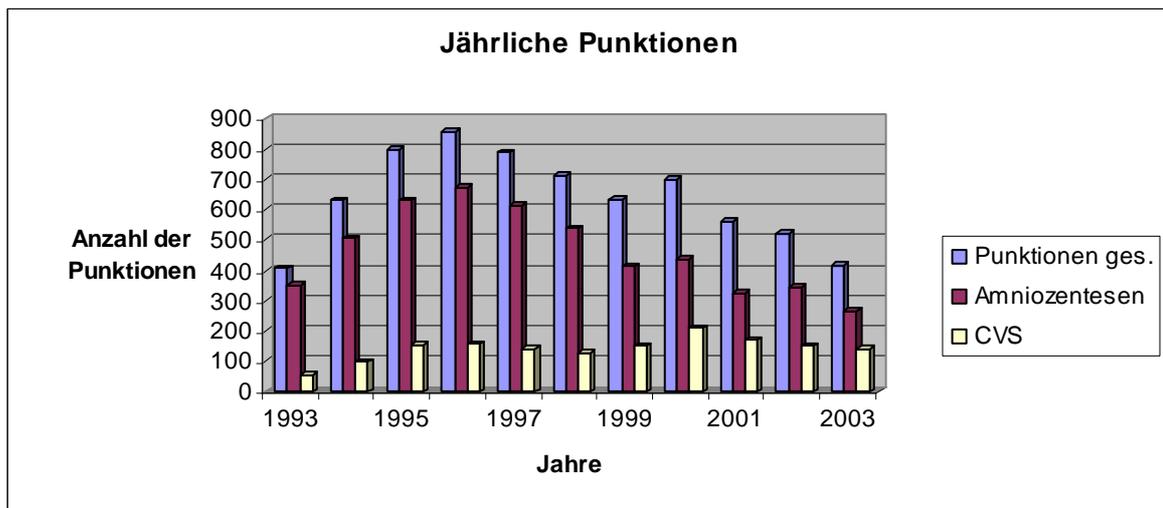


Abb. 1.1: Anzahl der jährlichen Punktionen

Das mittlere Gestationsalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug in der AC – Gruppe $17,0 \pm 3,5$ SSW (Median: 15,0 SSW, range: 13 – 39 SSW), in der CVS – Gruppe $12,8 \pm 3,4$ SSW (Median: 11,9 SSW, range 10 – 36 SSW), wobei das Verteilungsmuster der Abbildung 1.2 zu entnehmen ist.

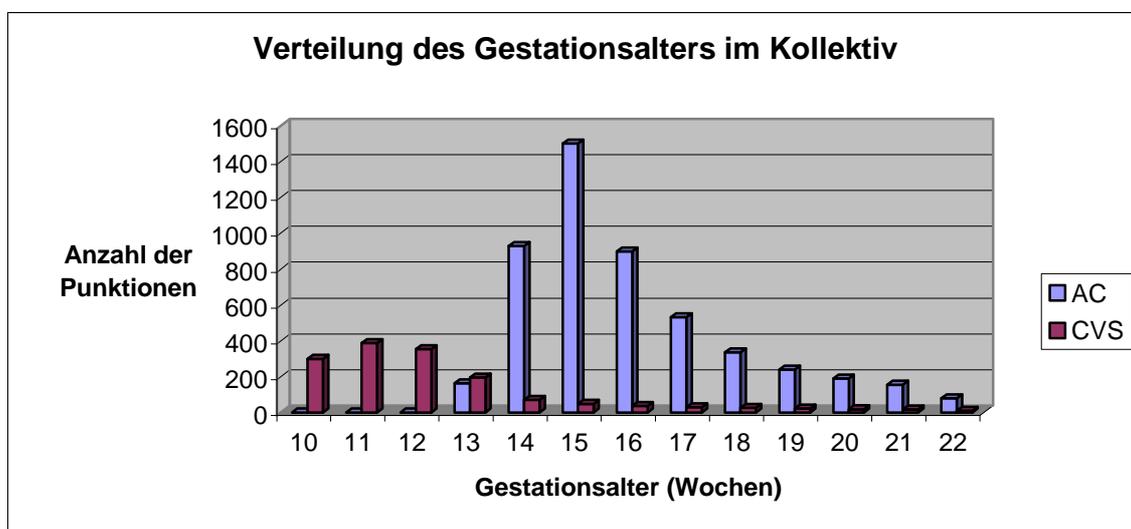


Abb. 1.2: Gestationsalter der Feten zum Untersuchungszeitpunkt

Das durchschnittliche mütterliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt stieg von $33,9 \pm 4,6$ Jahre (range: 17 – 44 Jahre) 1993 auf $35,1 \pm 5,6$ Jahre (range: 14 – 46 Jahre) 2003 (siehe III.5.1., Abb. 5.1.1). Der Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren stieg von 55,3% auf 64,5% (siehe Abb. 1.3). Der Altersgipfel der Schwangeren lag bei 35 Jahren (siehe Abb. 1.4).

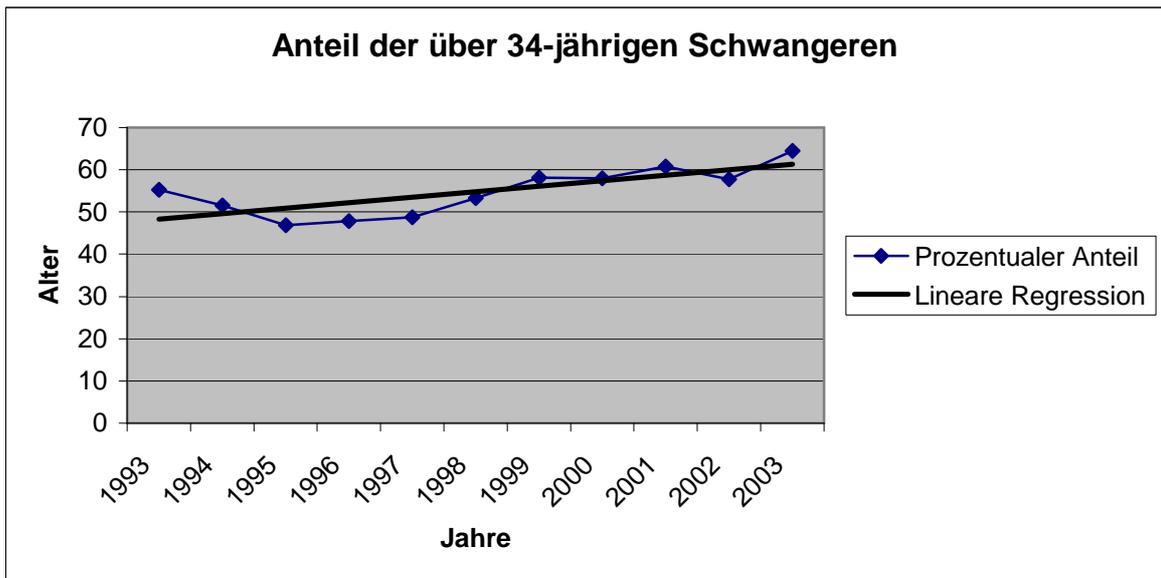


Abb 1.3: Anteil der über 34-jährigen Schwangeren im Gesamtkollektiv

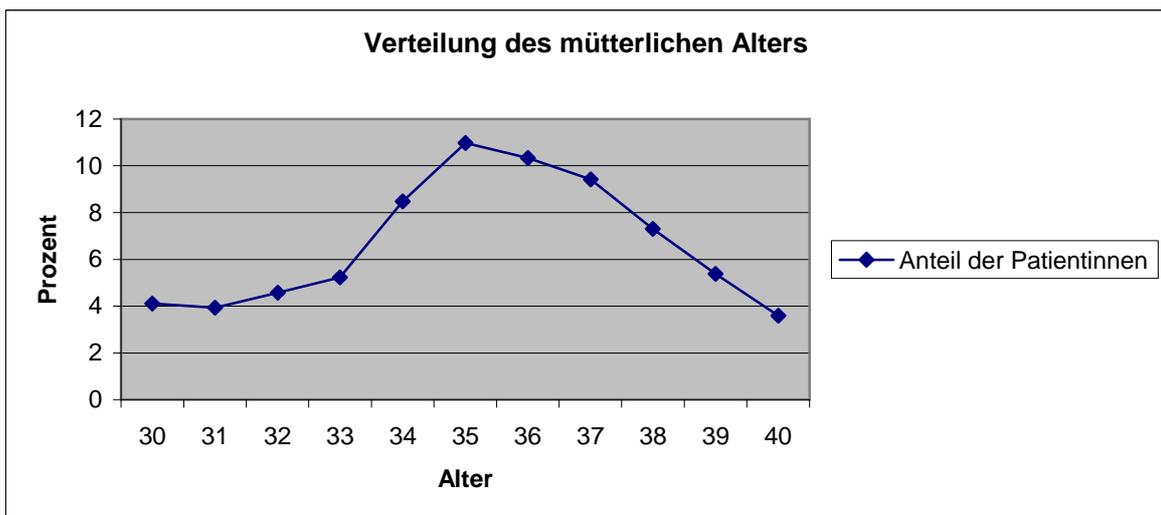


Abb. 1.4: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Die Nackentransparenzmessung wurde ab 1997 bei insgesamt 1268 Feten des Studienkollektives durchgeführt, davon bei 1154 vor der vollendeten 14. SSW und bei 114 Feten in der 14 – 15 SSW. Die mittlere NT der Feten, die vor der 14+0 SSW untersucht wurden betrug $2,5 \pm 2,3$ mm (range: 0,4 – 22 mm). 421 der 1154 Feten (36,5%) wiesen eine Nackentransparenz über der 95. Perzentile auf.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen wurde bei 390 Feten (5,2%) eine chromosomale Anomalie festgestellt, dabei stellte die Trisomie 21 mit 135 Fällen (34,6%) den größten Anteil der fetalen Chromosomenaberrationen dar,

gefolgt von 60 Feten mit Trisomie 18 (15,4%), 34 Feten mit Mosaikkonstellationen (8,7%), 31 Feten mit Translokationen (7,9%), jeweils 29 Feten mit Turner – Syndrom oder Trisomie 13 (7,4%), 19 Feten mit Triploidie (4,9%), 15 Feten mit Deletionen (3,9%) und 38 Feten mit sonstigen Aberrationen (9,7%).

III.2 Indikationen für die invasive Diagnostik 1997 – 2003

Abb. 2a und 2b zeigen die Verteilung der Indikationen für Einlinge. Hier wird deutlich, dass für die invasive Diagnostik während des gesamten Untersuchungszeitraumes in der Hälfte der Fälle eine Altersindikation bestand. Der prozentuale Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen stieg im Untersuchungszeitraum um 9,7% von 47,8% im Jahr 1997 auf 57,5% im Jahr 2003 (siehe Abb. 2b).

In dem Kollektiv war die absolute Zahl der Feten mit sonographischen Anomalien, d.h. Feten mit strukturellen Anomalien und/ oder sonographischen Markern konstant hoch. Deren Anteil stieg um 11,2% von 23,9% im Jahr 1997 auf 35,1% im Jahr 1999 und blieb seitdem konstant mit 34,8% im Jahr 2003.

Eine deutliche Abnahme konnte in Gruppe 3 verzeichnet werden, bei welcher die Anzahl der Punktionen aufgrund auffälliger biochemischer Tests von 105 im Jahr 1997 auf 7 im Jahr 2003 zurückging (p – Wert = 0,002, β = - 1,66, KI: -2,3 bis - 1,0).

Analog sank die Anzahl der Punktionen aufgrund sonstiger Indikationen um 5,4% von 19,9% im Jahr 1997 auf 14,5% im Jahr 2003.

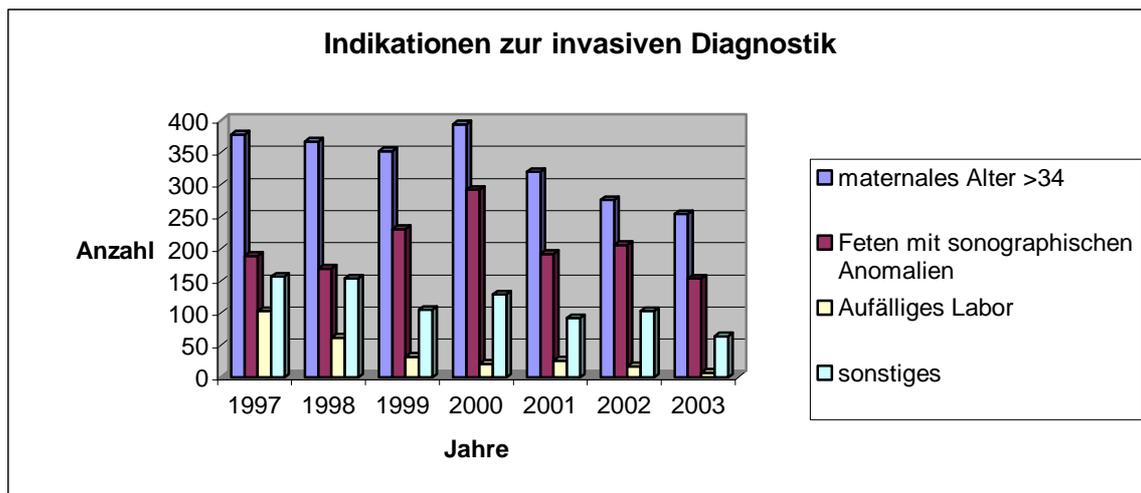


Abb. 2a: Indikationen zur invasiven Diagnostik in absoluten Zahlen

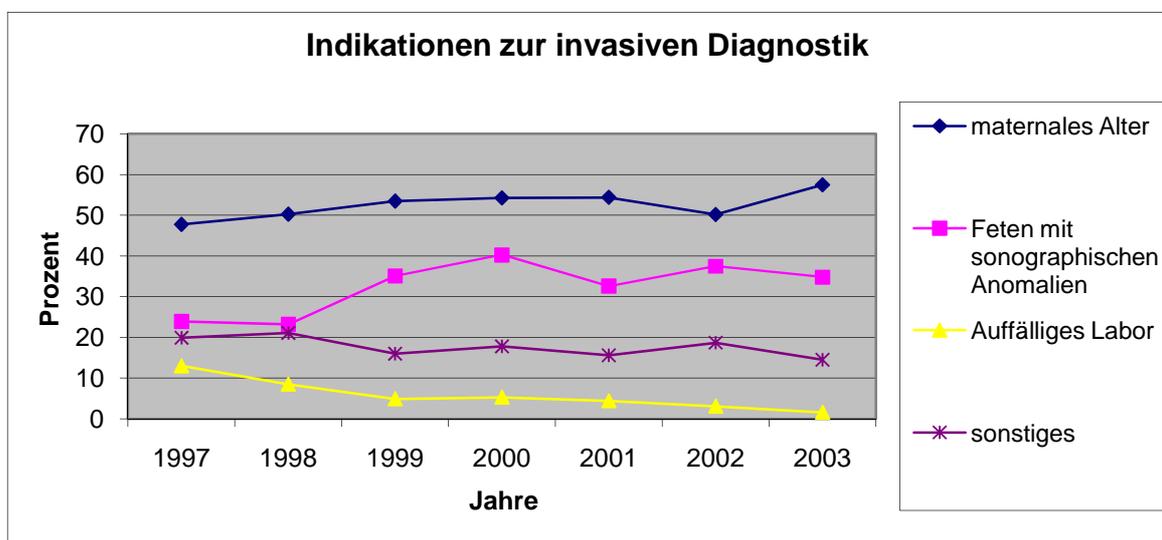


Abb. 2b: Indikationen zur invasiven Diagnostik bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen

III.2.1 Unterteilung der Feten mit sonographischen Anomalien

Die Gruppe 2 wurde entsprechend der vorliegenden sonographischen Auffälligkeiten in folgende Untergruppen unterteilt: strukturelle Fehlbildungen, sonographische Marker und Nackentransparenz über der 95. Perzentile (Abb. 2.1a und Abb.2.1b). Dabei wurden die Feten mit mindestens einer strukturellen

Anomalie in der Gruppe der sonographischen Marker nicht berücksichtigt, auch wenn sie solche aufwiesen.

Hier kann man über den Untersuchungszeitraum eine Abnahme des Anteils von Feten mit strukturellen Fehlbildungen um 9,1% von 51,3% im Jahr 1997 auf 42,2% im Jahr 2003 erkennen (p – Wert = 0,0375, β = -2,34, KI: -3,89 bis -0,75). Im Gegensatz dazu stieg der Anteil der Feten mit sonographischen Markern um 10,4% signifikant von 22,7% im Jahr 1997 auf 33,1% im Jahr 2003 (p – Wert = 0,023, β = 2,57, KI: 1,15 - 4,01).

Der prozentuale Anteil der Schwangeren mit einer verdickten fetalen Nackentransparenz blieb mit $24,4 \pm 1\%$ im Kollektiv mit sonographischen Anomalien während des gesamten Untersuchungszeitraumes konstant (p – Wert = 0,1434, β = -0,24, KI: -0,57 bis 0,09).

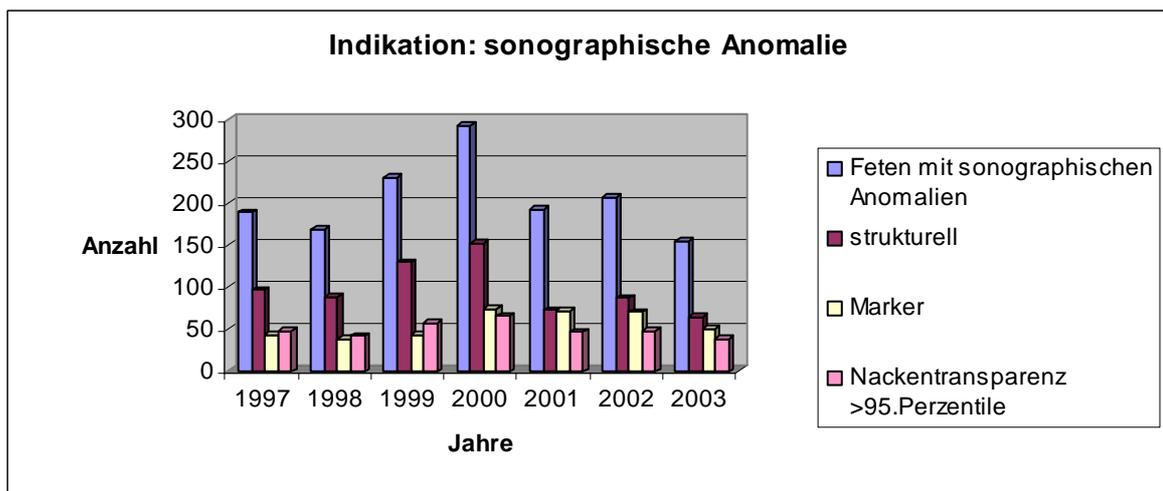


Abb. 2.1a: Spektrum der sonographischen Anomalien

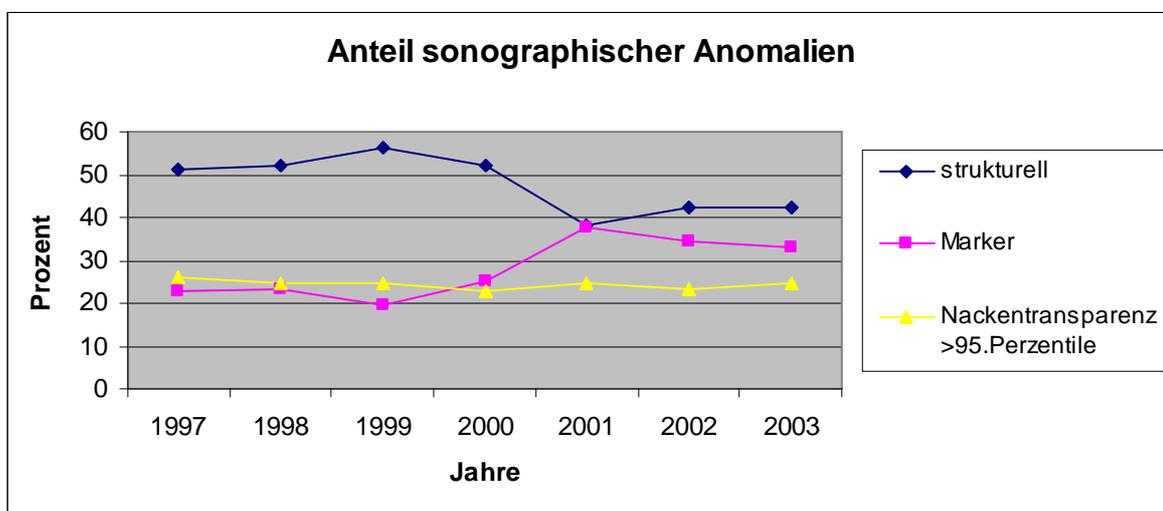


Abb. 2.1b: Anteil der verschiedenen sonographischen Anomalien

III.3 Feten mit chromosomaler Aberration

III.3.1 Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration an der Gesamtzahl der Punktionen

In den Jahren 1993 – 2003 wurde bei insgesamt 390 Feten eine chromosomale Anomalie nachgewiesen. Im Verlauf dieser Dekade wurde eine signifikante Zunahme der chromosomalen Aberrationen bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen von 4,0% (17 Patienten) im Jahre 1993 auf 6,3% (28 Patienten) im Jahr 2003 festgestellt (siehe Abb. 3.1.1) (p – Wert = 0,0079, β = 0,36, KI: 0,14 - 0,59).

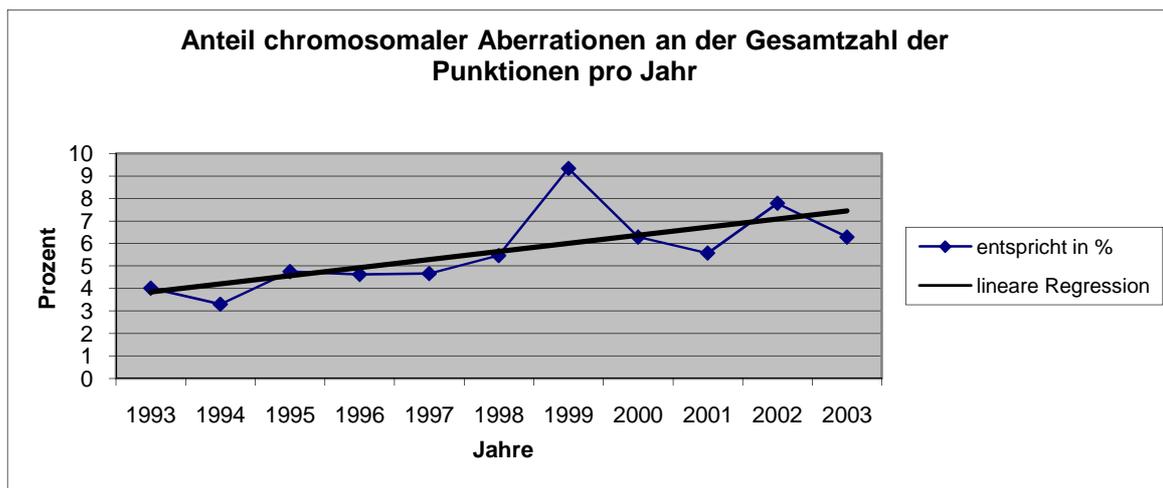


Abb. 3.1.1: Anteil der chromosomalen Störungen

Der Anteil der diagnostizierten Chromosomenstörungen war in der CVS – Gruppe mit insgesamt 14,5% höher als in der AC – Gruppe mit insgesamt 3,7% (siehe Abb. 3.1.2). Art und Anzahl der chromosomalen Störungen sind in Tab. 3.1.3 dargestellt.

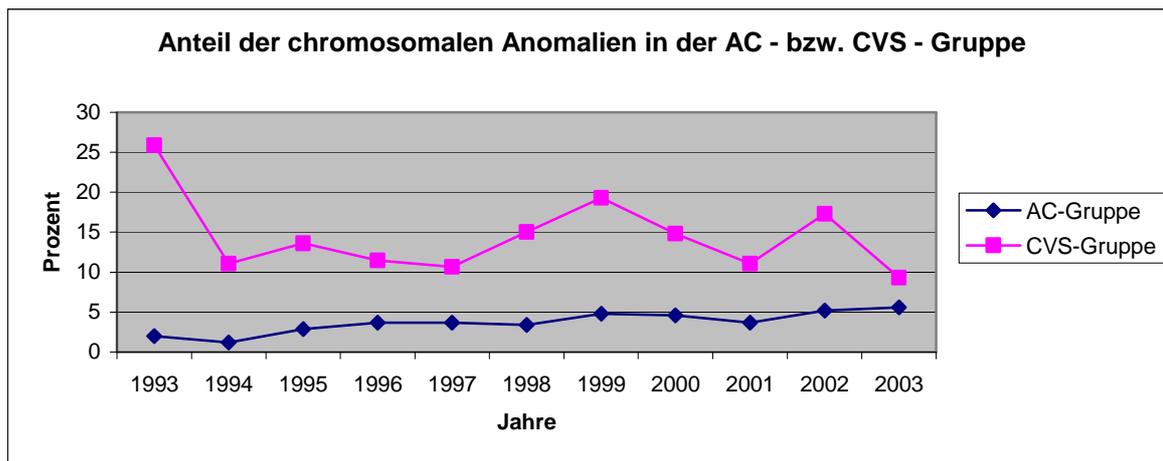


Abb. 3.1.2: Anteil der diagnostizierten chromosomalen Störungen in der AC – bzw. CVS – Gruppe

AC- Gruppe	Jahr											Aneuploidie	
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Σ	%
Trisomie 21	3	2	3	8	11	7	6	8	5	8	8	69	34,2
Trisomie 18	3	0	2	23	0	2	0	4	2	1	3	40	19,8
Trisomie 13	0	3	1	0	0	4	2	1	0	1	2	14	6,9
Turner Syn.	1	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0	6	3,0
Triple X Syn.	0	0	3	1	0	0	0	1	0	0	0	5	2,5
Translokation, Inversion, Deletion	0	0	6	2	4	1	2	2	3	6	1	27	13,4
Triploidie	0	0	1	0	3	1	1	2	0	1	0	9	4,5
andere Trisomie	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	6	3,0
Klinefelter	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3	1,5
47 XYY	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3	1,5
Mosaik	0	0	2	4	2	3	6	1	1	0	1	20	9,9
Σ	7	6	18	45	23	18	20	20	12	18	15	202	100

Tab. 3.1.3a: Spektrum der chromosomalen Störungen in der AC – Gruppe

CVS-Gruppe	Jahr											Aneuploidie	
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Σ	%
Karyotyp													
Trisomie 21	4	4	6	6	6	4	11	11	8	13	4	77	35,7
Trisomie 18	4	0	2	5	0	3	8	6	3	5	2	38	17,6
Trisomie 13	1	1	1	1	1	3	2	1	1	3	0	15	6,9
Turner Syn.	2	1	3	1	3	2	2	5	5	1	0	25	11,6
Triple X Syn	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,9
Translokation, Inversion, Deletion	1	2	2	3	0	1	3	3	0	1	4	20	9,3
Triploidie	0	2	1	0	2	2	0	2	2	2	2	15	6,9
andere Trisomie	1	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	6	2,8
Klinefelter	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0,9
Mosaik	1	1	4	2	1	2	1	2	0	0	1	15	6,9
Tetraploidie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,5
Σ	14	11	21	18	15	19	29	31	19	26	13	216	100

Tab. 3.1.3b: Spektrum der chromosomalen Störungen in der CVS – Gruppe

III.3.2 Indikation zur invasiven Diagnostik bei Feten mit chromosomaler Anomalie

Bei den Feten mit chromosomalen Anomalien blieb der Anteil der Feten, bei denen aufgrund einer sonographischen Auffälligkeit die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt wurde, mit durchschnittlich $54,8 \pm 7,1\%$ ($p = 0,1278$, $\beta = 1,7714$, KI: $-0,45 - 4,05$) über den Untersuchungszeitraum gleich.

Ebenso war der Anteil der Schwangeren über 34 Jahren in der Gruppe der Feten mit chromosomalen Störungen mit $27,9 \pm 7,3\%$ konstant ($p = 0,3483$, $\beta = -0,64$, KI: $-3,36 - 1,98$).

Von den 126 Feten mit Aneuploidie, bei denen eine NT – Messung erfolgte, wiesen 61,1% (77 Feten) eine verdickte Nackentransparenz auf.

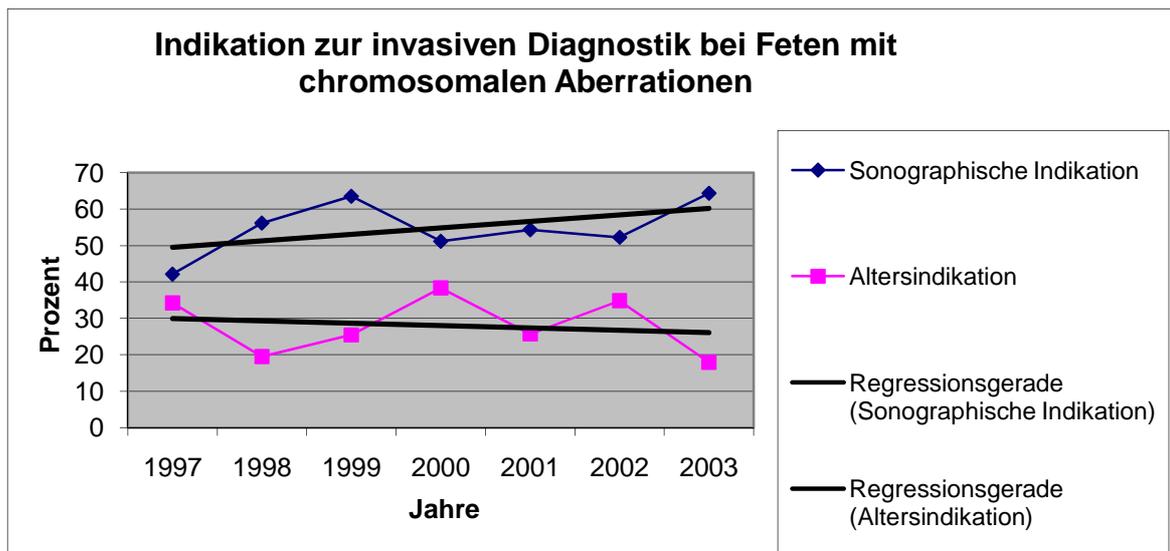


Abb. 3.2.1: Indikation zur invasiven Diagnostik bei Feten mit chromosomaler Anomalie

In den Tabellen 3.2.2a und b sind die Anzahl der Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten und deren Indikation zur invasiven Diagnostik dargestellt.

Bei 83,7% (113 Feten) der Feten mit Trisomie 21 wurden sonographische Auffälligkeiten, d.h. entweder strukturelle Auffälligkeiten, sonographische Marker oder eine verdickte Nackentransparenz nachgewiesen. Bei 49 Feten mit Trisomie 21 (36,3%) wurde die Diagnose vor der 14. SSW gestellt, von denen 43 (87,8%) eine verdickte Nackentransparenz aufwiesen. Bei 71 von 86 jenseits der 13. SSW untersuchten Feten (82,6%) erfolgte die Diagnosestellung der Trisomie 21 nach Nachweis struktureller Auffälligkeiten oder sonographischer Marker.

Bei 90,2% (55 Feten) der Feten mit Trisomie 18, bei 89,7% (26 Feten) der Feten mit Trisomie 13, bei 80% (24 Feten) der Feten mit Turner – Syndrom und bei allen Feten mit Triploidie war eine sonographische Auffälligkeit wegweisend für die Diagnose des Chromosomenfehlers.

	T 21 (%)	T 18 (%)	T 13 (%)	Turner (%)	Triploidie (%)	Translokation, Inversion, Deletion (%)
Anzahl der Feten	135 (100)	61 (100)	29 (100)	30 (100)	19 (100)	39 (100)
Strukturelle Marker	35 (25,9)	42 (68,9)	22 (75,9)	12 (40,0)	12 (63,2)	15 (38,5)
Softmarker	55 (40,7)	30 (49,2)	4 (13,8)	19 (63,3)	7 (36,8)	5 (12,8)
andere Indikation	22 (16,3)	6 (9,8)	3 (10,4)	6 (20,0)	0	18 (46,1)

Tab. 3.2.2a: Sonographische Auffälligkeiten im 1. – 3. Trimenon bei Feten mit chromosomalen Störungen.

	T 21 (%)	T 18 (%)	T 13 (%)	Turner (%)	Triploidie (%)	Translokation, Inversion, Deletion (%)
Anzahl der Feten	49	27	12	21	0	17
NT > 95. Perzentile (%)	43 (87,8)	17 (63,0)	5 (41,7)	10 (47,6)	0	2 (11,8)

Tab. 3.2.2b: Prävalenz der Nackentransparenzvergrößerung bei Feten im 1. Trimenon mit Aneuploidie.

Die Chromosomenstörungen wurden im Durchschnitt in der $16,7 \pm 1$ SSW (Median: 16,8 SSW, range: 10. – 36. SSW) diagnostiziert, was über den ganzen Untersuchungszeitraum relativ konstant blieb (siehe Tab 3.2.3).

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
durchschnittl. GA(SSW)	14,6	18,4	16,4	17,4	17,2	17,3	17,5	16,8	15,6	15,5	16,7
Diagnose <14+0 SSW	10	6	17	12	6	15	26	25	18	21	9
Aneuploidie ges.	21	17	39	43	38	37	49	51	31	44	28
Anteil <14+0 SSW (%)	47,6	35,3	43,6	27,9	15,8	40,5	53,1	49,0	58,1	47,7	32,1

Tab. 3.2.3: Gestationsalter bei Diagnose der Aneuploidie.

III.4 Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. Amniozentesen

Von 1993 – 2003 wurde die Anzahl der Chorionzottenbiopsien (CVS), bzw. Amniozentesen (AC) untersucht. Die meisten Amniozentesen (672) wurden 1996 durchgeführt, deren Anzahl sich in Korrelation mit der Gesamtzahl der jährlichen Punktionen bis 2003 halbierte, während die Zahl der jährlichen CVS seit 1995 mit durchschnittlich 155 Punktionen pro Jahr konstant war. Hieraus resultierte ein signifikanter Anstieg des relativen Anteils der jährlich durchgeführten CVS von 13,3% auf 33,6% (siehe Tab. 4.2 und Abb. 4.1) ($p = 9,9 \times 10^{-5}$, $\beta = 1,98$, KI: 1,53 – 2,41) bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen.

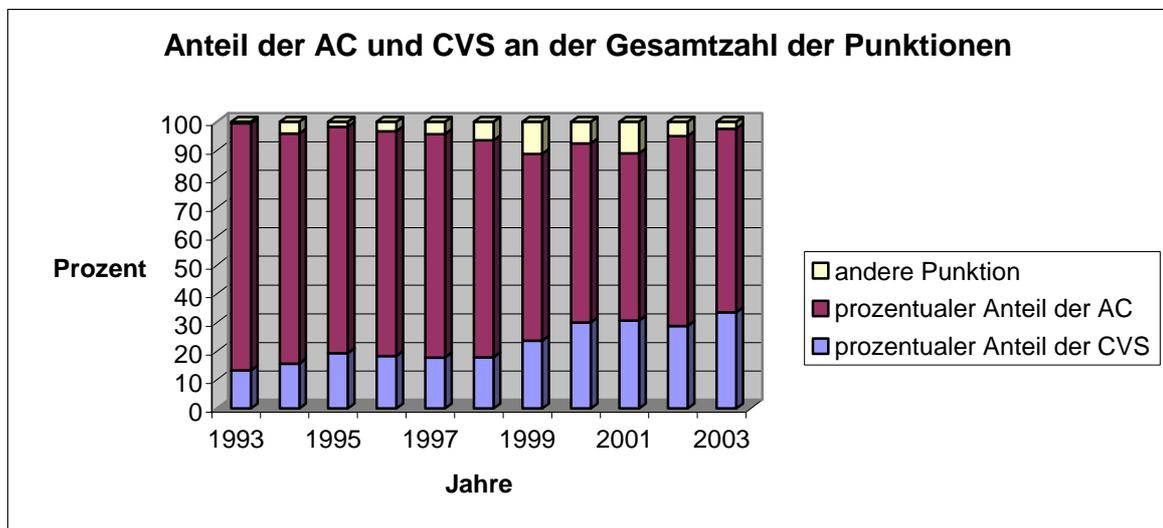


Abb. 4.1: Anteil von AC und CVS bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Punktionen ges	407	631	798	857	787	711	634	699	561	521	417
Amniozentesen	351	506	630	672	613	538	413	436	327	345	267
CVS	54	99	154	157	140	127	150	210	172	150	140
and.Punktionen	2	26	14	28	34	46	71	53	62	26	10

Tab. 4.2: Anzahl der jährlichen Punktionen

III.5 Wie war der Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC - und CVS – Gruppe

III.5.1 Durchschnittliches mütterliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt

Das durchschnittliche Alter der Schwangeren stieg über den Untersuchungszeitraum signifikant von $33,9 \pm 4,6$ Jahre 1993 auf $35,1 \pm 5,6$ Jahre 2003 ($p = 0,0013$; $\beta = 0,21$; KI: $0,13 - 0,29$) (siehe Abb. 5.1.1 und Tab. 5.1.2).

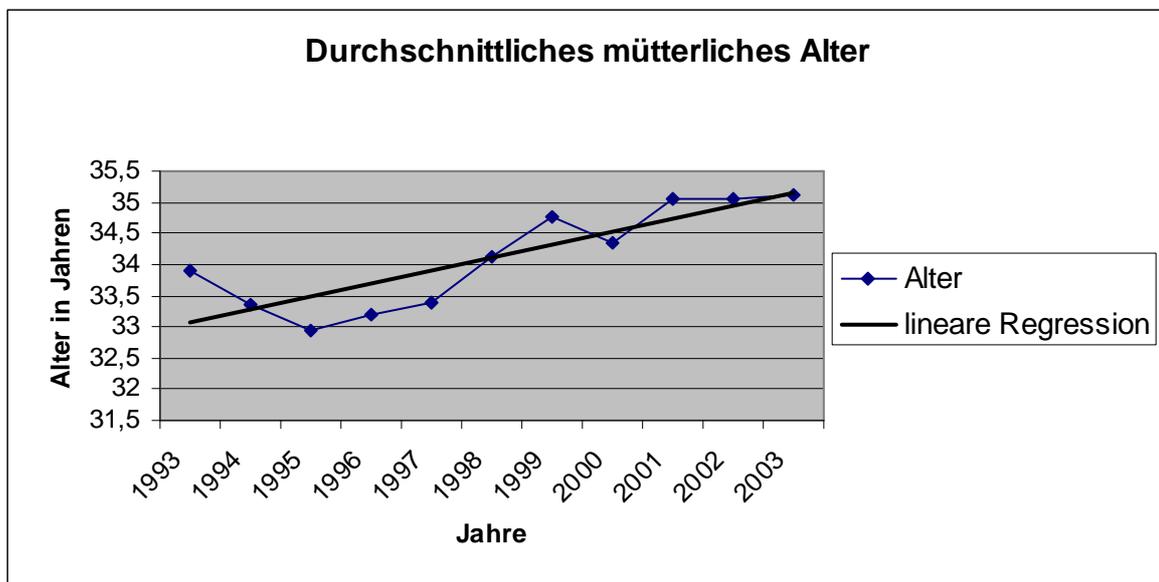


Abb. 5.1.1: durchschnittliches mütterliches Alter im Gesamtkollektiv

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Alter	33,9	33,3	32,9	33,2	33,4	34,1	34,8	34,4	35,0	35,1	35,1
Stabw.	4,6	5,0	5,1	4,9	4,9	4,9	4,9	5,1	5,1	5,4	5,6

Tab.5.1.2: durchschnittliches mütterliches Alter

Schwangere mit Mehrlingen waren mit $32,7 \pm 1,5$ Jahren im Durchschnitt jünger als die Einlingsschwangeren mit $34,1 \pm 0,8$ Jahren (siehe Abb. 5.1.3 und Tab. 5.1.4) und zeigten keinen Anstieg des Lebensalters oder des Anteils der über 34 –

Jährigen über den Untersuchungszeitraum. Dieser war bei Mehrlingsschwangeren mit $47,3 \pm 19,1\%$ konstant und lag unter dem bei Einlingsschwangeren.

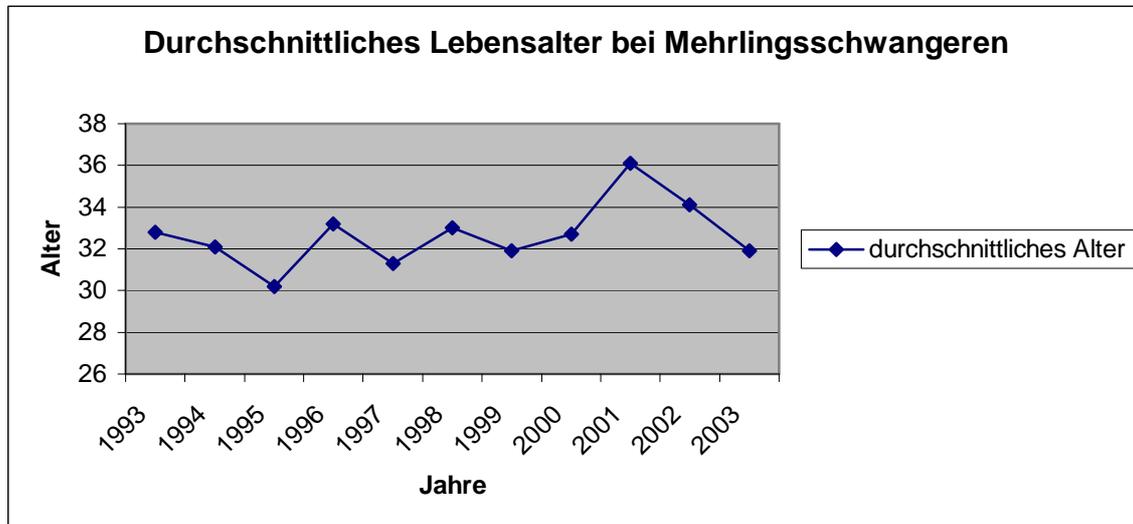


Abb. 5.1.3: durchschnittliches Lebensalter bei den Mehrlingsschwangeren

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Anzahl	14	26	31	27	18	16	14	17	8	20	10
Alter (Jahre)	32,8	32,1	30,2	33,2	31,3	33	31,9	32,7	36,1	34,1	31,9
Stabw	5,5	4,9	4,4	4,0	4,4	5,1	5,0	3,8	1,8	4,8	5,5

Tab. 5.1.4: durchschnittliches Lebensalter bei Mehrlingsschwangeren

III.5.2 Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren in der CVS – Gruppe

Das Durchschnittsalter der Schwangeren in der CVS – Gruppe lag bei $33,8 \pm 5,2$ Jahren. Der Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren stieg in der CVS – Gruppe um 12,4% von 51,9% (28 Patientinnen) im Jahr 1993 auf 64,3% (90 Patientinnen) im Jahr 2003 ($p = 0,0047$, $\beta = 1,60$, KI: 0,81 – 2,41) (siehe Abb. 5.2).

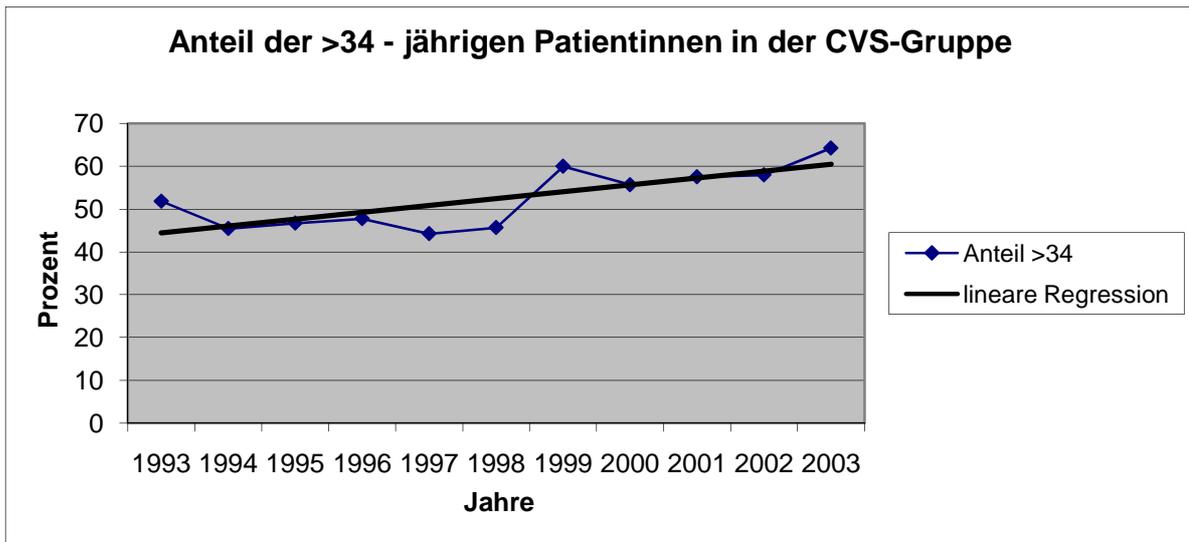


Abb. 5.2: Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der CVS – Gruppe

III.5.3 Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren in der AC – Gruppe

Das Durchschnittsalter in der AC – Gruppe lag bei $34,2 \pm 4,9$ Jahren. Der Anteil der über 34 – jährigen Schwangeren stieg um 9,6% von 56,7% (199 Patientinnen) im Jahr 1993 auf 66,3% (177 Patientinnen) im Jahr 2003 an ($p = 0,0105$, $\beta = 1,27$, KI: 0,48 – 2,06) (siehe Abb. 5.3).

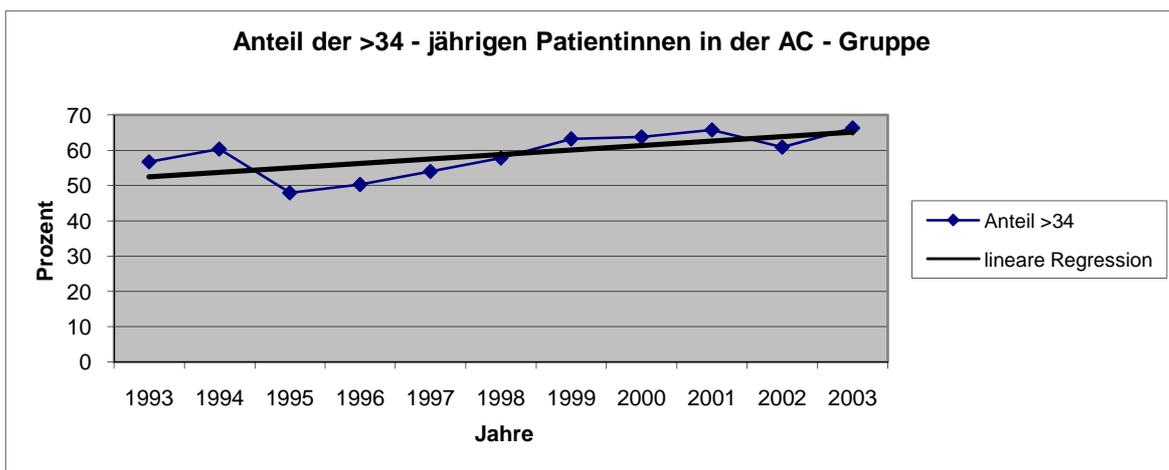


Abb. 5.3: Anteil der über 34 – jährigen Patientinnen in der AC – Gruppe

III.6 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der AC – und CVS – Gruppe

Auf den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen waren unter den 275 Mehrlingsschwangerschaften 79,6% (219) Zwillingschwangerschaften, wovon 74,4% (163) dichorial und 25,6% (56) monochorial waren, 18,2% (50) Drillingschwangerschaften und 2,2% (6) Schwangerschaften mit höhergradigen Mehrlingen ≥ 4 Feten.

78,9% (173) der Zwillingschwangerschaften erhielten eine Amniozentese, 21,1% (46) eine Chorionzottenbiopsie. Bei den Drillingen erfolgte jeweils bei 50,0% eine AC oder CVS.

III.6.1 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der AC – Gruppe

Der Anteil der Zwillingschwangerschaften mit AC im Gesamtkollektiv blieb über den Untersuchungszeitraum mit $3,4 \pm 0,7\%$ konstant (siehe Abb. 6.1 und Tab. 7.2.1). Davon waren 71,1% (123) dichorial und 28,9% (50) monochorial.

Ein longitudinaler Verlauf bei den höhergradigen Mehrlingen ($0,53 \pm 0,54\%$) war wegen der relativ geringen Fallzahl von 25 Schwangerschaften nicht sinnvoll.

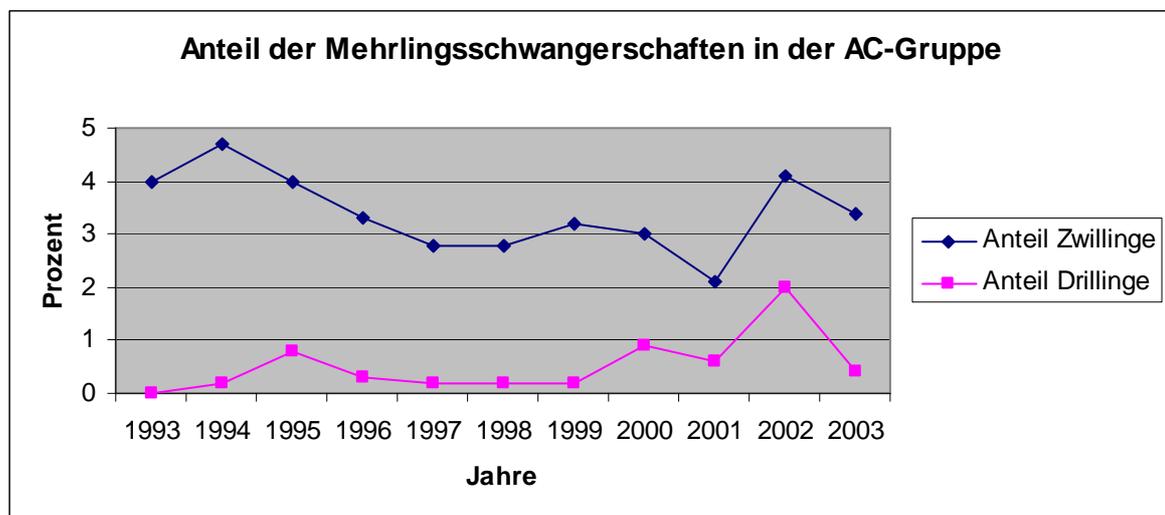


Abb. 6.1: Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der AC – Gruppe

III.6.2 Anteil der Mehrlingsschwangerschaften in der CVS – Gruppe

In der CVS – Gruppe blieb der Anteil der Zwillingschwangerschaften über den Untersuchungszeitraum mit $2,9 \pm 1,6\%$ konstant (siehe Abb.6.2. und Tab. 7.1). Davon waren 87,0% (40) dichoriale Zwillingschwangerschaften und 13,0% (6) monochoriale.

Zwischen 1993 und 1999 wurde nur in 3 Fällen eine CVS bei Drillingen durchgeführt. Ab dem Jahr 2000 erfolgten 22 CVS bei Drillingen, so dass deren Anteil auf $3,4 \pm 0,6\%$ stieg. Zusätzlich erfolgten Punktionen bei 2 Vierlingsschwangerschaften.

III.7 Abortrate nach CVS und AC

III.7.1 Abortrate in der CVS – Gruppe

Bei 9 von 1334 Einlingsschwangeren (0,68%) und bei 2 von 40 Zwillingschwangerschaften (5,0%), welche beide monochorial waren, trat nach CVS ein Abort vor der 24.SSW auf. Bei keiner der 20 punktierten Drillingschwangerschaften kam es zum Abort. Die Abortrate in der CVS – Gruppe war insgesamt 0,79% (11/1396).

Jährliche Unterschiede in der Abortrate waren nicht festzustellen.

Durchschnittlich wurde der Abort $12,5 \pm 16,8$ Tage (Median: 5,0 Tage, Range: 1 – 51 Tage) nach der Punktion diagnostiziert.

66,7 % der Aborte ereigneten sich in der 1. Woche, 75% in den ersten zwei Wochen nach Punktion der Zotten.

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Summe
CVS gesamt	53	97	153	151	138	126	149	208	171	150	1396
Einlinge	53	91	151	147	134	120	147	199	156	136	1334
Zwillinge	0	4	2	3	4	6	2	4	8	7	40
Drillinge	0	2	0	1	0	0	0	5	7	5	20
Vierlinge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

Tab. 7.1: Anzahl der CVS vor der 24. SSW

III.7.2 Abortrate in der AC – Gruppe

Bei 22 von 4459 Patienten (0,5%) trat nach AC bei Einlingen ein Abort auf. Bei den Zwillingschwangerschaften trat bei 8 von 148 Patienten (5,4%) ein Abort beider Feten auf. Unter diesen 8 Schwangerschaften waren 4 mono- und 4 dichorial.

In keinem Fall trat bei Drillingen ein Abort auf.

Die Abortrate insgesamt lag in der AC – Gruppe über den Untersuchungszeitraum konstant bei 0,65% (30/4635) (siehe Tab.7.2.2). Die Aborte traten bei Einlingen nach durchschnittlich $33,5 \pm 16,5$ Tagen (Median: 35,5 Tage, Range: 1 – 53 Tage) auf, wobei sich 4,5% der Aborte in der ersten Woche und 22,7% in den ersten zwei Wochen ereigneten.

Bei den Zwillingschwangerschaften traten die Aborte im Mittel nach $29,6 \pm 19,5$ Tagen (Range: 5 – 63 Tage, Median: 24,5 Tage) auf. Diese ereigneten sich zu 25% in der ersten Woche und zu 62,5% in den ersten vier Wochen nach Punktion.

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Summe
AC gesamt	338	480	605	649	591	519	395	412	314	332	4635
Einlinge	325	458	578	626	573	504	381	396	305	313	4459
Zwillinge	13	20	21	19	17	14	13	12	7	12	148
Drillinge	0	1	5	2	1	1	1	4	2	7	24
≥ 4 Feten	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	4

Tab. 7.2.1: Anzahl der AC vor der 24. SSW

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Summe
Aborte(Einlinge)	1	1	3	1	6	2	2	5	0	1	22
Aborte(Zwillinge)	1	1	3	0	1	0	1	1	0	0	8
Aborte(Drillinge)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 7.2.2: Anzahl der Aborte in der AC – Gruppe

III.8 Abortrate in der Kontrollgruppe

III.8.1 Spontane Abortrate bei Einlingen

Als Kontrollgruppe für die CVS – Gruppe wurde die Abortrate unter 598 Einlingsschwangerschaften ermittelt, die in der 10. – 12. SSW eine unauffällige Sonoanatomie aufwiesen. Hier trat anschließend bei 12 Schwangerschaften (2,0%) ein Spontanabort ein, wobei der Median bei 59 Tagen lag und nur 8,3% der Aborte in der ersten Woche, bzw. den ersten beiden Wochen nach der Ultraschalluntersuchung auftraten.

Unter den 871 Patientinnen, die in der 14. – 17. SSW einen unauffälligen Ultraschallbefund hatten und als Kontrollgruppe für die AC – Gruppe dienten, traten bei 11 (1,26%) Spätaborte vor der 24. SSW auf. Diese traten im Median

nach 29 Tagen, dabei zu 27,3% in der ersten und zu 36,4% in den ersten beiden Wochen nach der Ultraschalluntersuchung auf.

III.8.2 Abortrate bei Mehrlingen

III.8.2.1 Spontane Abortrate bei Zwillingen

Die Abortrate bei Zwillingen ohne invasive Diagnostik lag bei den Schwangerschaften, die in der 10. – 12. SSW einen unauffälligen Ultraschallbefund hatten, insgesamt bei 6,8%, wobei 7 Aborte (5,7%) bei 122 dichorialen Schwangerschaften auftraten und 3 Aborte (12%) bei 25 monochorialen Schwangerschaften.

In der Gruppe der Zwillingsschwangerschaften, die in der 14. – 17. SSW sonoanatomisch unauffällig waren, lag die Abortrate bei 3,0%. Dabei kam es bei dichorialen Geminianlagen in 2 Schwangerschaften (1,1%) von insgesamt 178 zu einem Abort. Bei monochorialen Gemini traten 5 Aborte (8,7%) bei 57 Schwangerschaften auf.

III.8.2.2 Spontane Abortrate bei Drillingen

Insgesamt wurden 36 trichorial angelegte Drillingschwangerschaften in der 10. – 12. SSW in die Kontrollgruppe eingeschlossen, wobei es bei 3 Schwangerschaften (8,3%) zum spontanen Abort vor der vollendeten 24. SSW kam.

Bei dichorial angelegten Drillingschwangerschaften kam es in einem (33,3%) von 3 Fällen zu einem Abort.

Monochoriale Drillingschwangerschaften wurden in diesem Zeitraum nicht untersucht.

Unter den 20 Drillingschwangerschaften, die in der 14.-17. SSW eine unauffällige Sonoanatomie aufwiesen, wurde kein Spontanabort beobachtet.

IV. Diskussion

IV.1 Indikationen für eine invasive Diagnostik

Trotz des steigenden Durchschnittsalters und des höheren Anteils der Schwangeren über 34 Jahre mit konsekutiv höherer Inzidenz fetaler Trisomien, halbierte sich an dem DEGUM Stufe III Zentrum für pränatale Medizin die Zahl der jährlich durchgeführten invasiven Diagnostik während der untersuchten 8 Jahre. Als Ursache konnten deutliche Veränderungen bei den Indikationen zur invasiven Diagnostik festgestellt werden. Dabei fällt auf, dass neben der häufigsten Indikation für die invasive Diagnostik, dem erhöhten mütterlichen Alter, der auffällige Sonographiebefund bei einem Drittel des Kollektives die wesentliche Indikation zur invasiven Diagnostik darstellte.

Über den Untersuchungszeitraum ging die Zahl der Punktionen, die aufgrund der Altersindikation erfolgten, um ein Drittel zurück. Noch deutlicher reduzierte sich die Zahl der Punktionen wegen auffälliger Laborwerte, d.h. des Triple – Tests, der am Ende des untersuchten Zeitraumes kaum noch Anlass für eine invasive Diagnostik war. Der Grund für diese Entwicklung ist vermutlich der Rückgang des Triple – Tests zugunsten des Nackentransparenz – Screenings im ersten Trimenon, das in unserem Kollektiv bis zum Jahr 2003 keine Biochemie, aber eine zusätzliche, frühe Organdiagnostik umfasste.

Naheliegende Ursachen für den Rückgang der Punktionen aus Altersindikation sind zum einen der Verzicht auf eine invasive Diagnostik nach sonographischem Ausschluss fetaler Anomalien i.S. einer genetischen Sonographie, die in steigendem Maß von den Schwangeren in Anspruch genommen wird [Vintzileos AM et al., 1997, DeVore GR, 2001]. In Korrelation zur Abnahme der Gesamtzahl der Punktionen halbierte sich die Anzahl der Amniozentesen von 1996 bis 2003. Dies lässt sich durch das Angebot einer ausführlichen Ultraschallorgandiagnostik und der individuellen Nutzen – Risiko – Abschätzung erklären. Durch eine gezielte humangenetische Beratung mit individueller Risikoeinschätzung in Zusammenschau der sonographischen Befunde entschieden sich viele Frauen bei sonographisch unauffälligen Befunden gegen eine invasive Diagnostik. Zu

betonen ist die ausführliche genetische Beratung, die ein großer Teil der Schwangeren mit Altersindikation vor Punktion in Anspruch nahm und die oft zu einem Verzicht auf eine invasive Diagnostik führte, sofern anschließend ein unauffälliger sonoanatomischer Befund erhoben wurde, da bei Ausschluss von fetalen Anomalien und sogenannten Markern, die mit Aneuploidie assoziiert sind [Nyberg DA et al. 2001, Bromley B et al. 2002] im 2. Trimester das Risiko für die Trisomie 21 nur noch das 0,3fache des Hintergrundrisikos [Nicolaidis KH, 2003] beträgt. Dieser restriktive Effekt der vorhergehenden genetischen Beratung scheint bei Mehrlingsschwangeren besonders deutlich zu sein [Peters KF et al., 2006]. Vorherige Untersuchungen belegen den Einfluss einer humangenetischen Beratung bzw. des individuellen Beraters [Elimian A et al., 2005] auf die Bereitschaft zur Durchführung einer Amniocentese. Auch wenn unserer Kollektiv über den langen Zeitraum von verschiedenen Humangenetikern beraten wurde, wurde von diesen eine nicht - direktive Beratung angestrebt. Darüber hinaus bestand eine enge Kooperation mit regelmäßigem Feedback von Seiten der Pränatalmediziner, so dass der hohe prädiktive Wert der Ultraschalldiagnostik den beratenden Humangenetikern bekannt war.

Zweite Ursache für den Rückgang der invasiven Diagnostik ist die zunehmende Verbreitung des Ersttrimesterscreenings für fetale Trisomien [Snijders RJM et al. 1996, Snijders RJM et al. 1998]. Das fortgeschrittene maternale Alter gilt seit den 70er Jahren als klassische Indikation für die invasive Diagnostik. Als alternative Screeningverfahren mit geringerer Test positiv Rate ist der in den 80er Jahren etablierte Tripel – Test inzwischen weltweit durch das Ersttrimester – Screening mit zusätzlich höherer Sensitivität verdrängt worden [Nicolaidis KH, 2003]. Zu Beginn unserer Datenerhebung waren die Pränatalzentren Protagonisten des NT – Screenings. Nach Beweis der Zuverlässigkeit des NT – Screenings im deutschsprachigen Raum [Gasiorek-Wiens et al., 2001] verbreitete sich die Methode rasch in die Praxen der niedergelassenen Frauenärzte. Das hohe Engagement der FMF in theoretischer Weiterbildung und praktischem Training der Frauenärzte in der Messung der NT, die durch die Teilnahme der Frauenärzte an berufsbegleitenden Ultraschallfortbildungen der DEGUM, der DGGG, des Berufsverbandes und der regionalen Gynäkologenverbände möglich wurde, bewirkt die zunehmende Abkehr von der Altersindikation für die invasive Diagnostik. Der Rückgang der invasiven Diagnostik und der Wandel bei der

Indikationsstellung ist an unseren Ergebnissen deutlich abzulesen und konnte später auch an anderen europäischen Zentren mit ähnlicher Altersverteilung der Schwangeren beobachtet werden [Zoppi MA et al, 2001, Dhaifalah I et al., 2007]. Wie in anderen Bereichen der Medizin unterstützt die Verfügbarkeit von Information über die Ultraschalldiagnostik und das Ersttrimester-Screening für Laien [Gebhauer – Sesterhenn B, Villinger T, 2001] die Verbreitung der Methode, die im vorliegenden Fall eine Verringerung der Test positiv Rate und konsekutiv der Zahl der unbeabsichtigten Aborte verheißt [Nicolaidis KH, 2003]. Darüber hinaus wird von den Schwangeren das Ersttrimester-Screening für Trisomien wegen des frühen Gestationsalters besonders geschätzt [De Graaf IM et al., 2002] und trotz fehlender Kostenerstattung durch die Krankenversicherungen in Anspruch genommen.

Während der letzten 5 Jahre blieb der Anteil der Feten mit auffälligem Sonographiebefund nach anfänglichem Anstieg während der ersten beiden Jahre mit 35% konstant hoch. Letzteres reflektiert die Selektion der untersuchten Risikoschwangeren, die wegen anamnestischer Risiken oder auffälliger Ultraschallbefunde zur weiterführenden Diagnostik an das Zentrum überwiesen wurden. Zweitens ist dies Folge der detaillierten Organdiagnostik, die eine weitere Selektion von Feten mit erhöhtem Risiko für chromosomale Störungen in das hier untersuchte Kollektiv bewirkte. Unter den Feten mit sonographischen Anomalien war ein Anstieg in der Gruppe mit sonographischen Markern zu erkennen, der durch einen Rückgang der Feten mit strukturellen Anomalien kompensiert wurde. Ein Trend, der vielleicht auf den Wechsel einzelner Untersucher in diesem Jahr mit veränderter, subjektiver Bewertung der sonographischen Marker begründet war.

Eine andere Ursache für die fallenden Punktionszahlen am Zentrum bei insgesamt gleichbleibender Zahl von zugewiesenen Patienten könnte in einer veränderten Politik der zuweisenden Frauenärzte liegen, die eine Verschiebung der Punktionen an andere Orte verursachen könnte. Dagegen spricht, dass die Anzahl der jährlichen Karyotypisierungen aus Amnionzellen am regional einzigen Institut für Humangenetik analog von 426 im Zeitraum 1989 – 90 auf 359 im Zeitraum 1999 – 2003 sank. Im Gegensatz dazu stieg die Zahl der jährlichen Karyotypisierungen aus Chorionzotten von 137 auf 168 [Voigt et al., 2006]. Hier könnte die zunehmende Inanspruchnahme des NT-Screenings die Identifikation von Feten

mit Risiko für Trisomien bewirkt haben, die zunehmend bereits am Ende des ersten Trimenons an das Zentrum zugewiesen wurden. So konnte in einer anderen Untersuchung am selben Zentrum zwischen 1997 und 2000 ein signifikanter Anstieg der Ersttrimesteruntersuchungen von 36% auf Kosten der Ultraschall-Untersuchungen in der 15.-18. SSW nachgewiesen werden [Geipel A, et al., 2007]. Am Zentrum wurde bei erhöhtem Trisomierisiko in der Frühgravidität wegen der früheren und rascheren Karyotypisierung die CVS gegenüber der AC favorisiert. Wie die zitierte Untersuchung belegt, wurde das NT – Screening ab Ende der 90er Jahre von Frauenärzten in niedergelassenen Praxen durchgeführt, die Schwangere wegen verdickter NT an das Zentrum zuwies. Infolgedessen war der Anteil der Feten mit verdickter NT im Gesamtkollektiv des Zentrums überdurchschnittlich hoch und repräsentierte ein Viertel aller Feten mit sonographischen Anomalien in dem hier untersuchten Kollektiv.

IV.2 Anteil der Feten mit chromosomaler Aberration über den Untersuchungszeitraum

Der Anteil der chromosomalen Aberrationen an der Gesamtzahl der Punktionen stieg während des Untersuchungszeitraumes signifikant von 4,0 auf 6,3% an, was einerseits auf das steigende mütterliche Alter und das damit vermehrte Auftreten fetaler Trisomien zurückzuführen ist. Zweitens führt eine detaillierte Ultraschalldiagnostik vor Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik zu vermehrten Punktionen bei sonographischen Auffälligkeiten und zur Vermeidung von Punktionen bei unauffälligen Feten [Vintzileos AM et al., 1997]. Wegen des hohen Risikos einer Aneuploidie bei sonographischen Auffälligkeiten, entschieden sich die betroffenen Patientinnen zum weit überwiegenden Teil für die invasive Diagnostik. Drittens bewirkte die gehäufte Zuweisung von Feten mit verdickter NT am Ende des ersten Trimenons und konsekutiv erhöhtem Trisomerisiko an das Zentrum den ansteigenden Anteil der Aneuploidie im untersuchten Kollektiv aufgrund der höhere Prävalenz der Aneuploidien im früheren Gestationsalter.

Infolgedessen konnte in anderen Zentren ein Absinken des Gestationsalters bei Diagnosestellung der fetalen Aneuploidie beobachtet werden [Zoppi MA et al., 2001]. Ein Effekt, der in unserem Kollektiv nicht nachweisbar war, da vom Beginn des Untersuchungszeitraumes 1993 durch den hohen Anteil der CVS die Rate der Feten mit Diagnose der Aneuploidie vor der 14. SSW mit 40% bereits sehr hoch lag.

Der Anteil der Chromosomenstörungen war in der CVS – Gruppe mit 14,5% höher als in der AC-Gruppe mit 3,7%. Ursache hierfür ist das frühere Gestationsalter bei CVS im Vergleich zur AC und die hohe Rate der Spontanaborte bei Feten mit Trisomien, Triploidie und Monosomie X während des 1. und 2. Trimenons. Außerdem bevorzugten Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine fetale Chromosomenstörung eine frühe Abklärung und wählen deshalb eher die CVS für die Karyotypisierung [Heckerling PS et al., 1994]. Hierzu zählen Schwangere im ersten Trimenon mit sonographischen Auffälligkeiten oder anamnestischen Risikofaktoren wie balanzierten Translokationen.

Das Spektrum der chromosomalen Anomalien war in beiden Untersuchungsgruppen ähnlich. Am häufigsten trat in beiden Gruppen die Trisomie 21 auf, gefolgt von der Trisomie 18, strukturellen Chromosomenstörungen und der Trisomie 13. Einzig die Triploidie und das Ullrich – Turner Syndrom waren in der CVS-Gruppe häufiger vertreten als in der AC-Gruppe. Da der Unterschied des Spontanabortrisikos bei Feten mit Trisomie 21 in der 10. SSW mit 42% und in der 16. SSW mit 31% gering ist und ein ähnlich geringer Unterschied der Abortrisiken für Feten mit Trisomie 18, 13 oder einem Turner-Syndrom mit 76–86% und 52–74% [Snijders RJM et al., 1995] besteht, ist das ähnliche Spektrum der chromosomalen Störungen in der CVS- und der AC-Gruppe zu erklären.

Die Indikationen zur invasiven Diagnostik bei Feten mit chromosomaler Aberration zeigen, dass in den meisten Fällen sonographische Auffälligkeiten vor der invasiven Diagnostik diagnostiziert wurden. Lediglich bei einem Drittel der betroffenen Schwangeren lag das Lebensalter oberhalb von 34 Jahren, so dass die Altersindikation eine dementsprechend geringe Sensitivität hinsichtlich der Entdeckung fetaler Aneuploidie hatte. In Abhängigkeit von der Art der fetalen Chromosomenstörung konnten bei den letalen fetalen Trisomien und der Triploidie in 90% resp. allen Fälle Anomalien diagnostiziert werden, was sich mit den

Ergebnissen anderer Untersucher deckt, die bei Feten mit letalen Trisomien oder Triploidie sonographische Auffälligkeiten mit gleicher Häufigkeit nachgewiesen haben [De Vore GR, 2001].

Bei den Feten mit Trisomie 21 konnten in 84% sonographische Auffälligkeiten diagnostiziert werden. Diese Rate ist vereinbar mit einer Sensitivität der Organdiagnostik im 2. Trimenon für die Entdeckung der Trisomie 21, die in anderen Studienkollektiven bei 82% und 92% lag [Vintzileos AM et al., 1999, De Vore GR, 2001]. Einschränkend sei daraufhingewiesen, dass die Sensitivität aus unserem Kollektiv nicht abgeleitet werden kann, da die wenigen Schwangerschaften mit post partaler Diagnose einer Trisomie 21 hier keine Berücksichtigung fanden. Voraussetzung für die hohe Entdeckungsrate ist die Beurteilung des fetalen Herzens, die einen Schwerpunkt an dem Zentrum darstellt [Gembruch U, Smrcek JM, 1997; Gembruch U et al., 2000; Meise C et al., 2001; Smrcek J et al., 2003; Berg C et al., 2003] und bei jeder Organdiagnostik ab der 11.SSW durchgeführt wurde. Durch die andauernde Verbesserung der hochauflösenden Ultraschallgeräte können Pränatalmediziner mit hoher Qualifikation 83,7 % der fetalen Anomalien bereits in der 11 – 13. SSW [Becker R, Wegner RD, 2006] identifizieren. Auch wenn wir anhand unserer Daten die Sensitivität der nicht invasiven Diagnostik nicht untersuchen können, unterstreichen sie (s. Tab. 3.2.2) den hohen prädiktiven Wert der detaillierten Ultraschalluntersuchung hinsichtlich des fetalen Karyotyps.

IV.3 Anteil der Chorionzottenbiopsien, bzw. Amniozentesen

In Korrelation zur Abnahme der Gesamtzahl der Punktionen halbierte sich die Anzahl der Amniozentesen von 1996 bis 2003. Über den Untersuchungszeitraum blieb die Zahl der CVS im Gegensatz zur AC konstant. Die CVS erfolgte im Mittel in einem um 3 Wochen früheren Gestationsalter. Andere Untersucher wiesen als wesentliches Motiv für die Entscheidung zur CVS den Wunsch der Schwangeren nach früher Abklärung des fetalen Karyotyps nach [Heckerling PS et al, 1994]. Mit zunehmender Verbreitung des Nackentransparenzscreenings ist ein Anstieg der CVS am tertiären Zentrum für Pränatalmedizin zu erwarten, da bei auffälligem

Ersttrimesterscreening durch diese Methode innerhalb weniger Tage eine Karyotypisierung erfolgen kann [Snijders RJ et al., 1994] und die Komplikationsrate der CVS hinsichtlich der Ausbildung von Klumpfüßen geringer ist als bei der frühen Amniocentese [Philip J et al., 2004]. Die an das Zentrum zuweisenden Frauenärzte wurden im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen und die Patientinnen im Einzelgespräch über die verschiedenen Methoden der invasiven Diagnostik und deren spezifische Vorteile und Risiken informiert. Aber vielleicht konnten die Bedenken wegen der früher höher bezifferten Abortrate und Induktion von Extremitätenfehlbildungen bei der CVS nicht ausgeräumt werden, so dass die zuweisenden Frauenärzte die AC der CVS vorzogen [Heckerling PS et al., 1998]. Andererseits blieb die Zahl der CVS im Gegensatz zur AC konstant. Vermutlich wurde die geringere Bereitschaft der Patientinnen zur invasiven Diagnostik aufgrund der Altersindikation durch die zunehmende Zuweisung von Feten mit sonographischen Auffälligkeiten oder verdickter NT im ersten Trimenon kompensiert.

IV.4 Anteil der über 34-jährigen Patientinnen in der AC- und der CVS – Gruppe

In Analogie zum steigenden Anteil der über 34-jährigen Schwangeren in der Bundesrepublik Deutschland, der sich von 1993 – 2003 von 10,8 auf 21,8% verdoppelte (siehe Abb. 3.1), stieg der Anteil der über 34-jährigen Schwangeren um 10% und konsekutiv das durchschnittliche mütterliche Alter in unserem Kollektiv signifikant an. Dabei war der Anteil der über 34-Jährigen als auch das Durchschnittsalter in der AC – und CVS – Gruppe gleich. Auf der Basis der Altersindikation müssten mit steigender Tendenz 20% der Schwangeren in der BRD eine invasive Diagnostik zur Karyotypisierung angeraten werden. Unsere Daten legen jedoch eine gegenteilige Entwicklung bezüglich der Punktionshäufigkeit nahe. Auch wenn unsere, im Risikokollektiv an einem spezialisierten Pränatalzentrum erhobenen Daten, nicht verallgemeinert werden können, lassen sich Trends erkennen, die sich in der Allgemeinbevölkerung fortsetzen. Die Schwangeren nutzen scheinbar zunehmend alternative

Screeningmethoden für chromosomale Störungen oder verzichten auf die invasive Diagnostik, wenn für den Fall der fetalen Erkrankung keine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft gewünscht wird oder diese gesetzlich nicht erlaubt ist. Letzteres lässt sich an den europaweit unterschiedlichen Abbruchraten nach pränataler Diagnostik der Trisomie 21 ablesen [Dolk H et al, 2005]. Bedauerlicherweise sind valide Daten über die Inanspruchnahme der invasiven Pränataldiagnostik als auch die Prävalenz von Chromosomenstörungen mangels zentralem Fehlbildungsregister in Deutschland nicht verfügbar. Epidemiologische Untersuchungen der Eurocat-Gruppe, die sich u.a. mit der Prävalenz der Trisomie 21 zwischen 1980 und 1999 beschäftigt [Dolk H et al., 2005] beschreiben eine jährliche Anzahl von 7000 Schwangerschaften mit Trisomie 21 in Europa. Dabei hat sich in einigen Regionen durch das ansteigende maternale Alter die Prävalenz von Schwangerschaften mit Trisomie 21 seit 1980 auf 1 – 4/1000 verdoppelt. Epidemiologische Studien in der Region Paris belegen eine unterschiedliche pränatale Entdeckungsrate für die Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter, die sich durch die Einführung des Ersttrimesterscreenings änderte. Letzteres bewirkte einen Anstieg der pränatalen Entdeckungsrate der Trisomie 21 in der Gruppe der Schwangeren unter 38 Jahren. Durch die mit 77% hohe Rate der Schwangeren aus dieser Region, die sich nach Diagnose einer fetalen Aneuploidie zur vorzeitigen Beendigung entschließen und die hohe Akzeptanz der invasiven Diagnostik der Schwangeren über 38 Jahre, sinkt die Prävalenz der Trisomie 21 unter den Lebendgeburten in dieser Region trotz des steigenden Anteils Schwangerer im fortgeschrittenem Lebensalter leicht ab [Khoshnood B et al., 2004]. Letzteres setzt eine hohe Rate an Teilnehmerinnen und hohe Validität der Screeningmethode voraus, die in einem zentralisierten Gesundheitssystem eher erreichbar ist. Die derzeitige Situation in der Bundesrepublik Deutschland mit zahlreichen Frauenärzten und individueller Patientenbetreuung ist weniger geeignet vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Darüber hinaus verhindert die Diskussion um die moralische und ethische Bedeutung solcher Screeningtests deren unreflektierte Anwendung für nicht behandelbare Erkrankungen, wie der Trisomie 21, und bewirkt eine Sensibilisierung der Schwangeren und Frauenärzte.

IV.5 Anteil der Mehrlinge in der AC – und CVS – Gruppe

Der Anteil der Zwillinge blieb in der AC – und in der CVS – Gruppe mit ca. 3% relativ konstant. Damit beträgt die Mehrlingsrate in unserem Kollektiv das Doppelte der Normalbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland mit einer Zwillingsprävalenz, die laut Daten des statistischen Bundesamtes von 1,2% im Jahre 1993 auf 1,6% im Jahr 2003 anstieg. Ursachen der hohen Prävalenz von Mehrlingen in unserem Kollektiv könnte die Assoziation von Mehrlingen mit steigendem mütterlichem Alter und eine vorausgehende IVF mit ICSI Behandlung als Indikation zur invasiven Diagnostik sein [Bonduelle M et al., 2001]. Auch in der Mehrlingsgruppe war das fortgeschrittene maternale Alter die häufigste Indikation für die invasive Diagnostik. Jedoch war das durchschnittliche Alter um 16,8 Monate geringer und der Anteil der über 34-Jährigen um 10% geringer bei den Mehrlingsschwangeren im Vergleich mit den Einlingsschwangeren. Vielleicht ist die hohe Rate der Mehrlinge in dem Kollektiv aber auch Folge der anspruchsvolleren Punktionstechnik [Weisz B, Rodeck CH, 2005], die zu einer bevorzugten Zuweisung von Mehrlingen an das Zentrum führte. Andere Untersucher beschreiben eine um 40% geringere Punktionsrate in ihren Kollektiven bei Zwillingschwangeren im Vergleich zu Einlingsschwangeren [Elimian A et al., 2003], vielleicht infolge des höheren Abortrisikos der diagnostischen Punktion [Yukobowich E et al., 2001] oder wegen ablehnender Haltung gegenüber einem abortbehafteten selektiven Fetocid als möglicher Konsequenz bei dem pathologischen Karyotyp eines Geminus [Sebire NJ et al, 1997].

Ab dem Jahr 2000 stieg die Zahl der höhergradigen Mehrlinge bei denen eine invasive Diagnostik, insbesondere die CVS, erfolgte. Letztere wurde der AC wegen des früheren Gestationsalters und der Möglichkeit einer Embryoreduktion bevorzugt, da mehrere Publikationen auf einen Vorteil der Embryoreduktion für das Outcome höhergradiger Mehrlinge hinwiesen [Fasouliotis SJ, Schenker JG, 1997] und die Abortraten der vorherigen diagnostischen CVS gering ist [Eddlemann KA et al., 2000; Brambati B et al., 2001].

IV.6 Abortrate und deren Zeitpunkt nach Punktion bei Ein- und Mehrlingen

Entgegen unserer Erwartungen war die Abortrate sowohl in der CVS– als auch in der AC – Gruppe mit 0,67% und 0,5% geringer als in den jeweiligen Kontrollgruppen mit 2,0% und 1,3% bei den Einlingschwangerschaften. Dieser paradoxe Effekt, der von anderen Untersuchern ebenfalls beschrieben wurde [Odibo A et al., 2008], ist vermutlich auf die Selektion der Schwangeren in den Kontrollgruppen zurückzuführen, die Risikopatientinnen z.B. nach vorausgehenden Aborten, Blutungen oder Stoffwechselstörungen beinhalten. Faktoren, die mit bekanntermaßen konsekutiv erhöhtem Abortrisiko einhergehen [Kozlowski et al., 2007]. In diesen Fällen wurde von den Schwangeren, wie auch an anderen Pränatalzentren beobachtet [Elimian A et al., 2003], eher auf eine invasive Diagnostik verzichtet. Im Vergleich mit dem allgemeinen Spontanabortrisiko von 0,8% [Kong CW et al., 2006], das von Faktoren wie dem maternalen Alter und dem Gestationsalter beeinflusst wird, war das Abortrisiko in unserem Kontrollkollektiv deutlich höher und kennzeichnet das zugewiesene Risikokollektiv.

Im Vergleich mit einer kürzlich erschienenen Multizenteranalyse, in der ein Abortrisiko von 0,9% nach Amniocentese und 1,3% nach CVS beschrieben wurde [Mujezinovic F, Alfirovic Z, 2007] waren die Abortraten in unserem Kollektiv gering. Jedoch könnte durch die möglicherweise fehlende Erfassung weniger Aborte im Follow up, das aber immerhin 94,6 % aller punktierten Schwangeren umfaßte, die Abortrate positiv beeinflusst sein. Darüber hinaus führt das Fehlen einer adäquaten Kontrollgruppe bei den meisten Studien, die die Abortrate nach invasiver Diagnostik ermitteln, zu einer Unterschätzung des punktionsbedingten Abortrisikos [Mujezinovic F, Alfirovic Z, 2007].

Bemerkenswert war die lange Latenzzeit zwischen Punktion und Diagnose der Aborte von durchschnittlich 12,5 Tagen nach CVS und 33,5 Tagen nach AC. Dies deckt sich jedoch mit den Daten anderer Untersucher, die ähnlich lange Latenzzeiten von bis zu 7 Wochen nach Punktion beschreiben [Saltvedt S, Almström H, 1999]. Diese lange Latenzzeit lässt an der Kausalität der Punktion für den Abort zweifeln.

Bei den Zwillingsschwangerschaften trat nach CVS bei 4,6% und nach AC bei 4,9% ein Abort vor der 24. SSW ein. Diese betrafen in der CVS – Gruppe ausschließlich monochoriale und in der AC – Gruppe jeweils zur Hälfte mono- und dichoriale Gemini. Im Vergleich mit den Abortraten in den Kontrollgruppen mit 6,8% und 3,0% waren die Abortraten in den punktierten Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich. Wobei in der Kontrollgruppe die Abortrate der monochorialen Zwillinge doppelt so hoch war wie bei dichorialen, was sich durch das gehäufte Auftreten von feto – fetalen Transfusionssyndromen bei monochorialen Gemini im 2. Trimenon erklärt [Sebire NJ et al., 1997]. Die Abortraten bei dichorialen Zwillingen innerhalb von 4 Wochen nach Amniocentese im 2. Trimenon werden mit 2,73% im Vergleich mit 0,63% im Kontrollkollektiv beschrieben [Yukobowich E et al., 2001] und entsprechen der Abortrate von 3,1% in unserem gemischten Kollektiv aus mono- und dichorialen Zwillingen unter Berücksichtigung eines Intervalls von 4 Wochen nach Punktion. Unter Berücksichtigung der Chorionizität lag die Abortrate bei den dichorialen Gemini in unserem Kollektiv bei 2,4%. Im Vergleich mit den Einlingsschwangerschaften ist die Abortrate bei den dichorialen Mehrlingen in unserem Kollektiv signifikant höher ($p=0,0004$). Bedauerlicherweise bleibt in vielen Studien zur Abortrate bei Mehrlingen die Chorionizität unberücksichtigt, obwohl diese einen deutlichen Einfluß hat [Sebire NJ et al., 1997]. Die Abortrate in unseren Zwilling-Kontrollkollektiven war vergleichbar mit einem durchschnittlichen Mehrlingskollektiv, das stets von hohen Abortraten bedroht ist, so dass zusätzliche Risikofaktoren in unserem Kollektiv, im Gegensatz zu den Einlingen, wohl einen weniger merkbaren Einfluß hatten. In anderen Untersuchungen [Millaire M et al., 2006] erhöhte die Amniocentese bei Gemini das Abortrisiko um den Faktor 2,42. Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen lag die Abortrate in unserem Kollektiv bei den Mehrlingen höher als bei den Einlingen [Yukobowich E et al., 2001]. Jedoch übertraf die Abortrate der Mehrlinge die der Einlinge nach CVS oder AC um den Faktor 7 bzw. 10 und damit mehr als in anderen Untersuchungen mit einem 4,5fachen Risiko in der letztzitierten Untersuchung. Hierfür dürfte wiederum der hohe Anteil der abortbehafteten, monochorialen Gemini in unserem Kollektiv verantwortlich sein.

Bei den 20 Drillingschwangerschaften wurde nach CVS kein Abort beobachtet, während in der zugehörigen Kontrollgruppe bei 10,3% der Schwangerschaften ein Abort eintrat. Alle punktierten Mehrlingsschwangeren trugen die Schwangerschaft mindestens bis zur 24. SSW aus. Die Publikationen zu Abortraten nach CVS bestätigen das von uns beobachtete geringe Abortrisiko nach CVS bei höhergradigen Mehrlingen [Bhide A, Thilaganathan B, 2004; Rochon M, Stone J, 2003], jedoch ist das Fehlen von Aborten vermutlich Folge der geringen Größe der Drillingsgruppe in unserem Kollektiv.

V. Zusammenfassung

Aufgrund der gravierenden epidemiologischen Veränderung hinsichtlich des steigenden Lebensalters der schwangeren Frauen in der Bundesrepublik Deutschland und der damit verbundenen steigenden Inzidenz fetaler Trisomien, ergeben sich für die Betreuung von Schwangeren essentielle Fragen bezüglich alternativer Screeningmethoden für fetale Trisomien und deren Akzeptanz von Seiten der Schwangeren.

In der vorliegenden Studie wurde die Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik an einem Zentrum für Pränatale Medizin über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht. In der Hälfte der Fälle erfolgte die invasive Diagnostik aus der Altersindikation. Jedoch sank die Anzahl der jährlich durchgeführten Amniozentesen aus dieser Indikation über den Untersuchungszeitraum trotz des steigenden Durchschnittsalters der Schwangeren in dem untersuchten Kollektiv um ein Drittel. Während die hohe Akzeptanz der detaillierten Ultraschalldiagnostik die Selektion eines Risikokollektives für chromosomale Störungen bewirkte, die im Rahmen der anschließenden invasiven Maßnahmen mit steigender Prävalenz diagnostiziert wurden. Demgegenüber rückten die Punktionen aufgrund auffälliger biochemischer Screeningtests aus dem 2. Trimenon, wie dem Triple-Test, in den Hintergrund.

In dem untersuchten Kollektiv war der Anteil der Mehrlingsschwangeren als Ausdruck des an das Zentrum zugewiesenen Risikokollektives mit 3% überdurchschnittlich hoch. Im Vergleich mit den Einlingsschwangerschaften war das maternale Alter in dieser Gruppe 16 Monate jünger, jedoch war dieses die häufigste Indikation zur invasiven Diagnostik, bei der sich im Falle der Drillingschwangerschaften ein Trend von der AC zur CVS abzeichnete.

In dem untersuchten Kollektiv war die Abortrate nach CVS mit 0,68% und AC mit 0,5% bei den Einlingsschwangeren bemerkenswert gering, was vermutlich auf die Vermeidung von Punktionen bei erhöhtem Abortrisiko zurückzuführen ist. Die Latenzzeit bis zur Diagnose der Aborte nach Punktion war im Falle der AC mit 33 Tagen deutlich länger als nach CVS mit 12 Tagen. Im Vergleich mit den Einlingen war die Abortrate bei den Zwillingen mit 4,6% und 4,9% deutlich höher und entsprach eher den Abortraten in anderen Untersuchungen.

Als Fazit: Die vorliegende Untersuchung belegt einen Wandel in der Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik in der Schwangerschaft als Folge der hohen Akzeptanz nicht invasiver Pränataldiagnostik. Es ist zu erwarten, dass durch die Verbreitung des Nackentransparenzscreenings im 1. Trimenon in Kombination mit der weiterführenden Ultraschalldiagnostik im 2. Trimenon die Inanspruchnahme der invasiven Diagnostik weiter rückläufig ist.

VI. Literaturverzeichnis

1. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, J Hegesh: First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:69-72
2. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, Cararach M, Carrera JM: The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:295-300
3. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, Cararach M, Carrera JM: The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;7:295-300
4. Antsaklis A, Souka AP, Deskalakis G, Kavalakis Y, Michalas S: Second – trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling prenatal diagnosis in multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Nov; 20 (5):476-481
5. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Aug;26(2):154-7
6. Azmanov DN, Milachich TV, Zaharieva BM, Michailova GI, Dimitrova VG, Karagiozova ZH, Maznejkova VT, Chernev TA, Toncheva DI: Profile of chromosomal aberrations in different gestational age spontaneous abortions detected by comparative genomic hybridization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Apr; 131 (2); 127-131

7. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):613-8
8. Benacerraf BR Barrs V, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 151:1078-1079
9. Benacerraf BR: The second-trimester fetus with Down syndrom: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7: 147-155
10. Berg C, Geipel A, Smrcek J, Krapp M, Germer U, Kohl T, Gembruch U, Baschat AA. Prenatal diagnosis of cardiosplenic syndromes: a 10-year experience. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):451-9
11. Bhide A, Thilaganathan B. What prenatal diagnosis should be offered in multiple pregnancy? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Aug;18(4):531-42
12. Bilardo CM, Müller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K: Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasounds Obstet Gynecol.* 2001; 17:288-294
13. Bindra R, Curcio P, Cicero S, Martin A, Nicolaides KH: Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:587-89
14. Böhlandt S, von Kaisenberg CS, Wewetzer K, Christ B, Nicolaides KH Brand-Saberi B: Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses *Hum reprod.* 2000; 15(5):1155-8
15. Bonduelle M, Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, Devroey P. Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1588-91
16. Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre T, Martinez JM, Fortuny A: Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1612-1617
17. Borrell A, Martinez JM, Farre MT, Azuley M, Cararach V, Fortuny A: Reversed end-diastolic flow in first trimester umbilical artery: an ominous new sign for fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(1):204-7

18. Brambati B, Tului L, Guercilena S, Alberti E: Outcome of first – trimester chorionic villus sampling for gene investigation in multiple pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; Mar; 17 (3): 209-216
19. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002 Dec;21(12):1387-94. Erratum in: *J Ultrasound Med.* 2003 Feb;22(2):162
20. Büning H, Trenkler G: Kapitel 4: Einstichproben – Problem. In: Büning H, Trenkler G: *Nichtparametrische statistische Methoden. 2. erweiterte und völlig überarbeitete Auflage, 68 – 74, Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1994*
21. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M: Omphalocele and gastroschisis in Europe: a Survey of 3 million births 1980 – 1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet.* 1995 Aug 28; 58 (2): 187-194
22. Campbell S, Pearce JM. The prenatal diagnosis of fetal structural anomalies by ultrasound. *Clin Obstet Gynaecol.* 1983 Dec;10(3):475-506
23. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M: Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 1-4
24. Cederholm M, Sjoden PO, Axelsson O: Psychological distress before and after prenatal invasive karyotyping. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; Jun; 80 (6): 539-545
25. Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann H, Heling KS: Sonoanatomie des fetalen Herzens. Vorschlag einfacher Schnittebenen für den Nichtkardiologen. *Ultraschall Klein Prax.* 1994 (6): 59-67
26. Chaoui R, Gembruch U: Zur Epidemiologie der kongenitalen Herzfehler beim Feten und Neugeborenen. *Gynäkologe.* 1997; 30:165-169
27. Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, Bierlich A, Bollmann R: Pränatale Diagnostik von Herzfehlern und assoziierte chromosomale Aberrationen. *Ultraschall in Med.* 1999; 20:177-184
28. Chasen ST, Kalish RB, Chevenak FA: Gestational age at abortion: the impact of first – trimester risk assessment for aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep; 195 (3): 839 – 842
29. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001; 358:1665-1667
30. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic

- screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Aug;171(2):392-9
31. Cuckle H: Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet.* 2001; 358:1658-1659
 32. Cuckle H: Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet* 2001; 358:1658-165
 33. De Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JM. Womens' preference in Down syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2002 Jul;22(7):624-9
 34. DEGUM – Stufen der Sektion „Gynäkologie und Geburtshilfe“. Anforderungen zur Erlangung der DEGUM – Stufen I – III. Neue Richtlinien ab 01. Januar 2002! [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.degum.de/> [2002, 09.01.04]
 35. DEGUM-Mitteilungen: Qualitätsanforderungen an die weiterführende differentialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (=DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med.* 2001; 22:M91-M93
 36. Devine PC, Simpson LL: Nuchal translucency and its relationship to congenital heart disease. *Seminars in Perinatology.* 2000; 24:343-351
 37. De Vore GR: The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; 21: 40-45
 38. De Vore GR: Is genetic ultrasound cost – effective? *Semin Perinatol.* 2003 Apr; 27 (2): 173 – 182
 39. Dhaifalah I, Mícková I, Vrbická D, Santavý J, Curtisová V. Advanced maternal age as an indication for invasive prenatal diagnostics? *Ceska Gynekol.* 2007 May;72(3):181-4
 40. Dolk H, Loane M, Garne E, De Walle H, Queisser-Luft A, De Vigan C, Addor MC, Gener B, Haeusler M, Jordan H, Tucker D, Stoll C, Feijoo M, Lillis D, Bianchi F. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005 Nov; 53 Spec No 2:2S87-95
 41. Eddleman KA, Stone JL, Lynch L, Berkowitz RL. Chorionic villus sampling before multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Nov;183(5):1078-81.

42. Elimian A, Lawlor P, Figueroa R, Wiencek V, Garry D, Quirk JG. Intrapartum assessment of fetal well-being: any role for a fetal admission test? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Jun;13(6):408-13
43. Elimian A, Demsky M, Figueroa R, Ogburn P, Spitzer AR, Quirk JG. The influence of genetic counselors on the acceptance of mid-trimester amniocentesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Mar;17(3):219-21
44. Faber R, Stepan H, Schilde M, Froster UG, Horn LC: Genauigkeit pränataler Diagnosen bei terminierten Schwangerschaften – eine retrospektive Analyse der Ergebnisse und Einflussfaktoren. *Z Geburtsh Neonatol.* 2001; 205: 54-59
45. Fasouliotis SJ, Schenker JG. Multifetal pregnancy reduction: a review of the world results for the period 1993-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Dec;75(2):183-90
46. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M, Euroscan Study Group: Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 19 (4): 329 – 333
47. Garne E, Stoll C, Clementi M, Euroscan Group: Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 May; 17 (5): 386 – 391
48. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackelöer BJ, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J, Bahlmann F, Pruggmayer M, Schneider KTM, Seefried W, Fritzer E, Von Kaisenberg CS: Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency screening and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:645-648
49. Gebhauer-Sesterhenn B, Villinger T: Schwangerschaft und Geburt – Informieren, Orientieren und Begleiten. 1. Aufl., 25-27, Gräfe &Unzer, 2001
50. Geipel A, Gembruch U. Stellenwert der NT – Messung – Ist das Alter keine Indikation zur Amniozentese mehr? *Geburtsh Frauenheilk.* 2005; 65: 636-638
51. Geipel A, Daiss T, Katalinic A, Germer U, Kohl T, Krapp M, Gembruch U, Berg C: Änderung der Einstellung zu gezielter nicht – invasiver Aneuploidie – Screening – Untersuchung bei Spätgebärenden in einem deutschen Zentrum der Maximalversorgung. *Ultraschall in Med.* 2007; 28:67-70
52. Gembruch U, Hansmann M, Bald R, Zerres K, Schwanitz G, Födisch HJ: Prenatal management in fetuses with cystic hygromata colli. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988; 29: 241-55

53. Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M: Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3:310-317
54. Gembruch U, Smrcek JM: The prevalence and clinical significance of tricuspid valve regurgitation in normally grown fetuses and those with intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 9:374-382
55. Gembruch U, Germer U, Baschat AA, Shi C, Geipel A and Baumann P: Early detection of fetal cardiac anomalies. *Fetal Diagn Ther.* 1998; 13 (suppl 1)
56. Gembruch U, Shi C-y, Smrcek JM: Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15:20-31
57. Georgsson Ohman S, Saltvedt S, Grunewald C, Waldenstrom U: Does fetal screening affect women's worries about the health of their baby? A randomized controlled trial of ultrasound screening for Down's Syndrom versus routine ultrasound screening. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jul; 83 (7): 634 – 640
58. Germer U, Gembruch U, Geipel A, Krapp M, Diedrich K: Frühes Fehlbildungsscreening als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Karyotypisierung in der Schwangerschaft. *Frauenarzt.* 1998; 39:242-55
59. Germer U, Kohl T, Smrcek JM, Geipel A, Berg C, Krapp M, Friedrich HJ, Diedrich K, Gembruch U: Comparison of ductus venosus blood flow waveform indices of 607 singletons with 133 multiples at 10-14 weeks gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 187-192
60. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaidis KH: Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18:610-14
61. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, van der Meulen JHP: Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001 Aug; 323: 423 – 437
62. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M, EUROSCAN Study Group: Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn.* 2002 Jul; 22 (7): 616 – 623
63. Heckerling PS, Verp MS, Hadro TA. Preferences of pregnant women for amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal testing: comparison of patients' choices and those of a decision-analytic model. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1215-28

64. Heckerling PS, Verp MS, Albert N. The role of physician preferences in the choice of amniocentesis or chorionic villus sampling for prenatal genetic testing. *Genet Test.* 1998;2(1):61-6
65. Hobbins JC, Grannum PA, Berkowitz RL, Silverman R, Mahoney MJ. Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Jun 1;134(3):331-45
66. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD: Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11 – 14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071 – 1073
67. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides C: Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Gen.* 1997b; 69:207-216
68. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nikolaidis KH: Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ.* 1999; 318:81-85
69. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaides KH: Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996b; 7:239-44
70. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH: Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997a; 10:242-246
71. Informationen zur Pränatalmedizin. Die Untersuchungsverfahren. 2004 [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.praenatalmed.de/> [2004, 09.01.04]
72. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH: What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000 Aug; 14 (4): 651 – 662
73. Johns N, Al – Salti W, Cox P, Kilby MD: A comparative study of prenatal ultrasound findings and post – mortem examination in tertiary referral centre. *Prenat Diagn* 2004; 24: 339 – 346
74. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG.* 2004 May;111(5):485-90
75. Knilans TK: Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995;19:483-492
76. Knippel A: Qualitätssicherung in einem Pränatalzentrum. *Ikon* 2004 (Apr): 9 – 11

77. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, Lau TK. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2006 Oct;26(10):925-30
78. Kozlowski P, Knippel A, Stressig R: Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20460 cases. *Ultraschall Med.* 2007 Jun 29
79. Krapp M, Denzel S, Katalinic A, Berg C, Germer U, Gembruch U: A preliminary study of fetal ductus venosus blood flow during the first stage of labor. *Arch gynecol Obstet.* 2002; (in press)
80. Kullendorff CM, Larsson LT, Jörgensen C. The advantage of antenatal diagnosis of intestinal and urinary tract malformations. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 Feb;91(2):144-7
81. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L: Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9):4166-70
82. Levi S: Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformation. *Prenat diagn.* 2002; 22: 285-295
83. Lin AE, Herring AH, Scharenberg Amstutz K, Westgate MN, Lacro RV, Al – Jufan M, Ryan L, Holmes LB: Cardiovascular Malformations: Changes in Prevalence and Birth Status, 1972 – 1990. *American Journal of Medical Genetics* 1999 (84): 102 – 110
84. Long G, Sprigg A: A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen.* 1998; 5 (1): 6 – 10
85. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH: Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks. The role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998a; 12:380-384
86. Meise C, Germer U, Gembruch U. Arterial Doppler ultrasound in 115 second- and third-trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 May;17(5):398-402
87. Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, Meinel K: Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM – Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med* 2001; 22: M91-M93

88. Merz E, Meinel K, Bald R, Bernaschek G, Deutinger J, Eichhorn K, Feige A, Grab D, Hackelöer BJ, Hansmann M, Kainer F, Schillinger W, Schneider KTM, Staudach A, Steiner H, Tercanli S, Terinde R, Wisser J: DEGUM – Stufe – III – Empfehlung zur „weiterführenden“ sonographischen Untersuchung (= DEGUM – Stufe II) im Zeitraum 11 – 14 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 218 – 220
89. Merz E: DEGUM – Standards in der gezielten pränatalen Ultraschalldiagnostik (18 – 22 Schwangerschaftswochen). *Ultraschall in Med* 2001; 22: 199
90. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Jun;28(6):512-8. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Aug;28(8):677
91. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007 Sep;110(3):687-94
92. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:782-786
93. Nicolaides KH: Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321
94. Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first – trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynaecol* 2004; 191: 45-67
95. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2001 Oct;20(10):1053-63
96. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the Fetal Loss Rate After Second-Trimester Genetic Amniocentesis: A Single Center's 16-Year Experience. *Obstet Gynecol.* 2008 Mar;111(3):589-95
97. Pajkert E, Mol BW, Van Lith JMM, Bleker OP, Bilardo CM: Screening for Down´s syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;123:156-162
98. Paladini D: Prenatal screening of congenital heart disease between ethics and cost – effectiveness. Time for a change in current prenatal ultrasound screening policies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 225 – 228

99. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot ML, Nicolaides KH: Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995b; 12:957-962
100. Papp C, Papp Z: Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 15 (2): 159 – 165
101. Peters KF, Saltsman BM, Petrill SA. Twin gestation pregnancies: genetic counseling and testing experience. *J Genet Couns.* 2006 Apr;15(2):119-27
102. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkin A, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG, NICHD EATA Trial Group: Late first – trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004 Jun; 103 (6): 1164 – 1173
103. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). In der Fassung vom 10. Dezember 1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr.60a vom 27.März 1986), zuletzt geändert am 23.Oktober 1998 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr.16 vom 26. Januar 1999)
104. Roberts T, Henderson J, Mugford M, Bricker L, Neilson J, Garcia J: Antenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: a systematic review of studies of cost and cost effectiveness. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002; 109: 44-56
105. Roberts T, Mugford M, Piercy J: Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and comparing cost effectiveness: a decision analysis approach. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 960-970
106. Rochon M, Stone J. Invasive procedures in multiple gestations. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Apr;15(2):167-75
107. Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, DalCompo S, Simpson JL, Depp R, Gerbie AB. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Aug 1;152(7 Pt 1):822-7
108. Sachs L: Abhängigkeitsmaße: Korrelation und Regression. In: Sachs L: *Angewandte Statistik.* 7. Auflage, 489 – 560, Springer, Berlin, Heidelberg 1992
109. Saltvedt S, Almström H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Jan;78(1):10-4

110. Salomon LJ, Bernhard JP, Taupin P, Benard C, Ville Y: Relationship between nuchal translucency at 11-14 weeks and nuchal fold at 20-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:636-637
111. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y: Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as a part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1029-1034
112. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH: Screening for trisomie 21 in twin pregnancies and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996b; 103:999-1003
113. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Oct;104(10):1203-7
114. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Jun;7(6):421-3
115. Shulman LP, Phillips O, Emerson DS, Felker RE, Tharapel AT: Fetal `space-suit` hydrops in the first trimester: differentiating risk for chromosome abnormalities by delineating characteristics of nuchal translucency. *Prenat Diagn* 2000; 20:30-32
116. Smrcek JM; Germer U; Gembruch U: Functional pulmonary valve regurgitation in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:254-259
117. Smrcek JM, Gembruch U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, Germer U. The evaluation of cardiac biometry in major cardiac defects detected in early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Jun;268(2):94-101. Epub 2002 Oct 29
118. Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 1994 Jul;14(7):543-52
119. Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH: Maternal Age and Gestational Age-Specific Risk for Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 356-367
120. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH: First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:216-226

121. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343-346
122. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V Nicolaides KH: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:9-17
123. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V Nicolaides KH: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:9-17
124. Stauber M, Weyerstahl T: Untersuchungen in der Schwangerschaft. In: Stauber M, Weyerstahl T: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1. Aufl., 494-532, Thieme, Stuttgart 2001
125. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP, Finck S. Evaluation of prenatal diagnosis by a registry of congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 1992 Apr;12(4):263-70
126. Strauss A, Hepp H: Qualitätskriterien und Haftungskriterien der sonographischen Pränataldiagnostik. Was darf man – darf man was übersehen? *Z Geburtsh Neonatol* 2001; 205: 2-11
127. Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P: Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997:1654-1658
128. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth CV. Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug;90(2):187-90
129. Vintzileos AM, Ranzini AC, Guzman ER, Ananth CV, Day-Salvatore D, Fisher AJ, Sonographic identification of fetuses with Down syndrome in the third trimester: a matched control study. *Obstet Gynecol.* 1999 May; 93(5 Pt 1):702-6
130. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Beazoglou T, Knuppel RA: Routine second-trimester ultrasonography in the United States: A cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 655-660
131. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Day – Salvatore DL, Beazoglou T, Knuppel RA: Cost – benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr; 95 (4): 577 – 583
132. Voigt R, Axt-Fliedner R, Frank V, Eckhold J, Zuther C, Germer U, Gembruch U, Diedrich K, Schwinger E: Invasive pränatale Diagnostik im Umbruch. *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 870-875

133. Von Kaisenberg CS: Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz. In Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snijders JM (eds), Die Ultraschalluntersuchung der 11.-14. Schwangerschaftswoche. The Parthenon Publishing Group Ltd. Casterton Hall, Carnforth Lancs, UK 2000, pp103-122
134. Wahode J, Bald R, Gembruch U, Hansmann M: Zwischenbilanz eines Zentrums der Stufe III für pränatale Diagnostik und Therapie. *Ultraschall Klin Prax* 1988; 3: 79-85
135. Wald NJ, Hackshaw AK: Combining ultrasound and biochemistry in the first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 17:821-829
136. Weisz B, Rodeck CH. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2005 Sep;25(9):751-8. Review.
137. Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT: Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. *BMJ* 2002 Jul; 325: 15 – 25
138. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Apr;11(4):258-61
139. Wilson RD: Amniocentesis and chorionic villus sampling. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000 Apr; 12 (2): 81- 86
140. Yagel S, Weissmann A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R: Congenital heart defects. Natural course and in utero development. *Circulation* 1997; 96:550-555
141. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis(1). *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):231-4
142. Zlotogora J: Parental decisions to abort or continue a pregnancy with an abnormal finding after an invasive prenatal test. *Prenat Diagn.*2002 Dec; 22 (12): 1102 – 1106
143. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G: Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older. *Obstet Gynecol.* 2001 Jun; 97 (6): 916 – 920
144. Zosmer N, Souter VL, Chan CSY, Huggon IC, Nicolaidis KH: Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:829-833

VII. Anhang

VII.1 Statistik

VII.1.1 Lineare Regression

Generell wird bei einer univariaten linearen Regression ein linearer Zusammenhang zwischen einem Regressanden y (abhängige Variable) und einem oder mehreren Regressoren x_1, \dots, x_p (unabhängige Variable(n)) angenommen. Im Falle eines Regressors, also $p=1$, spricht man von einem einfachen linearen Regressionsmodell. Im Folgenden wird untersucht, inwiefern die jeweiligen Zielvariablen y einem linearen Trend unterliegen, also als lineare Funktion der Zeit darstellbar sind. Dieser Zusammenhang ist natürlich nicht exakt, sondern wird gemäß Annahme additiv von einem Fehlerterm beeinflusst. Dies bedeutet, es resultiert das folgende Modell:

$$y_i = \alpha + \beta x_i + e_i \quad i = 1, \dots, n,$$

wobei

y_i = Regressand bei i – ter Messung, z.B. die Variable „Anteil der Feten mit chromosomalen Abberationen bezogen auf die Gesamtzahl der Punktionen“,

α = Intercept,

β = Steigungsparameter,

x_i = i – te Messung des Regressors, hier die Zeit in Jahren im interessierenden

Untersuchungszeitraum,

e_i = Fehler bei i – ter Messung,

n = Anzahl der Messungen.

Die Regressionsparameter α und β werden nun so bestimmt, dass die Summe der Fehlerquadrate minimal wird. Diese Vorgehensweise schlägt sich auch in dem

Namen der Schätzprozedur nieder und wird als Kleinste – Quadrate (KQ) – Methode bezeichnet. Die dabei berechneten Regressionsparameter liefern in einem einfachen linearen Regressionsmodell eine Gerade, die die Summe der quadrierten (vertikalen) Abstände zwischen dem gemessenen und geschätzten Regressanden minimiert. Zur Beschreibung der Schätzmethodik sei $\tilde{y} = \tilde{\alpha} + \tilde{\beta}x$ eine (beliebige) Schätzung des Regressanden, so dass das Minimierungsproblem die folgende Gestalt besitzt

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \tilde{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \tilde{\alpha} - \tilde{\beta}x_i)^2 \rightarrow \min_{\tilde{\alpha}, \tilde{\beta}}.$$

Das Ziel ist demnach, die Regressionsparameter so zu bestimmen, dass die Summe der Quadrate der vertikalen Abweichungen der empirischen y – Werte von der geschätzten Geraden kleiner sein soll, als von jeder anderen Geraden. Als Lösung ergeben sich die KQ – Schätzer $\hat{\alpha}$ und $\hat{\beta}$, mit

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})y_i}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

und

$$\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x}.$$

Das hier betrachtete lineare Regressionsmodell besitzt die folgenden grundlegenden Annahmen:

1. die Regressanden y_1, \dots, y_n sind zufällig, d.h. fehlerbehaftet,
2. die Regressoren x_1, \dots, x_n werden als nicht stochastisch angesehen,
3. der erwartete (durchschnittliche) Fehler ist Null, d.h. $E(e_i) = 0$ für alle $i = 1, \dots, n$,
4. alle Fehler haben die gleiche Varianz („Homoskedastie“), folglich ist $\text{Var}(e_i) = \sigma^2$ für alle $i = 1, \dots, n$ und

5. die Fehler sind paarweise unkorreliert, mit anderen Worten $\text{Cov}(e_i, e_j) = 0$ für alle $i \neq j$.

Hier bezeichnet $E(\delta)$ den Erwartungswert, $\text{Var}(\delta)$ die Varianz einer Zufallsvariablen δ und $\text{Cov}(\delta, \varepsilon)$ die Kovarianz zweier Zufallsvariablen δ und ε .

Zur Untersuchung eines linearen zeitlichen Anstiegs der Zielvariablen im Laufe der Zeit, ist die folgende Nullhypothese (H_0) mit der dazugehörigen Alternativhypothese (H_1) von Interesse:

$$H_0 : \beta \leq \beta_0 = 0$$
$$\text{vs. } H_1 : \beta > \beta_0 = 0.$$

Dazu wird eine Teststatistik verwendet, die, grob gesprochen, die standardisierte Differenz zwischen $\hat{\beta}$ und dem hypothetischen Steigungsparameter β_0 vergleicht. Im Falle von normalverteilten Fehlern ist diese Teststatistik unter H_0 t -verteilt mit $n-2$ Freiheitsgraden. Die oben genannte Nullhypothese wird also verworfen, falls

$$\frac{\hat{\beta} - \beta_0}{s_{\hat{\beta}}} > t_{n-2; 1-\alpha}.$$

Hier bezeichnet $t_{n-2; 1-\alpha}$ das $1-\alpha$ -Quantil der t -Verteilung mit $n-2$ Freiheitsgraden und $s_{\hat{\beta}}$ ist die Standardabweichung des geschätzten Steigungskoeffizientens. Zur Durchführung des Tests wird der Fehler 1. Art i. A. auf $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

Die bereits erwähnte Normalverteilungsannahme modelliert eine eingipflige, symmetrische Verteilung, mit wenig sogenannter Wahrscheinlichkeitsmasse in den Rändern. Letzteres impliziert eine verschwindend geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Ausreißern in den (kardinal skalierten) Daten.

Zur Überprüfung der Nullhypothese normalverteilter Residuen lassen sich generell sogenannte „Tests auf Güte der Anpassung“ nutzen. Ein bekanntes Beispiel ist der Kolmogorow – Smirnow – Test. In der vorliegenden Situation liegen jedoch

z.B. Anteilswerte und / oder geringe Fallzahlen vor, so dass auf Resamplingverfahren zurückgegriffen wurde. Diese werden im nachfolgenden Kapitel kurz beschrieben.

VII.1.2 Resampling - Verfahren

Resampling Methoden sind computerintensive statistische Verfahren, die auf der Erzeugung künstlicher Stichproben basieren. Diese Vorgehensweise findet besonders dann Anwendung, wenn klassische Verfahren ungeeignet erscheinen oder adäquate Methoden zur statistischen Entscheidungsfindung nicht existieren. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlichster Ansätze die zu diesen Methoden gezählt werden. In den folgenden beiden Abschnitten werden nun zwei solcher Verfahren beschrieben.

VII.1.2.1 Bootstrap - Verfahren

Ähnlich wie Baron Münchhausen sich hier zu Lande an den eigenen Haaren aus dem Sumpf zieht, geschieht dies im anglistischen Sprachraum mit Hilfe der eigenen Stiefelriemen („to pull oneself up by one's own bootstraps“). In dieser Redewendung liegt auch der Name dieser statistischen Verfahren begründet.

Ausgangspunkt für die hier genutzte Bootstrap - Methodik ist die einfache lineare Regression, wie diese im Abschnitt II.6.1 beschrieben ist. Basierend auf n Beobachtungen y_1, \dots, y_n ergeben sich die KQ - Schätzer $\hat{\alpha}$ und $\hat{\beta}$. Mit anderen Worten, es resultieren die n geschätzten Residuen

$$\hat{e}_i = y_i - \hat{y}_i = y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}x_i \quad i = 1, \dots, n.$$

Nun werden in jedem von K Durchläufen jeweils n künstliche Beobachtungen $y_{1,boot}, \dots, y_{n,boot}$ generiert. Dazu wird eine Stichprobe der Länge n „mit

Zurücklegen“ aus den ursprünglich geschätzten Residuen gezogen und zum geschätzten Modell addiert. Folglich gilt

$$y_{i,boot} = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i + \hat{e}_{i,boot} \quad i = 1, \dots, n,$$

wobei $\hat{e}_{i,boot}$ das i - te Element der n -dimensionalen Bootstrap - Stichprobe der KQ - Residuen darstellt. Aus diesen „neuen“ n Beobachtungen werden dann wiederum die

KQ - Schätzer $\hat{\alpha}_{boot}$ und $\hat{\beta}_{boot}$ für die Regressionsparameter bestimmt. Nach K Ziehungen (z. B. $K=10000$) resultieren also K Schätzungen $\hat{\beta}_{1,boot}, \dots, \hat{\beta}_{K,boot}$ für den Steigungsparameter β . Diese Schätzungen werden im Anschluss daran der Größe nach geordnet, so dass $\hat{\beta}_{(1,boot)} \leq \dots \leq \hat{\beta}_{(K,boot)}$ gilt. Ein approximativer $(1 - \alpha)$ - Konfidenzbereich für β kann dann in der folgenden Form konstruiert werden:

$$KI = [\hat{\beta}_{(\lfloor \alpha/2 \cdot K \rfloor, boot)}; \hat{\beta}_{(\lceil (1-\alpha/2) \cdot K \rceil, boot)}],$$

wobei $\lfloor \cdot \rfloor$ und $\lceil \cdot \rceil$ untere und obere Gaussklammern darstellen. Für $K=10000$ gilt beispielsweise $KI = [\hat{\beta}_{(250,boot)}; \hat{\beta}_{(9750,boot)}]$, so dass die untere Grenze dem 250st kleinsten und die obere Grenze dem 9750st größten Wert der Bootstrapschätzungen für β entspricht.

VII.1.2.2 Permutationstests

Weitere Resampling - Verfahren sind Permutationstests, die hier zur Bestimmung von p - Werten bei statistischen Hypothesentests Verwendung finden. Das Prozedere soll nun kurz umrissen werden. Zunächst betrachtet man die bivariate Originalstichprobe $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$. Zur Durchführung des Test werden nun künstliche Stichproben $(x_1, y_{1,perm}), \dots, (x_n, y_{n,perm})$ generiert, wobei $(y_{1,perm}, \dots, y_{n,perm})$

eine Permutation von (y_1, \dots, y_n) darstellt. Mit anderen Worten, eine dieser Größen (x) wird fixiert, die andere (y) permutiert. Die Gesamtzahl der möglichen Permutationen wäre $n!$, hier also $11!$ (≈ 40000000).

Für jede dieser Stichproben wird nun der KQ – Schätzer $\hat{\beta}_{perm}$ berechnet und anschließend eine neue Permutation betrachtet. Das Verfahren wird insgesamt M mal durchgeführt (z. B. $M=10000$), so dass sich die M KQ - Schätzer $\hat{\beta}_{1,perm}, \dots, \hat{\beta}_{M,perm}$ ergeben. Der geschätzte p – Wert \hat{p} des genannten einseitigen Tests ergibt sich dann wie folgt:

$$\hat{p} = \frac{\#\{\hat{\beta}_{perm} \mid \hat{\beta}_{perm} \geq \hat{\beta}\} + 1}{M + 1}.$$

In Prosa bedeutet dies also, \hat{p} entspricht dem Anteil der berechneten Regressionskoeffizienten, die größer oder gleich dem ursprünglichen KQ - Schätzer sind. Ist dieser Anteil gering, so spricht dies eher für einen „großen“ Wert von $\hat{\beta}$ und damit eher für H_1 .

Bei andersartigen Hypothesen muss diese Vorgehensweise entsprechend modifiziert werden.

VIII. Danksagung

Mein Dank gilt Frau PD Dr. med. Ute Germer für die Überlassung des Themas, die intensive konzeptionelle Unterstützung, sowie die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Meinen besonderen Dank spreche ich dem Institut für Biometrie und Statistik der Universität Lübeck, insbesondere Herrn Dr. phil.-nat. Bernd – Wolfgang Igl für die intensive Unterstützung und die nette Zusammenarbeit aus.

Weiterhin möchte ich meinem Bruder, Herrn Dipl.-Ing. Helmut Schmid für die Hilfestellung bei Fragen der digitalen Tabellenbearbeitung danken und dafür, dass er mir in Notsituationen Tag und Nacht mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meinem Mann Hans - Joachim bedanken, der mit viel Verständnis und Toleranz die Durchführung dieser Arbeit unterstützte und mich in schwierigen Zeiten immer wieder aufbaute und voranbrachte. Ich freue mich auf die hoffentlich noch vielen Jahre, die gemeinsam noch vor uns liegen.

IX. Lebenslauf



Persönliche Daten

Name: Böhringer, geb. Schmid
Vorname: Andrea
Geburtsdatum: 30. Juni 1978
Geburtsort: Fridolfing
Anschrift: Helldiek 25, 27211 Bassum
Familienstand: Verheiratet mit Hans – Joachim Böhringer
Kinder: Eine Tochter, geb. 20.02.2007
Religion: Römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1984 – 1988 Grundschule Kirchanschöring
1988 – 1997 Rottmayr – Gymnasium, Laufen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

1997 – 1999 Studium der Biologie, Ludwig – Maximilian – Universität München
2000 – 2006 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
2002 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2005 – 2006 Praktisches Jahr

- Asklepios Klinik Bad Oldesloe
(*Innere Medizin*)
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
(*Kinderchirurgie*)
- Sanaklinik Lübeck
(*Allgemeinchirurgie*)
- Sanaklinik Eutin
(*Pädiatrie*)

April 2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Seit Mai 2006 Sanakliniken Ostholstein, Klinikum Eutin; Abteilung für Kinder – und Jugendmedizin
Seit Januar 2007 Mutterschutz und Elternzeit

Berufliche Nebentätigkeiten

- 04/1999 – 03/2000: Freiwilliges praktisches Jahr, Salzachlinik Fridolfing
- 10/2001 – 10/2003 und seit 04/2005: Extrawache, Universitätsklinikum Schleswig – Holstein, Campus Lübeck, alle Stationen
- 11/2003 – 04/2005: Studentische Hilfskraft, Kinder- und Jugendpsychiatrie Lübeck

Promotionsarbeit:

Seit 2004 Promotionsthema: „*Die invasive Diagnostik an einem tertiären Zentrum für Pränatalmedizin.*“

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Direktor Prof. Dr. med. K. Diedrich, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, betreut durch PD Dr. med. U. Germer

Praktische Tätigkeiten:

- Famulaturen:
 - Internistische Praxis: Dres. med. Hüller/ Neubauer Fridolfing, Februar 2002
 - Chirurgie: Salzachlinik Fridolfing, März 2002
 - Gyn. u. Geburtshilfe: Klinikverbund Bassum/Sulingen, September 2002
 - Kinderarztpraxis: H. Theek Bassum, Juli 2003
 - Pädiatrie: Klinikum Traunstein, September 2003
- Sonstiges:
 - Mitglied der Fachschaftsvertretung der medizinischen Fakultät 2004

Sprachen:

Englisch, Französisch

Bassum, den 3. November 2008