

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Direktor: Professor Dr. med. Kurt Hecher

Detektionsraten der Nackentransparenz hinsichtlich fetaler Chromosomenaberrationen und angeborener Herzfehler

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Inga Langeloh
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.07.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg: 16.11.2010

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Kurt Hecher

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Thomas Mir

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. Thierry Somville

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
2	Einführung / Hintergrund	4
2.1	Pränataldiagnostische Methoden	4
2.1.1	Invasive Techniken	5
2.1.1.1	Die Amniozentese	5
2.1.1.2	Die Chorionzottenbiopsie	7
2.1.2	Nicht-invasive Techniken	9
2.1.2.1	Ultraschall allgemein	9
2.1.2.2	First-Trimester-Screening	10
2.1.2.3	Double-, Triple- und Quadruple-Test	14
2.2	Die Zielkonditionen des First-Trimester-Screenings	16
2.2.1	Numerische Chromosomenaberrationen	16
2.2.1.1	Die Trisomie 21	16
2.2.1.2	Die Trisomie 18	21
2.2.1.3	Die Trisomie 13	22
2.2.2	Die Syndrome	23
2.2.3	Die strukturellen Fehlbildungen	25
2.3	Das First-Trimester-Screening im Pränatalzentrum HH	30
2.3.1	Gestationsalterbestimmung	30
2.3.2	Die Bedingungen für die Durchführung der NT-Untersuchung	30
2.3.3	Die Bestimmung der biochemischen Parameter	32
2.3.4	Das verwendete Ultraschallgerät und die Software	35
3	Methodik	39
3.1	Die Erhebung der outcome-Daten	39
3.2	Der verwendete Risiko-cut-off	40
3.3	Die Messparameter	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Das Kollektiv	43
4.2	Die Trisomien im auswertbaren Gesamtkollektiv	44
4.2.1	Die Trisomie-21-Fälle	44
4.2.2	Die Trisomie-13 sowie -18-Fälle	49
4.3	Die invasive Diagnostik im auswertbaren Gesamtkollektiv	54
4.4	Strukturelle Fehlbildungen im auswertbaren Gesamtkollektiv	61
4.5	Erhöhte NT und normaler bzw. unbekannter Karyotyp	65
4.6	Die Verteilung der positiven Testergebnisse für Trisomie 21 bezogen auf das mütterliche Alter	68
4.7	Das Austragungsverhalten bei Trisomie-Befunden	69
5	Diskussion	70
6	Zusammenfassung	83
7	Abkürzungsverzeichnis	88
8	Literaturverzeichnis	89
9	Danksagung	
10	Lebenslauf	
11	Eidesstattliche Erklärung	

1 Einleitung

Die diagnostischen Möglichkeiten pränataler Untersuchungen haben in den letzten Jahren stetig zugenommen. Eine zentrale Rolle kommt hierbei dem Nachweis von Chromosomenaberrationen und strukturellen Fehlbildungen des Feten zu.

Seit Beginn der 1990er Jahre wird die sonographische *Nackentransparenz-Messung (NT-Messung)* - bzw. in Kombination mit den biochemischen Markern beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) und pregnancy associated placental protein-A (PAPP-A) als *First-Trimester-Screening* bezeichnet - in spezialisierten Zentren eingesetzt. Sie ist eine nicht-invasive Methode der Pränataldiagnostik im 1. Trimenon und dient insbesondere der Detektion der Trisomie 21, aber auch der Trisomien 13 und 18, dem Turner-Syndrom sowie strukturellen Fehlbildungen. Derzeit gehört eine NT-Messung in Deutschland nicht zu den üblichen Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft. In der Diskussion ist jedoch, sie zu einem festen Bestandteil einer der drei in den Mutterschaftsrichtlinien verankerten Ultraschalluntersuchungen zu machen.

Mit zunehmendem Alter der Mutter finden sich häufiger fetale Fehlbildungen. Hierzu zählen die Chromosomenaberrationen [Ferguson-Smith 1984], aber auch einige strukturelle Fehlbildungen, wie kongenitale Herzfehler. [Reefhuis et al. 2004; Materna-Kirylyuk et al. 2008] Dies ist aufgrund des in den letzten Jahren im Durchschnitt gestiegenen Alters der Eltern von besonderem Interesse.¹

In den 1987 vom Wissenschaftlichen Beirat veröffentlichten Empfehlungen „Pränatale Diagnostik“ wird jeder Schwangeren ab 35 Jahren deshalb die Standard-Amniozentese nahegelegt, welche in der 16.-18. SSW durchgeführt wird.

[Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1987] Diese ist jedoch mit einem prozedurbedingten Abortrisiko von ca. 1% verbunden, das heisst, dass bei 100 durchgeführten Punktionen eine Schwangerschaft ungewollt beendet wird.

Ende des Jahres 1998 wurden von der Bundesärztekammer die bestehenden Mutterschafts-Richtlinien durch die „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ ergänzt. [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998] Als Alternative zur Risikoabschätzung auf der Basis des

¹ So stieg beispielsweise der Anteil der über 35jährigen Mütter in den USA von 1983 bis 1997 um 111%, der der Väter um 60%. [Fisch 2003] Das väterliche Alter hat nach neueren Untersuchungen lediglich in Kombination mit einem erhöhten mütterlichen Alter einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Trisomie 21 beim Kind. [Fisch 2003]

maternalen Alters allein benennen diese Richtlinien das biochemische Screening - Bestimmung von Alpha-Fetoprotein (AFP), humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) und unkonjugiertem Östriol - als anerkanntes Verfahren der nicht-invasiven pränatalen Risikoermittlung von Chromosomenaberrationen. Dieser sogenannte *Triple-Test* wird ebenfalls im zweiten Trimester durchgeführt.

Offenkundige Vorteile der NT-Messung und der assoziierten biochemischen Testung sind die Nicht-Invasivität, sie kann also auch jüngeren Schwangeren angeboten werden, sowie der frühe Untersuchungszeitraum im ersten Trimenon. Diese vordergründigen Vorteile gilt es zu bewerten. Zu untersuchen ist die Aufdeckung von Chromosomenaberrationen und großen Organfehlbildungen vor dem Hintergrund ihrer Prävalenz. Ist die NT-Messung bzw. das First-Trimester-Screening eine adäquate Methode Chromosomenaberrationen wie die Trisomie 21 sowie strukturelle Fehlbildungen aufzudecken und ist sie zuverlässiger, als die alleinige Altersindikation sowie das Serum-Screening im zweiten Trimenon?

In meiner Arbeit wurden alle im Jahre 2002 im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik im Gynäkologikum vorgenommenen NT-Messungen an Einlingen hinsichtlich der Treffsicherheit retrospektiv ausgewertet. Die eigenen Ergebnisse werden hierbei anhand der in der Literatur veröffentlichten Daten überprüft. Es werden die Detektionsraten bei einem cut-off von 1:300 sowie bei einem cut-off von 1:100 und die falsch positiv und falsch negativ Raten untersucht.

Folgende Fragen werden beantwortet: Variiert die Detektionsrate in den unterschiedlichen Altersgruppen der Patientinnen? Beeinflusst die NT-Messung die Anzahl invasiver Eingriffe? Ältere Patientinnen, die einer invasiven Diagnostik eher ablehnend gegenüberstehen, verzichten bei einem unauffälligen NT-Befund möglicherweise darauf. Andererseits nimmt der Anteil jüngerer Patientinnen, die eine Fruchtwasserpunktion vornehmen lassen, möglicherweise zu.

2 Einführung / Hintergrund

2.1 Pränataldiagnostische Methoden

Knapp 50 Jahre nachdem der britische Geburtshelfer Ian Donald im Jahre 1958 erstmals ein ungeborenes Kind sonographisch dargestellt und damit den Grundstein für die Pränataldiagnostik gelegt hatte, ist diese zum festen Bestandteil gynäkologischer Praxis geworden. [Donald et al. 1958]

Die pränatale Medizin dient der Betreuung der ratsuchenden Schwangeren und des Ungeborenen. [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998] Als pränatale Diagnostik betrachtet man *„all those prenatal activities that have as their aim the diagnosis of a congenital defect, which should be interpreted as any anomaly in morphological, structural, functional or molecular development present at birth (although it may manifest later), external or internal, familiar or sporadic, inherited or otherwise, single or multiple.“* [Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis 1993] Laut Bundesärztekammer stand bei Einführung der Pränataldiagnostik *„neben der Absicht, die perinatale Morbidität und Mortalität zu reduzieren, die Klärung des Risikos für spezifisch genetisch bedingte Erkrankungen im Einzelfall im Vordergrund. [...] Heute ist eine pränatale Diagnostik angezeigt bei risikobehafteter beziehungsweise klinisch auffälliger Schwangerschaft und wenn bei der Betreuung der Schwangeren im Rahmen der Mutterschafts-Richtlinien Entwicklungsstörungen des Kindes auffallen. Keine Maßnahme der pränatalen Diagnostik hat eine eugenische Zielsetzung.“* [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998]

Art und Umfang der pränatalen Diagnostik sind in der Bundesrepublik Deutschland in den Mutterschafts-Richtlinien - in ihrer Fassung vom 10.12.1985, zuletzt geändert am 24.03.2003 [Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen 2003; Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen 1996; Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen 1995; Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen 1986] - sowie in den Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998] festgelegt.

Zu den nicht-invasiven Methoden der Pränataldiagnostik zählen heute die Nackentransparenzmessung, die Fetometrie, der differenzierte Ultraschall, die

Doppler-Sonographie, der 3D- und der 4D-Ultraschall sowie serologische Untersuchungen. Die invasiven Methoden implizieren die Chorionzottenbiopsie, die Amniozentese, die Nabelschnurpunktion, Organbiopsien und Embryo-/Fetoskopie. In Zeiten der expandierenden technischen Möglichkeiten einerseits und der (zum Teil auch daraus resultierenden) vermehrten elterlichen Unsicherheit bzw. des verstärkten „Wunsches nach dem perfekten Kind“ andererseits, ist die Frage nach *dem, was man sieht* eine alltägliche in der Pränataldiagnostik geworden. Die nachfolgende Darstellung umfaßt nicht alle angewandten Verfahren der Pränataldiagnostik, es wurden lediglich diejenigen ausgewählt, die im Zusammenhang mit dem Thema – der Detektion von Chromosomenaberrationen und strukturellen Fehlbildungen im First-Trimester-Screening - von Bedeutung sind.

2.1.1 Invasive Techniken

2.1.1.1 Die Amniozentese

Der Nachweis von Chromosomen mittels zytogenetischer Techniken ist seit 1956 möglich. 1968 wurde über die erste pränatale Diagnostik eines Down-Syndroms mittels Amniozentese berichtet. [Holzgreve 1992] In den 1970ern basierte die erste Methode zur Detektion eines Down-Syndroms allein auf dem mütterlichen Alter: alle Schwangeren ab 35 Jahre wurden als Risikogruppe eingestuft, welcher grundsätzlich eine Amniozentese (AC) - die Punktion der Amnionhöhle zum Zweck der Fruchtwasserentnahme – angeraten wurde. Die AC ist auch heute noch die am häufigsten angewandte invasive pränataldiagnostische Methode. [Crombach 1995] In der ersten Schwangerschaftshälfte dient die AC dazu, embryonale oder fetale Fehlentwicklungen - genetisch oder exogen verursacht - zu erkennen. Mittels Chromosomenanalyse können numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen festgestellt werden.

In der zweiten Schwangerschaftshälfte diente die AC bis zum Einsatz der Anti-D-Prophylaxe überwiegend der Überwachung von Schwangerschaften mit Blutgruppenunverträglichkeit. Derzeit wird sie in diesem Schwangerschaftsalter vorwiegend zur Abklärung eines bestehenden Verdachtes auf Fehlbildungen des

Feten eingesetzt. Für die Durchführung der AC stehen prinzipiell zwei Varianten zur Auswahl. Die AC wird transabdominal unter Ultraschallsicht durchgeführt.

Vor der AC wird sonographisch die Vitalität des Feten, die Lokalisation der Plazenta und die Lage des Kindes bestimmt und der am meisten Fruchtwasser enthaltende Raum identifiziert. Bei Rücken- oder leichter Seitenlage der Schwangeren wird die Punktion mit einer i.d.R. 20-22 Gauge dicken Punktionsnadel durchgeführt. Es wird eine Fruchtwassermenge von 15 ml entnommen. Die ersten 1-2 ml des Fruchtwasseraspirates werden zur Reduzierung des Risikos einer maternalen Zellkontamination lediglich für die Bestimmung des Fruchtwasser-AFP-Wertes verwendet. Rund 7 bis 13 Arbeitstage nach der Punktion liegt der zytogenetische Befund vor. Eine rasche Karyotypisierung zum Ausschluß der drei häufigsten Chromosomenaberrationen – Trisomien 21, 18 und 13 - kann mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) oder der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) erfolgen. [Eiben 1998]

Die *Standardamniozentese* wird in der 15. - 16. SSW durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt im Rahmen eines normalen Schwangerschaftsverlaufs bereits genügend Fruchtwasser (150-200 ml) vorhanden, die Zelldichte im Fruchtwasser am höchsten ist sowie Größe und Lage des Uterus am sinnvollsten erscheinen. [Möller 2004; Crombach et al. 1995]

Von der Standardamniozentese ist die sogenannte *Frühamniozentese* zu unterscheiden. Die Frühamniozentese wurde vor der 15. SSW (i.d.R. in der 12. und 13. SSW) transabdominal wie die Standardamniozentese vorgenommen - jedoch bei erhöhtem Risiko für ein Vorschieben der Amnionmembran. Zudem ist die entnommene Fruchtwassermenge bei der Frühamniozentese deutlich geringer. Es sollte nicht mehr als 1 ml pro Woche Amenorrhöedauer entnommen werden. [Crombach et al. 1995] Diese Methode ist zunehmend verlassen worden, da sie im Vergleich zur Standardamniozentese und der Chorionzottenbiopsie eine höhere Komplikationsrate hat. [Nicolaidis et al. 1994a; The CEMAT Group 1998; Sundberg 2003; Alfirevic 2007]

Im Rahmen der Entdeckung von fetalen numerischen Chromosomenaberrationen und Neuralrohrdefekten findet die AC Anwendung als

- alleiniges invasives diagnostisches Verfahren bei erhöhtem maternalen Alter oder anderen vorliegenden Risikofaktoren für eine entsprechende fetale Störung oder

als

- ergänzendes invasives diagnostisches Verfahren bei sich aus einem biochemischen oder Ultraschall-Screening ergebenden erhöhtem individuellen Risiko für eine entsprechende fetale Störung.

2.1.1.2 Die Chorionzottenbiopsie

Die frühestmögliche und schnellste Methode zur Karyotypisierung ist die Chorionzottenbiopsie (CVS, engl. für *chorion villus sampling*). Sie hat den Vorteil, dass der Eingriff bereits zwischen der 7. und 11.SSW durchgeführt werden kann und Ergebnisse, soweit es notwendig ist, durch die Direktpräparation von Chorionzotten bereits am Tag des Eingriffs vorliegen können. Hierbei werden alle 46 Chromosomen untersucht. Die CVS ist wie die AC eine verbreitete invasive diagnostische Methode zur Durchführung von Chromosomenanalysen (Indikation für 90-95% aller CVS) sowie molekular-genetischen und enzymatischen Analysen, da die Zelldichte deutlich höher ist als bei der AC. Sie dient der Gewinnung von Trophoblasten aus dem plazentaren Chorionzottengewebe. Früher war die Haupt-Indikation für eine CVS ein erhöhtes maternales Alter (73-83% aller Chromosomenanalysen nach CVS) und das damit verbundene höhere Risiko für fetale Chromosomenaberrationn. Weitere Indikationen sind: die Chromosomenaberration eines eigenen Kindes oder von Geschwistern, eine molekulargenetische Abklärung erblicher Erkrankungen wie beispielsweise zystische Fibrose, Chorea Huntington oder Duchennesche Muskeldystrophie aus der DNA (engl.: *Desoxyribonucleic Acid*) der Chorionzotten sowie (seltener) mütterliche Angst. [Möller 2004; Crombach et al. 1995] Holzgreve et al. führen daneben auch den sonographischen Fehlbildungsnachweis und andere Gründe wie z.B. Infektionsdiagnostik oder psychische Indikationen an, die in ihrer Studie insgesamt etwa 4% aller CVS-Indikationen ausmachen. [Holzgreve et al. 1995] Heutzutage ist die Hauptindikation zur CVS eine sonographische oder biochemische Auffälligkeit im First-Trimester-Screening.

Im Rahmen des britischen NCCHTA-Programms² wurde 1997 ein systematisches Review zur CVS durchgeführt [Mowatt et al. 1997], dessen Ergebnisse in den nachfolgenden Darstellungen enthalten sind. Die Durchführung der CVS erfolgte früher sowohl transzervikal als auch transabdominal. Die Wahl des Verfahrens hing ab von der persönlichen Erfahrung des durchführenden Arztes sowie von den Uterus- und Plazentagegebenheiten: bei einem antevertierten Uterus mit Fundusplazenta wurde eher die transabdominale und bei retrovertiertem Uterus und Hinterwandplazenta eher die transzervikale Vorgehensweise gewählt. [Holzgreve et al. 1995] Bei der transzervikalen Chorionzottenbiopsie wurde per Katheter eine transvaginale Punktion vorgenommen um danach - unter Ultraschallkontrolle - durch den Zervikalkanal den unteren Plazentarand zu punktieren. Bei der transabdominalen CVS wird analog zur AC gearbeitet und das Chorion frondosum mit Spinalnadeln von 18-22 Gauge Durchmesser punktiert. Unter Ultraschallkontrolle wird 10-15 mg Zottengewebe gewonnen und mittels Direktpräparation und Langzeitkultur analysiert. In Europa ist die transzervikale Punktion aufgrund einer höheren fetalen Risikorate verlassen worden. [Smidt-Jensen 1992] Auch wird die CVS selten vor der 11. SSW durchgeführt, wodurch retroflektierte Uteri seltener auftreten. Desweiteren scheint eine frühzeitige CVS mit einer erhöhten Rate an fetalen Extremitätenfehlbildungen assoziiert zu sein, hierüber berichteten erstmals Firth et al. [Firth 1991a; Firth 1991b] Die Direktpräparation dauert 1-4 Arbeitstage und die Langzeitkultur 6-14 Arbeitstage. Wie bereits erwähnt hat die CVS bei Direktpräparation gegenüber der Amniozentese den Vorteil der schnellen und vollständigen Karyotypisierung. Der Nachweis eines Neuralrohrdefektes ist mittels CVS nicht möglich, da man die Fruchthöhle nicht punktiert und den AFP-Wert nicht bestimmen kann. Standardmäßig wird die CVS im ersten Trimenon der Schwangerschaft vorgenommen. Aber auch im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft ist dieses invasive diagnostische Verfahren anwendbar (*late CVS*). Nach Holzgreve et al. erfolgt die „späte CVS“ insbesondere nach auffälligen Ultraschallbefunden (in ca. 70%). Weitere Indikationen sind u.a. Röteldiagnostik, Befundbestätigung, erfolglose Vordiagnostik, erniedrigtes Serum-AFP und notwendige DNA-Diagnostik. Unter den mit auffälligen Ultraschallbefunden punktierten Schwangeren ist die Rate der fetalen Chromosomenaberrationn mit einem Anteil von über 20% auffällig hoch. [Holzgreve et al. 1995]

² NCCHTA = National Coordinating Centre for the NHS R&D Health Technology Assessment

2.1.2 Nicht-invasive Techniken

2.1.2.1 Ultraschall allgemein

In der Bundesrepublik Deutschland wurden bereits 1979 als erstem Land der Welt zwei Ultraschalluntersuchungen in die Mutterschaftsvorsorge aufgenommen [Merz, 2002].³ Als nichtinvasives Verfahren stellt die Sonographie ein wichtiges und häufig eingesetztes Instrument zur fetalen Beobachtung dar. Die Sonographie stellt mit den verfügbaren hochauflösenden Ultraschallsonden und Sonographiegeräten die Voraussetzungen für die Überprüfung der Intaktheit und des korrekten Sitzes der Schwangerschaft, die Feststellung des Schwangerschaftsalters, die Wachstumskontrolle des Feten, die Zustandsbeschreibung der uteroplazentaren Einheit und die Beurteilung der Vitalität des Feten zur Verfügung. Neben diesen Funktionen ermöglicht die Sonographie, viele der fetalen Fehlbildungen und Marker für genetische Anomalien bereits in einem frühen Stadium der Schwangerschaft zu identifizieren [Möller 2004; Becker 1995] So können am Ende des 1. Trimenons, das heißt mit 12/13 SSW *post menstruationem*, alle Organe des Feten sonographisch dargestellt werden. [Rempen 1999]

Bei den sonographischen Hinweisen für fetale Trisomien sind zwei Kategorien zu unterscheiden. Dies sind die sogenannten *harten* und die *weichen* Marker.

Die *harten* Marker haben einen hohen positiven prädiktiven Wert und sollten weitere diagnostische Maßnahmen zur Folge haben. Dies sind für das Down-Syndrom die Nackentransparenzerhöhung, die Duodenalatresie sowie schwere Herzfehler (insbesondere AV-Kanaldefekte). Bei der Trisomie 18 sind dies u.a. Omphalozelen während Feten mit Trisomie 13 häufig Mittelliniendefekte aufweisen. Auch das Hygroma colli (Down-Syndrom und Turner-Syndrom) gilt als *harter* Marker, da es in 60-70% mit einer Chromosomenaberration einhergeht. [Möller 2004]

Die sogenannten *weichen* Marker sind Zeichen, die zwar Marker für eine

³ Die erste Ultraschalluntersuchung (16.–20. SSW) beinhaltete die Festlegung des Schwangerschaftsalters und des Geburtstermins, den Nachweis einer Mehrlingsgravidität und das Erkennen einer fetalen Fehlbildung. Die zweite Ultraschalluntersuchung (32.-36. SSW) galt der Wachstumsbeurteilung des Feten sowie dem Nachweis spät auftretender Fehlbildungen oder Fruchtwasser-/Placentauffälligkeiten. Die Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien vom 1.4.1995 integrierte eine dritte Ultraschalluntersuchung und änderte die Zeiträume, in denen die einzelnen Untersuchungen vorgenommen wurden. [Hutzler 1996]. Mit diesem sogenannten 10-20-30-SSW-Screening sollte die Basis dafür geschaffen werden, Auffälligkeiten früher und gezielter zu erkennen, um ggf. noch weitere diagnostische Maßnahmen in die Wege leiten zu können.

Chromosomenaberration sein können, die aber als Variante auch bei gesunden Feten gefunden werden. Beispiele für *weiche* Marker sind die Brachycephalie, das Fehlen oder Hypoplasie der mittleren Phalanx des fünften Fingers, ein echogener Darm, ein kurzer Humerus sowie ein white spot im Herzen bei Vorliegen des Down-Syndroms. Weitere *weiche* Marker sind z.B eine einzelne Nabelarterie, Mikrognathie oder ein weniger komplexer Herzfehler [Halliday et al. 1994; Rotmensch et al. 1997; Möller 2004]

Trotz der beschriebenen Marker für einzelne fetale Störungen und hochauflösender Sonographie-Technik können nicht alle fetalen Fehlbildungen, sondern etwa 70% sonographisch erkannt werden. [Behrens et al. 1999]. Von diesen 70% erkennbaren Anomalien werden laut der Studie von Behrens et al. [1999] im Routinescreening nach den geltenden Mutterschaftsrichtlinien jedoch insgesamt nur ungefähr 50% erkannt. Bei den Chromosomenaberrationen sind dies sogar nur knapp 14%. Als möglicher Grund für diese unzureichende Effektivität des Routinescreenings in der Schwangerenvorsorge werden die weniger hoch auflösenden Ultraschallgeräte der i.d.R. nicht spezialisierten niedergelassenen Gynäkologen diskutiert. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die sonographischen Detektionsraten fetaler Fehlbildungen von der Erfahrung und des Trainings des jeweiligen Untersuchers maßgeblich abhängen. [Chitty 1995]

2.1.2.2 First-Trimester-Screening

Der Begriff *Nackentransparenz* bzw. *Nackenödem* bezeichnet eine zwischen der Haut und dem Weichteilgewebe über der zervikalen Wirbelsäule subkutan gelegene Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich eines Feten. Das *Nackenödem* ist abzugrenzen vom sogenannten *nuchalen zystischen Hygrom* sowie dem *Hydrops fetalis*.⁴

Synonym für den Begriff der Nackentransparenzmessung werden die Ausdrücke *Nackenödem-*, *Nackendichte-* oder *Nackenfaltenmessung* und auch *NT-Screening* (*NT = nuchal translucency*, also *Nackentransluzenz* bzw. „*Nackentransparenz*)

⁴ Ersteres ist eine bilaterale, septierte, zystische Struktur, welche in der occipitocervicalen Region lokalisiert ist, während es sich bei letzterem um generalisierte Ödeme handelt. [Nicolaidis et al. 1992b; Chervenak 1983]

verwendet. Der Begriff leitet sich davon ab, daß Flüssigkeiten auf üblichen Ultraschallmonitoren als echofreier Zwischenraum schwarz (*black space*) und damit *transparent* (durchsichtig) erscheinen.

In dem Zeitfenster zwischen der 11+0 und der 13+6 Schwangerschaftswoche lässt sich bei jedem Feten mit einer SSL zwischen 38 und 84 mm sonographisch eine NT messen. Die NT nimmt mit der SSL zu und erreicht durchschnittlich in der 13. SSW ihr Maximum. Nach der 14. SSW ist sie - zumeist auch bei erkrankten Feten - rückläufig. Der Grenzwert der Nackentransparenz sollte sich auf die 95% Perzentile der Scheitel-Steiß-Länge beziehen. [Crombach et al. 2004]

In der Literatur wird die isolierte NT-Messung als *NT-Screening* bezeichnet. Die Kombination dieser sonographischen NT-Messung mit der Untersuchung zweier biochemischer Laborwerte (PAPP-A und β -hCG) aus dem Blut der Schwangeren wird als *Combined Test* bezeichnet. Vielfach wird darüber hinaus im maternalen Serum zwischen der 15. und 17. SSW AFP bestimmt, um fetale Neuralrohrdefekte zu entdecken. Alle anderen im zweiten Trimenon verwendeten biochemischen Parameter erhöhen die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom bei vollständiger Durchführung des First-Trimester-Screenings nur unwesentlich und brauchen daher nicht gemessen werden.

Seit Mitte der 1980er setzten sich diverse Publikationen mit dem neu entdeckten sonographischen Phänomen einer *nuchal skin thickening* auseinander und fanden eine solche gehäuft bei Trisomie 21 Feten. [Benacerraf et al. 1985; Toi et al. 1987; Bronshtein et al. 1989; Lynch et al. 1989; Nyberg et al. 1990; Cullen et al. 1990; Szabo et al. 1990]

In den frühen 1990ern wurde die Dicke der fetalen Nackentransparenz mit dem mütterlichen Alter kombiniert, um so eine effektive Screening-Methode für die Trisomie 21 zu schaffen. [Nicolaidis et al. 1992a; 1992b; 1992c; Nicolaidis et al. 1994b] Etwas später kam die Berücksichtigung der im gleichen Zeitfenster gemessenen mütterlichen Serumspiegel von PAPP-A sowie freiem β -hCG hinzu. Ein Review zu diesen ersten Studien findet sich bei Hecher et al. [Hecher et al. 1993]

Das *humane Choriongonadotropin* (hCG) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 39.000, bestehend aus einer Alpha- sowie einer Beta-Untereinheit, welche entweder frei oder aneinander gebunden vorkommen. Die Alpha-Untereinheit ist der der hypophysären Gonadotropine FSH, LH und TSH

weitgehend identisch. Die β -Untereinheit ist für jedes Glykoprotein spezifisch und bestimmt dessen biologische Aktivität. Das β -hCG wird maßgeblich im Synzytiotrophoblasten gebildet und steigt bis zur 10.SSW kontinuierlich an. Es bewirkt eine Erhaltung des Corpus luteum und regt die Steroidhormonproduktion an, bis diese von der fetoplazentaren Einheit übernommen wird. Bei der Trisomie 21 wird das freie β -hCG stark erhöht gemessen. In einer Studie von 1999, welche 210 Trisomie 21 Schwangerschaften zwischen der 10. und 14. SSW untersuchte, lag der Medianwert für das β -hCG bei einem medianen Multiple of Median (MoM)⁵ von 2,1 gegenüber normalen Schwangerschaften. [Spencer et al. 1999] Mit ansteigendem Gestationsalter nimmt der Unterschied zu: 1,6 MoM mit 10 SSW bis zu 2,5 MoM mit 13 SSW. [Wald et al. 2003] Der informative Gewinn durch das β -hCG ist am Ende des 1. Trimenons dementsprechend höher. Erniedrigte Werte können Hinweis auf die Trisomien 13 und 18 [Zimmermann et al. 1996] sowie auf einen Abortus imminens [Yaron 2002a; Dugoff 2004] sein.

Das *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) ist ein Glykoprotein mit einem hohen Molekulargewicht (MW 720.000 - 850.000), das im Kreislauf als Tetramer zirkuliert. Erstmals beschrieben wurde es im Jahre 1974. [Lin et al.] Es beinhaltet 16 Zinkatome. PAPP-A wird maßgeblich vom Synzytiotrophoblasten produziert und ist in der mütterlichen Zirkulation ab dem 21.Tag nach Konzeption messbar und steigt mit zunehmendem Gestationsalter an. Seine physiologische Rolle ist bislang unklar, vermutet werden spezifische Immunsuppressionen während der Schwangerschaft, Inhibition des Komplementsystems und andere proteolytische Effekte. Bei Trisomie 21 Feten ist die mütterliche Serumkonzentration des PAPP-A erniedrigt. In der o.g. Studie von Spencer et al. [1999] lag der Medianwert für das PAPP-A bei 0,51 MoM gegenüber normalen Schwangerschaften. Hier nimmt der Unterschied mit ansteigendem Gestationsalter ab: 0,3 MoM mit 10 SSW bis zu 0,6 MoM mit 13 SSW [Wald et al. 2003], der informative Gewinn durch das PAPP-A ist also am Ende des 1. Trimenons geringer.

Auch ein erniedrigter PAPP-A ($\leq 0,25$ MoM) gilt als Prädiktor für Spontanabort. Ebenso für fetale Wachstumsretardierung sowie mit Proteinurie assoziierte hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. [Yaron 2002b; Dugoff 2004]

⁵ Der MoM errechnet sich wie folgt: Messwert : Median = MoM

Die Methode der NT-Messung stellt – ebenso wie die nachfolgend (Kap. 2.1.2.3) beschriebenen serologischen Screeningtests des zweiten Trimenons - eine Wahrscheinlichkeitsberechnung, also eine Risikoabschätzung dar, sie ist keine diagnostische Untersuchung, die den werdenden Eltern eine 100%ige Sicherheit für ein gesundes oder krankes Kind bieten könnte.

Des Weiteren kann eine vergrößerte Nackentransparenz auch einen Hinweis auf andere Chromosomenaberrationen liefern und ist assoziiert mit schweren Herzfehlern, Fehlbildungen der großen Gefäße, einer großen Anzahl von Skelettfehlbildungen, einer Parvo-B-19-Infektion und genetischen Syndromen. Gleichzeitig wächst mit zunehmender NT das Risiko für einen Abort und die perinatale Mortalität und Morbidität der Kinder. [Souka 2001]

Um bei der Einführung dieser relativ neuen Methode in die klinische Praxis einen hohen einheitlichen Qualitätsstandard auch in Deutschland zu erreichen, haben sich 2000 / 2001 Pränataldiagnostiker, Humangenetiker und Laborärzte zusammengesetzt und die Fetal Medicine Foundation Deutschland als fachübergreifenden, gemeinnützigen Verein zur Förderung der Pränatalmedizin gegründet. [Eiben 2002] Die von der FMF-Deutschland geforderte hohe Untersuchungsqualität wird zum einen dadurch erzielt, dass nur solche Gynäkologen akzeptiert werden, die NT-Messung durchzuführen, die sich einer theoretischen und praktischen Prüfung in einem anerkannten „FMF“ Ausbildungszentrum unterzogen haben und an einer regelmäßigen Qualitätskontrolle im Abstand von 12 Monaten teilnehmen. Gleiches gilt zum anderen für die von der FMF-Deutschland zertifizierten Laboratorien. Diese verpflichten sich, nur die von der FMF anerkannten Messverfahren anzuwenden und an internationalen Ringversuchen teilzunehmen. [<http://www.fmf-deutschland.info>]

Die Pathophysiologie der NT ist nach wie vor unklar. Wie bereits angedeutet wurde und in Kapitel 2.2 noch präzisiert werden wird, sind die Erkrankungen, die mit einer erhöhten Nackentransparenz assoziiert sind, äußerst heterogen. Neben den vier Chromosomenaberrationen Trisomie 21, 18, 13 und dem Turner-Syndrom gibt es eine Reihe weiterer Pathomechanismen, die zu einer Erhöhung der NT führen.

Mögliche Ursachen sind eine kardiale Dysfunktion [Montenegro 1997], ein zentralvenöser Stau aus mechanischen Gründen [Souka et al. 1998], Veränderungen der extrazellulären Matrix von Geweben und der Haut als Folge eines Gendosiseffektes (3 statt 2 Genkopien) bei Trisomien. [von Kaisenberg et al. 1998a; von Kaisenberg et al. 1998b], eine Hypoplasie der Lymphgefäße [Souka et al. 1998; Bekker 2005], fetale Anämie oder Hypoproteinämie [Souka et al. 2001], sowie kongenitale Infektionen [Nicolaidis 2002]. Einen Überblick über die aktuelle Studienlage gibt Carvalho. [2005]

2.1.2.3 Double-, Triple- und Quadruple-Test

Im zweiten Trimenon der Schwangerschaft sind verschiedene Parameterkombinationen für die Detektion des Down-Syndroms gebräuchlich, die sich hinsichtlich der Anzahl der Serummarker unterscheiden. Sie werden i.d.R. alle zwischen der 12. und 17. SSW durchgeführt. 1984 wurde erstmals von Merkatz et al. ein Zusammenhang zwischen erniedrigten AFP-Werten im Serum der Mutter und dem Auftreten von Trisomie 21 gezeigt. [Merkatz et al.] 1987 berichtete Bogart, dass das hCG im mütterlichen Serum bei Trisomie 21 im Durchschnitt signifikant höher liegt als bei normalen Schwangerschaften. [Bogart et al.]

Der sogenannte *Double-Test* beinhaltet die Bestimmung von AFP und hCG. Unter Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Nikotinkonsum der Mutter und einer möglichst genau bestimmten Schwangerschaftsdauer wird – wie auch bei allen folgenden Tests - eine Berechnung der Risikowahrscheinlichkeit für Chromosomenaberrationen vorgenommen. Bei einer FPR von 5% führt der Double-Test zu einer Detektionsrate des Down-Syndroms von etwa 55% [Wald et al. 1988] und ist damit heute obsolet geworden. [Wald 2004]

Den sogenannten *Triple-Test* aus verschiedenen Serumparametern entwickelten Wald et al. [1988] Dieser Kombinationstest umfaßt neben der Bestimmung von AFP und hCG auch die von unkonjugiertem Östriol (uE_3), welches bei Trisomie 21-Schwangerschaften erniedrigt ist. Der Triple-Test führte gegenüber der traditionellen Risikobegruppenbestimmung über das Alter der Schwangeren und auch gegenüber dem Double-Test zu einer verbesserten Risikoeinschätzung: die

Entdeckungsrate der betroffenen Schwangerschaften liegt hier bei etwas über 60% bei einer FPR von 5%. [Wald 1988, Wald 2003, Wald 2004, Malone 2005]

Als pathophysiologische Mechanismen für die Veränderung jener Serum-Parameter bei Trisomie-21-Schwangerschaften werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert: während für die AFP-Erniedrigung sowohl eine geringere fetale Produktion als auch eine beeinträchtigte plazentare Passage verantwortlich gemacht wird, wird der Grund für das erniedrigte uE_3 in einer allgemeinen Unreife der fetoplazentaren Einheit gesehen. Das erhöhte hCG könnte sowohl auf einer erhöhten Synthese der Trisomie-21-Trophoblasten als auch auf einer plazentaren Unreife oder Dysfunktion beruhen. [Tanski et al. 1999]

Wird zur Berechnung der individuellen Risikowahrscheinlichkeit neben dem Alter und den oben genannten drei biochemischen Parametern ein weiterer Parameter hinzugefügt, ist entsprechend die Rede vom *Quadruple-Test*. Vierter biochemischer Parameter ist häufig das Inhibin A⁶ oder verschiedene Untereinheiten des hCG's. Der Einsatz von Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) hat sich nicht bewährt, da sein Beitrag zur Entdeckungsrate für das Down-Syndrom sehr gering ist. [Wald et al. 1999b] Die Detektionsrate des Quadruple-Test liegt bei 81-83 % bei einer FPR von 5%. [Wald 2003; Malone 2005]

In Deutschland fand der Quadruple-Test jedoch trotz der möglichen Steigerung der Detektionsrate keine weitere Verbreitung. [Knippel 2007]

Die zurzeit am weitesten verbreitete nicht-invasive Methode in Deutschland ist das von über 3.300 zertifizierten Gynäkologen, nach den Richtlinien der Fetal Medicine Foundation (FMF), durchgeführte First-Trimester-Screening. [Eiben et al. 2007]

⁶ Das Inhibin A ist bei Trisomie 21-Schwangerschaften erhöht. Es gilt im übrigen bislang als der beste untersuchte Prädiktor für Präeklampsie. [Morris 2008]

2.2 Die Zielkonditionen des First-Trimester-Screenings

Zielkondition des *First-Trimester-Screenings* als Bestandteil der pränatalen Diagnostik sind Chromosomenaberrationen sowie strukturelle Fehlbildungen des Feten.

Im einzelnen sind dies insbesondere die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom), die Trisomie 13 (Patau-Syndrom), das Turner-Syndrom (Monosomie X) und die Triploidien. Nicolaides et al. publizierten im Jahre 1992 eine erste Übersicht über jeweils spezifische sonographische Hinweise für entsprechende Chromosomenaberrationen. [Nicolaides et al. 1992c]

Da die Trisomie 21 unter den fetalen Chromosomenaberrationen die häufigste Aneuploidie ist⁷ und die vorhandene Literatur sich überwiegend auf die Trisomie 21 beschränkt, ist auch der vorliegende Bericht schwerpunktmäßig auf die Trisomie 21 ausgerichtet. Eine Darstellung der übrigen Chromosomenstörungen erfolgt im Anschluß an die Darstellung der fetalen Trisomie 21 in geringerer Differenziertheit und Ausführlichkeit. Am Ende dieses Abschnittes wird auf die mit einer erhöhten NT assoziierten unspezifischen Syndrome sowie strukturellen Fehlbildungen eingegangen.

2.2.1 Numerische Chromosomenaberrationen

2.2.1.1 Die Trisomie 21

Die Frage nach dem Zeitpunkt des Erscheinens der *Trisomie 21* in der Evolution (Synonyme: *Down-Syndrom*, *Morbus Langdon Down*, *Mongolismus*, *Mongoloidismus*) ist ungeklärt, in das Bewusstsein der Europäer trat dieses erst durch den englischen Pädiater J.L.H. Down, der erstmalig im Jahre 1866 in einem Aufsatz mit dem Titel „*Observations on an ethnic classification of idiots*“ eine klinisch umfassende Beschreibung des Symptomenspektrums des Syndroms lieferte und den Begriff *mongoloid* prägte, weil er meinte, in diesen Menschen

⁷ Mit Ausnahme von Frühaborten, hier überwiegt mit ca. einem Drittel die Trisomie 16. [Göcke 1985]

Zeichen vorzufinden, die ihn an die Abkömmlinge der mongolischen Rasse erinnerten. [Down 1866]

Gut 30 Jahre vergingen, bis dieses Syndrom in Deutschland im medizinischen Kreis Beachtung fand: 1899 stellte Neumann erstmalig ein Kind mit Down-Syndrom im Ärztlichen Verein in Berlin vor. [Neumann 1899; König 1980]

Die ursächlich zugrunde liegende Chromosomenaberration, die *Trisomie 21*, wurde erstmals 1959 von Lejeune et al. sowie Jacobs et al. beschrieben. [Jacobs et al. 1959; Lejeune et al. 1959] Vor allem wegen der ethnischen Diskriminierung durch den Begriff *mongolische Idiotie* wird seitdem der Begriff *Trisomie 21* (oder auch *Down-Syndrom*) verwendet.

Die Trisomie 21 ist das beim Menschen am häufigsten vorkommende durch numerische Chromosomenaberrationen verursachte Fehlbildungssyndrom (zur Epidemiologie siehe Kap. 4). Das Risiko erhöht sich wie bei allen autosomalen Chromosomenaberrationen mit zunehmendem Alter der Schwangeren. Die Assoziation zwischen Down-Syndrom und erhöhtem mütterlichen Alter wurde bereits 1909 durch Shuttleworth publiziert. [Shuttleworth 1909] Die eigentliche Ursache dieses Zusammenhangs bleibt bis heute unklar. Möglicherweise spielen altersabhängige Faktoren, ionisierende Strahlen, Autoantikörper oder Viren ätiologisch eine Rolle. Es wird vermutet, dass mit steigendem Alter der Mutter die Rate an *non-disjunctions* (d.h. das Nichtauseinanderweichen homologer Chromosomen) als Ursache der sporadisch auftretenden freien Trisomie 21 steigt. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Mutationen des Spindelapparates, die eine *non-disjunction* hervorrufen. [Oliver 2008]

Die Darstellung des Zusammenhangs von maternalem Alter und Häufigkeit des Vorliegens eines fetalen Down-Syndroms in 1-Jahres-Intervallen zeigt einen kontinuierlichen Verlauf ab dem 20. - 24. Lebensjahr. Ein Wendepunkt im Kurvenverlauf beim maternalen Alter von 35 Jahren liegt nicht vor. Dennoch ist dieses Alter - auf eine früher übliche Darstellung in Fünf-Jahres-Intervallen zurückgehend - auch heute noch eine eingeprägte und anerkannte Risikogrenze, ab dem ein steilerer Anstieg der Prävalenz der Trisomie 21 angenommen wird. Obwohl das überzählige Chromosom bei einem Teil der Kinder mit freier Trisomie 21 väterlichen Ursprungs ist, besteht nach neueren Untersuchungen kein isolierter väterlicher Alterseffekt. Lediglich in Zusammenhang mit einem gleichzeitig

erhöhtem maternalen Alter ≥ 35 Jahre ist der paternale Einfluß signifikant. [Fisch et al. 2003]

Neben dem maternalen Alters-Risiko wurden in der Vergangenheit diverse Umweltfaktoren als weiterer möglicher Risikofaktor diskutiert. Es konnten jedoch keine eindeutigen Beziehungen zwischen endogenen und exogenen Umweltfaktoren und Non-disjunction Rate beim Menschen nachgewiesen werden. Neben infektiöser Ursache [z.B. Sheehan 1983] wurden ionisierende Strahlen, z.B. Röntgenstrahlen vor der Schwangerschaft, am häufigsten diskutiert. Die beobachtete signifikante Häufung von Trisomie 21-Fällen im Januar 1987 in Berlin, also neun Monate nachdem die radioaktiven Wolken von Tschernobyl über die Stadt gezogen waren, erklären sich Sperling et al. mit dem für die Auslösung von Non-disjunctions empfindlichsten Stadium der Konzeption. [Sperling et al. 1995]

Zytogenetisch können vier Formen der Trisomie 21 unterschieden werden [Tariverdian et al. 2004]: die freie Trisomie (95%), Trisomie durch Translokation (4%), Chromosomenmosaike (1-2%) und sehr selten auch eine partielle Trisomie. Das Wiederholungsrisiko hängt in hohem Maße von den vorliegenden zytogenetischen Aberrationstypen ab.

Freie Trisomie 21: Die Chromosomenzahl beträgt 47, da das Chromosom 21 dreifach vorhanden ist. Das überzählige kleine Chromosom 21 läßt sich in der Mitose im Karyogramm frei erkennen. Die freie Trisomie entsteht in 98% durch Non-disjunction in der Meiose und in 2% durch eine mitotische Non-disjunction. Während bei den Fällen mit mütterlicher Non-disjunction in der meiotischen Teilung das mütterliche Alter deutlich erhöht ist, konnte eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter bis jetzt nicht mit Sicherheit bestätigt werden. Das Wiederholungsrisiko nach Geburt eines Kindes mit freier (*de novo*) Trisomie 21 erhöht das Altersrisiko der Schwangeren um 0,75 %. [Nicolaidis et al. 1999]

Translokation: Hier ist das überzählige Chromosom 21 nicht frei vorhanden, sondern in Form der zentrischen Fusion mit einem anderen akrozentrischen Chromosom verschmolzen bzw. transloziert (*Robertson-Translokation*), so daß die Gesamt-chromosomenzahl 46 beträgt. Die Gesamtzahl der Chromosomen ist somit zwar nicht verändert, das genetische Gleichgewicht ist jedoch durch das zusätzlich vorhandene genetische Material des translozierten Chromosoms 21 gestört (sog.

nichtbalancierte Translokation). Bei hereditärer Translokation hat ein (phänotypisch) unauffälliges Elternteil nur ein freies Chromosom 21. Das zweite ist auf ein anderes Chromosom transloziert. Die Gesamtzahl der Chromosomen beträgt in diesem Fall daher nur 45. Man spricht auch von einer *balancierten Translokation*, da es keine klinischen Symptome verursacht.

Die Translokationstrisomien sind im Gegensatz zur freien Trisomien nicht vom mütterlichen Alter abhängig. Sie können familiär bedingt sein, wenn bei einem Elternteil eine balancierte Translokation vorliegt, aber auch de novo entstehen. Bei der Neumutation ist das Wiederholungsrisiko theoretisch nicht erhöht, während bei der hereditären Form das translozierte Chromosom 21 auf die Nachkommen vererbt werden kann.

Mosaik: Mosaikformen können aus einer trisomen sowie einer normalen Zygote durch mitotische Non-disjunction entstehen. Es finden sich neben Zelllinien mit normalem Chromosomenbefund auch trisome Zelllinien im Körper eines Menschen, teilweise sogar innerhalb ein- und desselben Gewebes. Auch Mosaikformen können Ursache für das Wiederholungsrisiko vom Down-Syndrom sein. Bei der hereditären partiellen Trisomie 21 beträgt das theoretische Risiko der Wiederholung 25%. [Murken et al. 1987]

Abschließend wird in diesem Abschnitt auf die Symptomatik der Trisomie 21 eingegangen. Diese Trisomie macht ca. ein Drittel aller schweren mentalen Retardierungen aus. [Cornel et al. 1993] Wie bei allen Chromosomenstörungen ist auch bei der Trisomie 21 keines der im Folgenden beschriebenen Symptome allein spezifisch für diese Erkrankung. Als äußere morphologische Symptome sind folgende Kardinalsymptome, die weitgehend geschlechts- und altersunabhängig sind, für dieses Krankheitsbild definiert worden: [Adler et al 1996; Tariverdian et al. 2004]

Vierfingerfurche; kurzer, einwärts gekrümmter Kleinfinger (*Klinodaktylie*); kurze und breite Hände; Überstreckbarkeit der Gelenke im Rahmen einer allgemeinen muskulären Hypotonie (*Taschenmesserphänomen*); nach oben außen gerichtete Augenlidachsen (*mongoloide Lidachsenstellung*); Epikanthus; gefurchte Zunge; Zahnstellungsanomalien; schmaler, hoher Gaumen; Brachyzephalus mit kurzem Hals und überschüssiger Nackenhaut.

Weitere kraniofaziale Dysmorphien sind: rundes Gesicht mit flachem Profil, weiter

Augenabstand (Hypertelorismus), spärliche kurze Augenwimpern, weiße Flecken auf der Iris, flache Nasenwurzel, kurze Nase, evertierte (=umgestülpte) Unterlippe, kleine dysplastische Ohren sowie kleine Füße mit zumeist vergrößertem Abstand zwischen 1. und 2. Zehe (*Sandalenlücke*). [Murken et al. 1996] Menschen mit Down-Syndrom sind i.d.R. kleinwüchsig; die Erwachsenengröße beträgt rund 140 bis 150 cm.

Sind bei einem Kind neben der mentalen Retardierung vier oder mehr der Kardinalsymptome vorhanden, so liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Trisomie 21 vor.

Neben diesen äußerlich sichtbaren Anomalien finden sich häufig Fehlbildungen der inneren Organe. In rund 40% der Fälle treten angeborene Herzfehler auf. Ferner ist die postoperative Mortalität dieser Kinder höher als in der Normalbevölkerung. Das Risiko für Stenosen und Atresien des Magen-Darm-Kanals (v.a. Duodenal-, Ösophagus- und Analatresie) ist ebenfalls (ca. um den Faktor 300) höher als in der Normalbevölkerung.

Eine erhöhte Infektanfälligkeit beruht teilweise auf einer unphysiologischen Mundatmung, ist aber auch immunologisch durch eine Verminderung der T-Lymphozyten bedingt. Das Leukämierisiko für Kinder mit Trisomie 21 ist 18fach erhöht, das Knochenalter ist leicht retardiert. Rund 2 - 3% der Menschen mit Down-Syndrom weisen eine atlantoaxiale Instabilität, etwa 3% eine Hypothyreose und ca. 10% epileptische Anfälle auf. Im Gegensatz zu betroffenen Frauen sind Männer infertil. Bei den Nachkommen der Betroffenen liegt eine Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 theoretisch bei 50%, empirisch bei 30-40%.

Zum Verlauf ist folgendes anzumerken: 60% der Zygoten werden spontan abortiert und mindestens 20% der Kinder tot geboren. [Tariverdian et al. 2004] Kinder mit Trisomie 21 sind sehr infektanfällig, bis zur Antibiotika-Ära starb der überwiegende Teil der Patienten während der ersten zehn Lebensjahre an Infektionen. Heute vorherrschende Todesursachen sind Herzfehler, Leukämien sowie die Duodenalatresie. [Adler et al. 1996] In den übrigen Fällen konnte die Lebenserwartung insbesondere durch allgemein verbesserte Lebensverhältnisse, bessere psychische Betreuung, operative Interventionen sowie den Einsatz von Antibiotika deutlich verlängert werden. Die Lebenserwartung ist dennoch sehr viel geringer als in der Gesamtbevölkerung. 50% der Betroffenen erreichen das 20. Lebensjahr [Tariverdian et al. 2004] und eine vorzeitige Alterung führt zu verminderten Lebensaussichten ab etwa dem 40. Lebensjahr. [Adler et al. 1996]

Ebenso ist das Risiko für eine Alzheimererkrankung im Alter deutlich höher als in der Normalbevölkerung.

Bei der Trisomie 21 können unterschiedliche Schweregrade beobachtet werden. Eine pränatale Vorhersagbarkeit des zu erwartenden Schweregrades besteht jedoch nicht. Allerdings kann die Zytogenetik beim Neugeborenen Hinweise geben. Beim Vorliegen eines Mosaiks kann die klinische Symptomatik der Trisomie 21 schwächer ausgeprägt sein, wenn der Anteil trisomer Zellen relativ gering ist. Auch bei einer partiellen Trisomie sind die klinischen Merkmale sowie das Ausmaß der geistigen Retardierung in Abhängigkeit vom betroffenen Chromosomenabschnitt unterschiedlich ausgeprägt. Kinder mit einer freien Trisomie 21 oder mit einer Translokation zeigen dagegen kaum Unterschiede in Schweregrad und Anzahl der klinischen Symptome. Unterschiedliche Schweregrade in der klinischen Ausprägung des Krankheitsbildes sind insbesondere durch den Grad der mentalen Retardierung und durch das Vorhandensein von angeborenen großen Fehlbildungen bedingt.

Der Verlauf und der Schweregrad der Erkrankung kann bis zu einer bestimmten individuellen Grenze durch Maßnahmen der sekundären und tertiären Prävention positiv beeinflusst werden. [Dudenhausen 1992] Bei behandlungsbedürftigen Fehlbildungen ist eine entsprechende symptomatische Therapie erforderlich. Das Ausmaß der geistigen und motorischen Behinderung kann - abhängig vom Schweregrad der Ausprägung des Down-Syndroms - durch individuelle Förderung gut beeinflusst werden. Eine soziale Hilfebedürftigkeit bleibt jedoch normalerweise aufgrund der geistigen Behinderung während des gesamten Lebens bestehen.

2.2.1.2 Die Trisomie 18

Die Trisomie 18 ist nach der Trisomie 21 die zweithäufigste numerische Chromosomenaberration und wird auch als *Edwards-Syndrom* (da erstmals 1960 von Edwards beschrieben) bezeichnet. [Edwards et al. 1960] Die Prävalenzdaten sind hierfür in Kapitel 4 nachzulesen.

Auch bei dieser Chromosomenaberration besteht eine Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Bei 80% der betroffenen Fälle handelt es sich um eine freie Trisomie. Etwa 95% dieser Fälle resultieren aus einer Non-Disjunction in der ersten

oder zweiten meiotischen Teilung. Bei den übrigen 20% der Trisomie 18-Fälle werden Translokationstrisomien und Mosaik mit normalen und trisomen Zelllinien beobachtet. Patienten mit Mosaikbefunden sind schwächer betroffen.

Das Wiederholungsrisiko ist auch hier gegenüber dem Durchschnitt aller Schwangeren erhöht. Es beträgt zum Zeitpunkt der Amniozentese etwa 1%.

[Tariverdian et al. 2004]

Bezogen auf die Schwangerschaftsdauer sind Kinder mit Trisomie 18 hypotrophe Neugeborene. Charakteristische klinische Merkmale sind: prominentes Hinterhaupt bei fliehender Stirn, Mikrogenie, schmale Nasenwurzel, kleiner Mund, gelegentlich auch Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, hoher, spitzer Gaumen, tief sitzende und dysplastische Ohren, verkürztes Sternum, Beugekontraktur und Überlagerung des Zeigefingers über den 3. bzw. 4. Finger, Muskelhypertonie mit Abduktionshemmung der Hüftgelenke, Pes equinovarus, prominenter Calcaneus, große, dorsalflektierte Großzehen. Die häufigsten assoziierten Organfehlbildungen sind Herzfehler, Zwerchfelldefekte, Nierenfehlbildungen, eine Omphalozele und Meningomyelozele. Patienten mit Edwards-Syndrom sind geistig schwer retardiert. 10% der Fälle überleben das erste Lebensjahr und etwa 1% werden über 10 Jahre alt.

Bei der Trisomie 18 werden etwa 95% der Feten spontan abortiert. Das Geschlechtsverhältnis zum Zeitpunkt der Geburt von 4:1 zugunsten des weiblichen Geschlechts wird auf eine erhöhte Abortrate des männlichen Geschlechts zurückgeführt. [Tariverdian et al. 2004]

2.2.1.3 Die Trisomie 13

Diese Chromosomenaberration wird auch als *Patau-Syndrom* bezeichnet. [Patau et al. 1960] Auch hier ist eine Assoziation mit dem mütterlichen Alter zu beobachten.

In etwa 80% aller Fälle mit Trisomie 13 liegt eine freie Trisomie vor. Das überzählige Chromosom 13 ist in 85% dieser Fälle mütterlicher Herkunft. Darüber hinaus handelt es sich bei weiteren ca. 20% der Trisomie 13-Fälle um eine Translokationstrisomie und in rund 5% um einen Mosaik-Befund. Das Wiederholungsrisiko liegt unter 1%.

Die Symptomatik der Trisomie 13 ist vielfältig. Die Hauptmerkmale jedoch sind Mikro- oder Anophthalmie, Hypotelorismus, ein- bzw. doppelseitige Lippen-Kiefer-

Gaumen-Spalte, Holoprosenzephalie, Kopfhautdefekte, tiefsitzende und deformierte Ohren, postaxiale Polydaktylie. Daneben treten schwere Herzfehlbildungen und Fehlbildungen des Urogenitalsystems auf. Zu den funktionellen Symptomen gehören Taubheit, Krämpfe und Hypotonie der Muskeln. Außerdem liegen schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen vor.

Das Geschlechtsverhältnis bei der Trisomie 13 ist ungefähr ausgeglichen. Die mittlere Lebensdauer beträgt etwa ein bis vier Monate. Die meisten Betroffenen versterben im ersten Lebensjahr, nur 10% werden älter. [Tariverdian et al. 2004]

2.2.2 Die Syndrome

Es gibt eine Anzahl von Syndromen, die mit einer erhöhten NT assoziiert sind. Das häufigste ist das Ullrich-Turner-Syndrom. Die klinische Beschreibung dessen war bereits seit den 1930ern bekannt. [Ullrich 1930; Turner 1938] Im Jahre 1959 wiesen Ford et al. nach, dass diese Patienten nur ein X-Chromosom aufweisen. [Ford et al. 1959] Im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist die Häufigkeit deutlich höher als zum Zeitpunkt der Geburt, da 99% der Feten intrauterin absterben. Jeder 10.

Spontanabort im ersten Trimenon beruht auf dieser Chromosomenstörung.

Bei rund 50% der Betroffenen liegt die klassische Monosomie 45,X vor. Vermutlich durch Non-Disjunction in der Spermatogenese oder durch postzygotischen Verlust eines X- bzw. Y-Chromosoms - ist in 78% dieser Fälle nur das mütterliche Chromosom vorhanden. Falls der kurze Arm des X-Chromosoms von der Deletion betroffen ist, zeigen die Mädchen/Frauen die typischen Merkmale des Turner-Syndroms (s.u.). Ist der lange Arm deletiert, zeigen sich phänotypisch keine typischen Merkmale. Neben der Monosomie liegen eine Vielzahl von numerischen und strukturellen Anomalien des X-Chromosoms vor. Dies können beispielsweise ein Mosaik mit normalen Zelllinien, ein Ringchromosom oder auch ein Isochromosom sein.

Im Neugeborenenalter sind Lymphödeme der Hand- und Fußrücken, Pterygium colli (Flügelfellbildung am Hals), Nackenfalte und tiefe Haaransatzlinie charakteristisch. Meist wird es jedoch erst bei einer diagnostischen Abklärung von Minderwuchs oder primärer Amenorrhoe festgestellt. Weitere klinische Auffälligkeiten sind sexueller Infantilismus, Gonadendysgenese, erhöhte Gonadotropinausschüttung im Urin,

Verkürzung des vierten Mittelhandknochens, hypoplastische Nägel, Cubitus valgus und multiple Pigmentnävi. Daneben werden gehäuft folgende Fehlbildungen der inneren Organe beobachtet: Aortenisthmusstenose bzw. andere Gefäßanomalien, Vorhofseptumdefekt, Fehlbildungen der Nieren und harnleitenden Organe. Schwere Fehlbildungen sind jedoch selten.

Die geistige Entwicklung der Betroffenen ist normal - den Abweichungen der Durchschnittsbevölkerung entsprechend. Lediglich bei einem Teil der Frauen liegen Beeinträchtigungen im Bereich der Raumorientierung und Wahrnehmung vor. Für die betroffenen Frauen besteht im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Hypertension, einer Osteoporose, einer Hashimoto Thyroiditis sowie für gastrointestinale Blutungen. Patientinnen mit einem durchgehenden 45,X-Karyotyp sind wegen der fehlenden Ovarien infertil. Die Erwachsenengröße einer Frau mit Turner-Syndrom liegt bei 148 cm. Bei rechtzeitiger Durchführung einer Therapie kann die Endgröße leicht angehoben werden. Im Gegensatz zu den numerischen Chromosomenaberrationen besteht beim Turner-Syndrom keine Abhängigkeit vom maternalen Alter. Auch das Wiederholungsrisiko für eine Frau mit einem Kind mit Turner-Syndrom ist nicht erhöht. [Tariverdian et al. 2004]

Desweiteren sind in einer Reihe von Studien diverse andere genetische Syndrome bei einer erhöhten NT beschrieben worden. Eine detaillierte Übersicht hierzu findet sich bei Souka et al [1998; 2001; 2005]. Viele dieser Syndrome gehen mit strukturellen Fehlbildungen einher, die im nächsten Kapitel beschrieben werden. Zu den in der Literatur beschriebenen Syndromen zählen unter anderem das Jarcho-Levin-Syndrom, Joubert-Syndrom, Nance-Sweeney-Syndrom, Noonan-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom sowie unspezifische Syndrome. Allerdings ist hierbei anzumerken, dass es sich in der Mehrheit um Einzelfalldarstellungen handelt. Aufgrund der Seltenheit der meist kasuistisch beschriebenen Syndrome ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob es sich tatsächlich um eine kausale Verknüpfung oder nur um eine Koinzidenz handelt. [Rempen 2006]

2.2.3 Die strukturellen Fehlbildungen

Ein erhöhter Messwert der NT in der 11.-14.SSW ist auch mit einer Anzahl von strukturellen Fehlbildungen und Skelettanomalien assoziiert. Bereits 1995 bemerkten Pandya et al., dass die Rate an strukturellen Fehlbildungen bei Feten mit erhöhter NT und normalem Karyotyp mit 4% höher als in einer Normalbevölkerung erwartet ausfiel. [Pandya et al. 1995] In einer englischen Multicenter Studie von 1999, die 4116 Feten mit einer NT oberhalb der 95. Perzentile und normalem Karyotyp einschloß, wurden in 161 der Fälle (3,9%) eine Vielfalt struktureller Defekte und genetischer Syndrome identifiziert. [Souka et al. 1998]

Während die beobachtete Prävalenz für einige der Fehlbildungen wie Anenzephalie, Holoprosenzephalie, Mikrozephalie, Gesichtsspalten, Gastroschisis, Nierenfehlbildungen, Darmobstruktion und Spina bifida sich nicht von der allgemeinen Bevölkerung zu unterscheiden scheint, ist dagegen die Prävalenz von schweren *Herzfehlern*, *der Zwerchfellhernie*, *Omphalozele*, *Body Stalk Anomalie* und *fetalen Akinesie Sequenzen* substantiell höher als in der Normalbevölkerung. Die neuere Studie von Westin et al. [2007], welche 16.260 Feten mit erhöhter NT und normalem Karyotyp auf strukturelle Fehlbildungen untersuchte, bestätigte ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei erhöhter NT. So erhöhte eine NT von $\geq 3,5$ mm das Risiko einer großen Fehlbildung um ein 40faches.

Zusätzlich ist die Frequenz von Fehlgeburten und perinatalen Todesfällen bei Feten mit vergrößerter NT erhöht. [Souka et al. 1998; Souka et al.2001; Michailidis et al. 2001a; Souka et al. 2005] Dieses Risiko eines *adverse pregnancy outcome* erhöht sich ebenfalls mit steigender NT. [Bilardo 2007]

Herzfehler

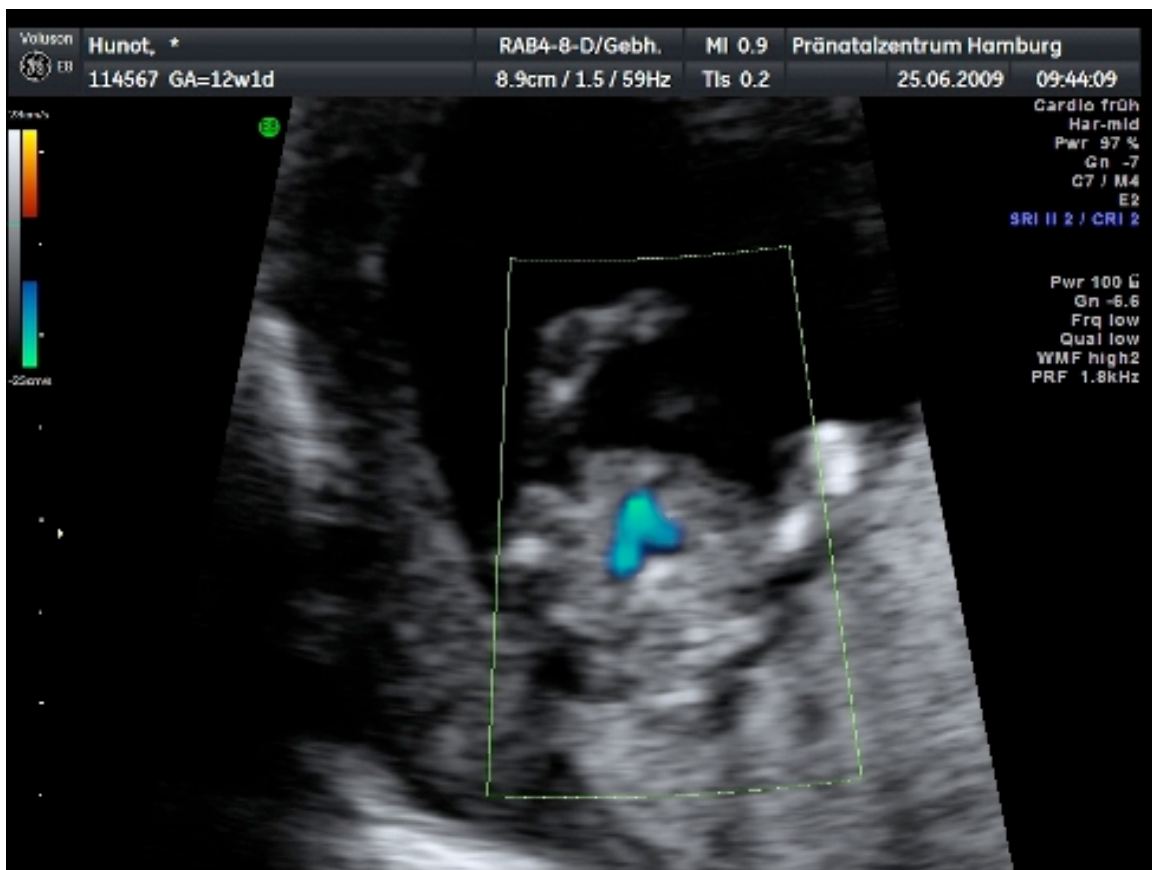
Kongenitale Herzdefekte sind die häufigsten kongenitalen Fehlbildungen, sie machen rund 30% aller aus und sind für einen signifikanten Anteil von fetaler sowie neonataler Mortalität verantwortlich. Die Geburtsprävalenz liegt bei 10 von 1000. [Hoffmann et al. 1995]

Eine Assoziation zwischen erhöhter NT und kongenitalen Herzdefekten euploider Feten wurde erstmals 1996 von Hyett et al. beschrieben. [Hyett et al. 1996]

Die retrospektive Studie von Hyett et al. an 29.154 chromosomal normalen Einlingsschwangerschaften identifizierte bei 50 Fällen (0,17 %, d.h. Prävalenz in diesem Falle 1,7 : 1000) schwere Herzfehler und Gefäßanomalien. [Hyett et al. 1999] Es handelte sich dabei um folgende Anomalien: *Falot'sche Tetralogie*, *hypoplastisches Linksherzsyndrom*, *Transposition der großen Arterien*, *Koarktation der Aorta*, *Ventrikular- und Atrioventrikular-Defekte*, *andere Defekte*. 28 dieser Feten (56 %) wiesen eine NT oberhalb der 95 Perzentile auf. Hierbei nahm die Prävalenz für Herzfehler insgesamt mit Vergrößerung der NT zu. Daher wird empfohlen, bei Feten mit einer erhöhten NT und normalem Karyotyp die fetale Echokardiographie durchzuführen. [Zosmer et al. 1999; Hiippala et al. 2001; Hafner et al. 2003; McAuliffe et al. 2004] Weitere Studien bestätigen den exponentiellen Anstieg von Herzfehlern mit steigender NT. [Atzei et al. 2005; Bahado-Singh et al. 2005; Makrydimas et al. 2005]

Andere Studien (Daten unselektierter Bevölkerungen) wiederum halten die NT alleine, wegen zu geringer Sensitivität, für keinen geeigneten Screeningmarker für angeborene Herzfehler. [Schwartzler et al. 1999; Michailidis et al. 2001a; Mavrides et al. 2001; Rissanen et al. 2007; Müller et al. 2007]

Abb.1: AV-Kanal



Zwerchfellhernie

Die Prävalenz einer Zwerchfellhernie liegt bei 1/2000 bis 1/5000 Lebendgeburten. [Deprest 2005]

Eine kleine Studie an 36 Feten mit einer Zwerchfellhernie wies bei 31 % Chromosomenaberrationen und bei weiteren 17 % (normaler Karyotyp) zusätzliche Fehlbildungen nach. Die Überlebensrate nach postpartaler Chirurgie betrug bei Feten mit isolierter Zwerchfellhernie etwa 60%, die verbleibenden 40% starben aufgrund pulmonaler Hypoplasie und Hypertension. [Thorpe-Beeston et al. 1989]

In einer englischen Multicenter Studie wiesen von insgesamt 78.639 chromosomal normalen Feten 19 eine Zwerchfellhernie auf (0,02 %). [Sebire et al. 1997] Bei diesen Feten kann eine erhöhte NT als Prognosefaktor dienen. So hatten in der o.g. Studie von Sebire et al. 37% der 19 Feten mit einer Zwerchfellhernie eine erhöhte NT, die fünf der sechs neonatal verstorbenen (aufgrund pulmonarer Hypoplasie) eingeschlossen.

Es gibt diesbezüglich zwei pathophysiologische Hypothesen. Die erste lautet, dass bei allen Zwerchfellhernien bereits in der 11. SSW eine intrathorakale Herniation besteht. Nicht alle Fälle haben eine Erhöhung der NT, anscheinend aber diejenigen Feten, die eine so schwere Kompression der Lungen haben, dass gleichzeitig eine pulmonale Hypoplasie resultiert. Die Alternativhypothese lautet, dass die Zwerchfellhernien mit guter Prognose tatsächlich erst im zweiten oder dritten Trimester auftreten, und diese Feten somit im First-Trimester-Screening nicht durch eine erhöhte NT auffallen. [Bronshtein et al. 1995]

Insgesamt hängt die Prognose der Feten von der Ausdehnung der Zwerchfellhernie ab. In der fetalen Sonographie zeigt sich die intrathorakale Lokalisation der Leber als der prognostisch ungünstigste Faktor. Eine solche zusammen mit einer sogenannten Lunge-Kopf-Ratio <1 ist mit einer Überlebensrate von weniger als 15% verbunden. [Jani 2006] Für jene Feten wurde die Technik der minimal-invasiven fetalen endoluminalen Trachealokklusion (FETO) mittels Ballon entwickelt. [Harrison et al. 2003; Deprest et al. 2004; Deprest et al. 2005; Deprest et al. 2006] Die intrauterine Chirurgie bei Zwerchfellhernien ist zwar noch als experimentell anzusehen, scheint aber bei prognostisch besonders ungünstigen Fällen (s.o.) die Überlebensrate deutlich zu erhöhen.

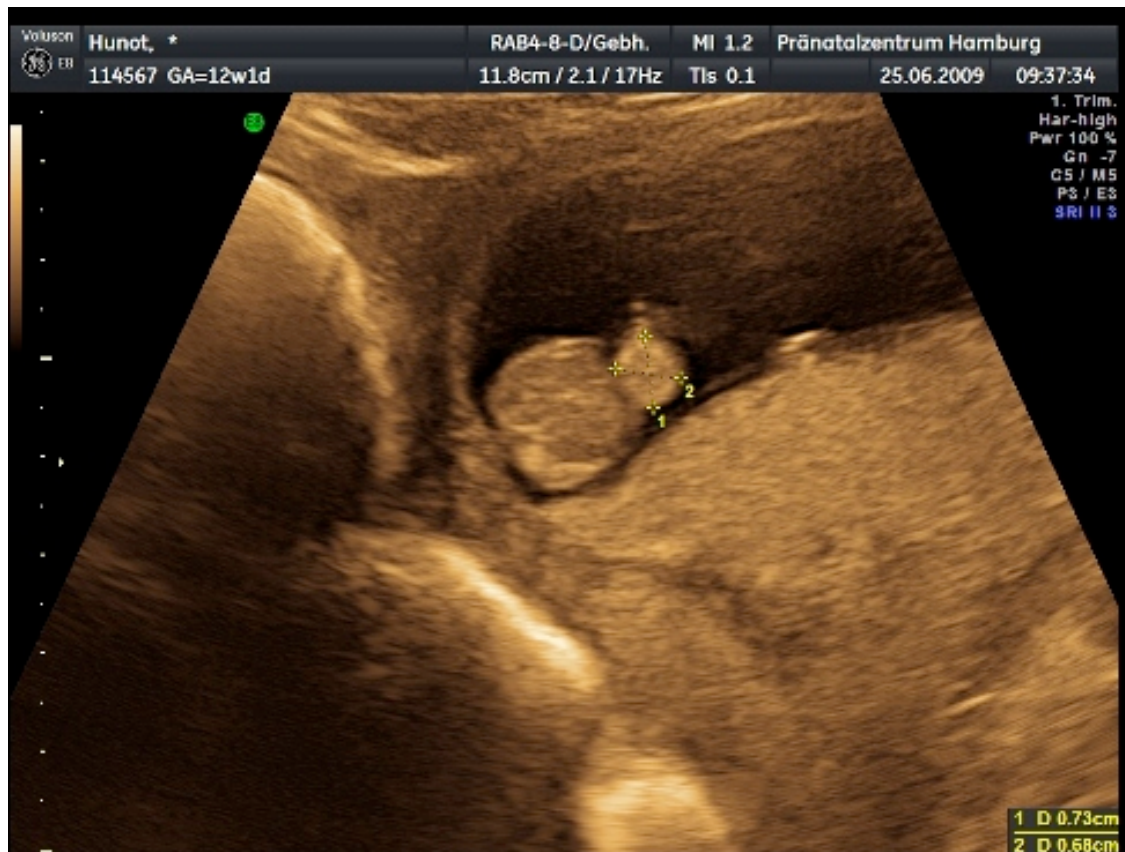
Omphalozele

Unter einer Omphalozele wird ein median gelegener fetaler Bauchwanddefekt mit Prolaps von Bauchorganen in einem Bruchsack unter Einbeziehung des Nabelschnuransatzes verstanden, sie resultiert aus einem embryologischen „Nichtverschließen“ der vorderen Körperoberfläche.⁸ Die Prävalenz liegt bei etwa 1/4000 Lebendgeburten.

Bei Feten mit normalem Karyotyp und erhöhter NT scheint die Prävalenz der Omphalozele etwa 10fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht zu sein. [Nicolaidis et al. 1999]

In der Studie von van Zalen-Sprock et al. [1997] lag bei 53 % der insgesamt 17 Feten mit Omphalozele ein normaler Karyotyp vor. Andere Studien berichten über ähnliche Zahlen. [Gilbert et al. 1987; Nicolaidis et al. 1992d; van de Geijn et al. 1991] Bei Fratelli et al. lag bei 61% der 67 Feten mit Omphalozele ein normaler Karyotyp vor. [Fratelli et al. 2007] Eine neuere Studie, die 90 Feten mit Omphalozele untersuchte, unterschied diese in epigastrische und zentrale Bauchwanddefekte. [Brantberg 2005] Erstere waren in 87,5% mit einem normalem Karyotyp verbunden, während ein solcher bei letzteren lediglich in 31% der Fälle bestand. Assoziierte Anomalien (bei normalem Karyotyp) wurden in 71% bzw. 89% gefunden. Nur 11% aller untersuchten Feten (10/90) hatten eine isolierte Omphalozele. Andere Autoren berichten über einen höheren Anteil isolierter Omphalozelen, so waren es bei Calzolari et al. [1995] sowie Barisic et al. [2001] sogar um die 45%. Die häufigsten mit Omphalozele assoziierten Defekte (bei normalem Karyotyp) sind Herzdefekte. [Heider 2004]

⁸ In der 8.-10. SSW ist ein Vorfall des Dünndarms bei allen Feten im Rahmen der Darmrotation physiologisch. Dieser stellt sich im Ultraschall als hyperechogene Masse in der Basis der Nabelschnur dar. In der 10.-12. SSW findet die Rückverlagerung in den Bauchraum statt und ist gewöhnlich mit 11+5 SSW abgeschlossen.

Abbildung 2: Omphalozele 13. SSW

Skelettdysplasien

Mehrere hundert klinische Erscheinungsbilder, die eine große Variabilität hinsichtlich ihres Manifestationszeitpunktes, der klinischen Symptome und der Prognose aufweisen, werden unter dem Begriff der *Skelettdysplasien* zusammengefasst. [Wisser 2006] Während die Klassifikation dieser zunächst auf radiologischen, histologischen und klinischen Kriterien basierte und somit rein deskriptiv war, ermöglicht die molekulargenetische Diagnostik heute eine ätiopathologische Klassifikation. [Superti-Furga et al. 2001]

Die Geburtsprävalenz liegt bei 1:4000. Die pränatale Diagnostik im ersten Trimester aufgrund einer erhöhten NT beschränkt sich bisher auf Einzelfalldarstellungen. [u.a. Makrydimas 2001; Daskalakis et al. 2006; Ngo et al. 2007]

2.3 Das First-Trimester-Screening im Pränatalzentrum HH

2.3.1 Gestationsalterbestimmung

Grundlage für die Bestimmung des Gestationsalters war die Amenorrhoe in abgeschlossenen Wochen und Tagen (ausgehend vom ersten Tag der letzten Menstruation, Naegele Regel⁹). Bei einer Diskrepanz zwischen dem rechnerischen und sonographischen Gestationsalter nach SSL während der NT-Messung wurde der Ultraschallbefund für alle weiteren Berechnungen favorisiert.

Der genaueste Parameter zur Gestationsalterbestimmung per Ultraschall ist die SSL bis zur 9./10. SSW. [Chudleigh 2007]

2.3.2 Die Bedingungen für die Durchführung der NT-Untersuchung

Das optimale Zeitfenster für die Messung der fetalen NT ist wie bereits erwähnt 11+0 bis 13+6 SSW. Ob der Ultraschall vaginal oder transabdominal gemacht wird, ist dabei irrelevant, denn die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich.

[Nicolaidis 1999] Im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik wird die Untersuchung in 99% der Fälle transabdominal ausgeführt. In 1% der Fälle erfolgt zusätzlich ein vaginaler Ultraschall, wenn die transabdominelle Darstellung nicht zufriedenstellend ist. Der Untersuchungsablauf unterscheidet sich für die Schwangere nicht von sonstigen Ultraschalluntersuchungen.

Zunächst nimmt der Untersucher eine sagittale Einstellung des Feten vor, um die SSL zu messen, welche für die spätere Risikoberechnung zwischen 45 mm und 84 mm liegen muß. Außerdem sollte sich der Fet für die Messung in einer neutralen Position befinden. Bei Überstreckung des Nackens kann der Messwert um bis zu 0,6 mm erhöht und bei gebeugtem Nacken um 0,4 mm verringert sein. [Whitlow 1998] Die Vergrößerung sollte so gewählt werden, dass der Fet mindestens drei Viertel des Bildquerdurchmessers ausfüllt.

Es ist wichtig, zwischen der Hautoberfläche des Feten und dem Amnion zu unterscheiden, da in diesem Schwangerschaftsalter beide Strukturen als dünne

⁹ Naegele-Regel: 1. Tag der letzten Menstruation – 3 Monate + 7 Tage = voraussichtl. Geburtstermin

Membranen imponieren. Oft liegen die Feten direkt mit dem Rücken auf dem Amnion. Spontanbewegungen des Feten von der Eihaut weg werden abgewartet. Alternativ kann dies durch Husten der Patientin oder durch vorsichtiges Klopfen auf ihren Bauch erreicht werden.

Durch Platzierung zweier Messkreuze auf den weißen Linien (siehe Abb.2) wird die maximale Ausdehnung der NT zwischen der Hautinnenfläche und dem der Halswirbelsäule aufliegenden Bindegewebe gemessen. Zur Risikokalkulation werden mehrere Messungen durchgeführt und davon der größte Messwert für die Risikoberechnung festgehalten.

Abb. 3: Die Platzierung der Messkreuze bei der NT-Messung:



Eine um den Nacken des Feten geschlungene Nabelschnur (5-10% der Fälle), kann ebenfalls eine falsch zu hohe NT verursachen. [Schaefer 1998] In solchen Fällen unterscheiden sich die NT-Messungen ober- und unterhalb der Nabelschnur und beeinflussen demnach die Risikokalkulation. Für das Messen der NT bei jenen Feten und wie die entsprechenden Werte zu interpretieren sind, gibt es bisher keine

präzisen guidelines. Scheier et al. empfehlen, mindestens zwei mal zwei Messungen vorzunehmen. In ihrer Studie erreichten sie bei Verwendung des Mittelwertes eine korrekte Angabe der NT in 80% der Fälle, in jeweils 10% waren die Werte über- bzw. unterschätzt. Bei Verwendung des jeweiligen maximalen sowie minimal gemessenen Wertes reduzierte sich diese Fehleinschätzung auf 2% bzw. 6%. Es erscheint deshalb akzeptabel, der Schwangeren zu erklären, dass die wahre NT sich kaum von dem kleinsten oder größten der vier gemessenen Werte unterscheiden würde. Die einzige Möglichkeit, diesbezüglich Gewissheit zu erlangen, wäre, eine weitere Untersuchung nach einiger Zeit durchzuführen, in der Hoffnung, dass die Nabelschnur dann nicht mehr um den Hals geschlungen ist. In 50% der Fälle war dies nach 2,2 Stunden der Fall, nach 3,6 Stunden sogar in 80%. [Scheier et al. 2007]

Die NT-Messungen meiner Studie wurden von vier verschiedenen Gynäkologen des Pränatalzentrums durchgeführt, welche allesamt bei der *FMF London* und *FMF Deutschland* zertifiziert sind. Alle Messungen erfolgten nach den entsprechenden Vorgaben der *FMF*.

2.3.3 Die Bestimmung der biochemischen Parameter

Die beiden Serumparameter der Patientin, die in die Risikoberechnung mit eingehen, sind das freie β -hCG sowie das PAPP-A. Beide Werte werden idealerweise zwischen der 10. und 13. Schwangerschaftswoche erhoben.

In gesunden Schwangerschaften steigt die Konzentration von PAPP-A mit fortschreitender Schwangerschaft bis zum Tage der Entbindung kontinuierlich an (vor allem im letzten Teil der Schwangerschaft).

Bei den häufigsten Chromosomenaberrationen wird die Konzentration des Serum-PAPP-A erniedrigt gemessen. [Brambati 1993] Isolierte Erniedrigungen können mit einer placentaren Insuffizienz in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft assoziiert sein. [Ong et al. 2000]

Für die Bestimmung des mütterlichen freien β -hCG- sowie PAPP-A-Wertes wird der Patientin im Anschluß an die NT-Messung ein Serumröhrchen Blut abgenommen. Das entnommene Vollblut wird 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Innerhalb von sechs Stunden nach Entnahme wird die Probe zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, bevor die Bestimmung der beiden Parameter erfolgt (s.u.). Die biochemischen Ergebnisse werden jeweils auf den tagesgenauen Median bezogen und als multiple of median (MoM) ausgedrückt.

Die Messung der biochemischen Parameter erfolgt im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik mit einem evaluierten Analysesystem, dem Kryptorsystem der Firma Brahms, das als einziges den *FMF*-Anforderungen genügt.¹⁰ Die Technologie von Kryptor beruht auf dem Analyseprinzip eines homogenen Assays. Das Antigen, das gemessen werden soll, bindet dabei zwei Antikörper, die jeweils mit einem speziellen Molekül (einem Donator- und einem Akzeptormolekül) konjugiert sind. In dieser Verbindung liegen Donator und Akzeptor so dicht beieinander, dass zwischen ihnen ein strahlungsloser Energietransfer stattfinden kann, wenn der Donator entsprechend angeregt wurde. Im Kryptor erfolgt die Anregung der Moleküle in der Probe durch einen Laser mit einer Wellenlänge von 337 nm. Bezeichnet wird dies als die sogenannte TRACE Technologie (Time-resolved Amplified Cryptate Emission), bei der das von einem Immunkomplex emittierte Signal zeitverzögert gemessen wird. Die Grundlage der TRACE Technologie ist ein strahlungsloser Energietransfer von einem Donator, einer käfigartigen Struktur mit einem Europium-Ion als Zentralteilchen (Kryptat), auf einen Akzeptor, der Bestandteil eines chemisch modifizierten, lichtsammelnden Algenproteins (XL 665) ist. Durch die räumliche Nähe des Donators (Kryptat) und des Akzeptors (XL 665) in einem gebildeten Immunkomplex und durch die Überlappung des Emissionsspektrums des Donators mit dem Absorptionsspektrums des Akzeptors wird einerseits das Fluoreszenzsignal des Kryptats verstärkt, andererseits die Lebensdauer des Akzeptorsignals verlängert, wodurch die zeitverzögerte Fluoreszenzmessung ermöglicht wird.

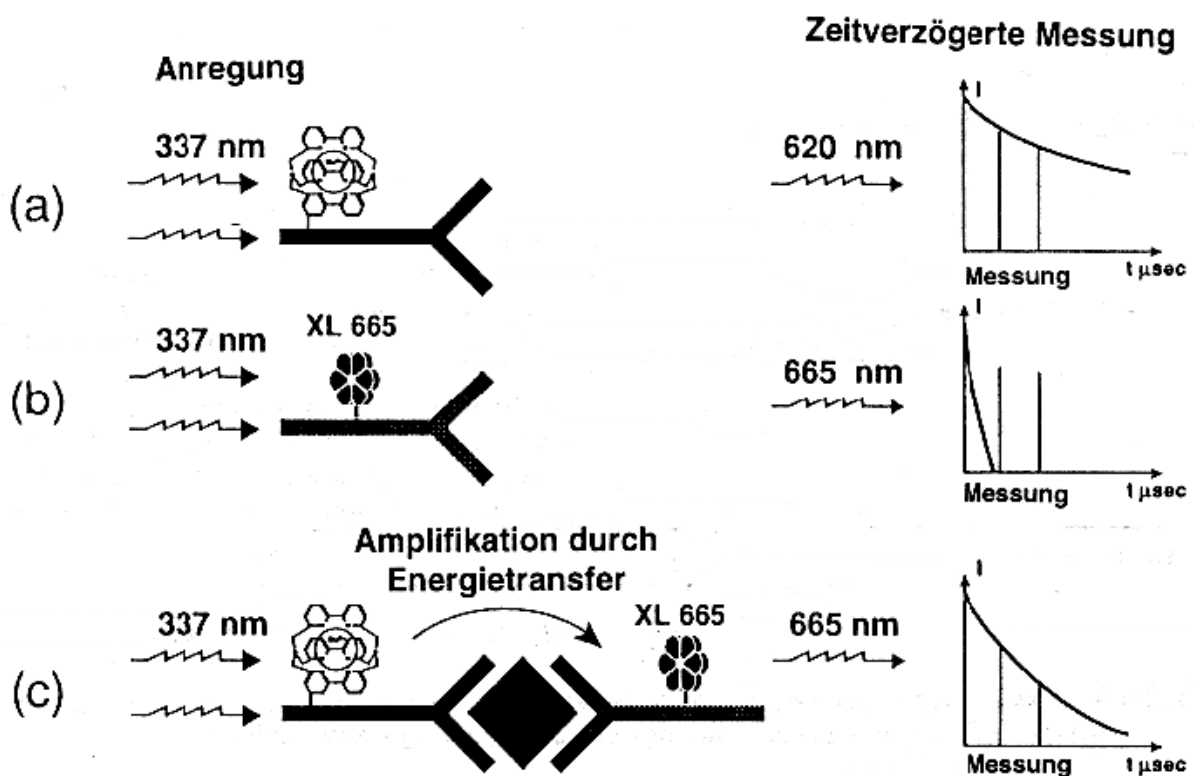
Nach der Anregung der zu messenden Probe mit einem Stickstofflaser bei 337 nm emittiert der Donator (Kryptat) ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Milli-Sekunden-Bereich bei 620 nm (siehe Abb. 4a), während der Akzeptor (XL 665) ein kurzlebige

¹⁰ Die folgenden Ausführungen beruhen auf Informationen der Firma Brahms. Siehe <http://www.brahms.de> bzw <http://www.kryptor.net>

Signal im Nanosekunden-Bereich bei 665 nm erzeugt (siehe Abb. 4b). Sind beide Komponenten in einem Immunkomplex gebunden, tritt die Signalverstärkung sowie die verlängerte Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 665 nm ein, sodass es in μ -Sekunden gemessen werden kann (siehe Abb. 4c). Dieses langlebige Signal ist proportional zur Konzentration des zu bestimmenden Analyten.

Durch die zeitliche Verzögerung der Fluoreszenzmessung werden unspezifische Signale eliminiert, z.B. die Signale des kurzlebigen ungebundenen Akzeptors XL 665 und die durch die Eigenfluoreszenz der Probe bedingten mediumspezifischen Störsignale. Das vom Kryptat bei 620 nm erzeugte Signal dient als interne Referenz und wird zeitgleich mit dem langlebigen Akzeptorsignal, dem spezifischen Signal des Immunkomplexes, bei 665 nm gemessen. Mit Hilfe des intern berechneten Verhältnisses der Intensitäten bei diesen Wellenlängen werden Störeinflüsse, z.B. durch getrübe Seren, automatisch korrigiert.

Abb. 4a-c: Messprinzip von Kryptor



Das Kryptor-System besteht aus dem eigentlichen Analysegerät mit internem Rechner und einem externen Computer. Beide sind über ein Netzwerk, ein sogenanntes Local Area Network, miteinander verbunden.

Der Anwender kontrolliert das System über den externen Computer und erhält hier auch alle Informationen dargestellt. Der externe Computer arbeitet mit dem Betriebssystem Windows 95.

2.3.4 Das verwendete Ultraschallgerät und die Software

Für die sorgfältige Nackentransparenzmessung ist nach den *FMF*-Anforderungen ein hochauflösendes Ultraschallgerät (≥ 5 MHz) erforderlich. Im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik wird das Gerät *Voluson 730 Expert* der Firma *GE Medical Systems Kretztechnik GmbH & Co KG* verwendet. Dieses ist in der Praxis dreimal vorhanden, jede Ultraschalluntersuchung wird also an dem gleichen Gerät vorgenommen. Die Untersuchungen wurden in Kombination mit einem 4-8 MHz Schallkopf für die abdominalen Untersuchungen bzw. einem 3-5 MHz intracavitären Schallkopf bei vaginalem Zugang durchgeführt.

Das *Voluson 730 Expert* zählt zur neuesten Generation der Real Time 4D-Technologie. Mit bis zu 40 Volumina pro Sekunde erstellt es dreidimensionale, realistische Ultraschallbilder, wodurch fetale Bewegungen und andere dynamische Vorgänge in mehreren Ebenen simultan dargestellt werden. Das System bietet folgende diagnostische Möglichkeiten:

- 2D Mode
- zusätzliche Operating Modes (B-Flow, XTD-View)
- M-Mode, MCFM (M+Color Flow Mode)
- Spektral-Doppler (Pulsed and Continuous Wave)
- Farb-Doppler (Velocity-, Power-, Tissue imaging)
- Volume Mode (3D sectional image analysis interactive 3D rendering and Real Time 4D)

Für die NT-Messung wird der 2D Mode verwendet. Bei eventuellen Auffälligkeiten wird als zusätzliche Informationsquelle gegebenenfalls der Volume Mode eingeschaltet.

Das verwendete Software-Programm zur Berechnung des Risikos für eine Trisomie 21 bzw. 13 oder 18 heißt *Viewpoint* und stammt von der Firma *GE Healthcare*.

[<http://www.gehealthcare.com/eude/ultrasound/ultrasound-it/viewpoint/index.html>]

Dieses Programm berechnet das *Hintergrundrisiko* (Altersrisiko + vorausgegangene Trisomien 21, 18 oder 13) der jeweiligen Patientin zum entsprechenden Untersuchungszeitpunkt, ein *adjustiertes sonographisches Risiko* (Hintergrundrisiko + sonographische Parameter), ein *adjustiertes biochemisches Risiko* (Hintergrundrisiko + biochemische Parameter) sowie ein *adjustiertes Gesamt-Risiko* (Hintergrundrisiko + sonographische + biochemische Parameter). Folgende Parameter werden für die Risikoberechnung bei Einlingschwangerschaften berücksichtigt: das Alter der Mutter, eine vorherige Schwangerschaft mit Trisomie 21, 18 oder 13, das Gestationsalter, die SSL in mm, die Größe der Nackentransparenz in mm sowie die Höhe der gemessenen Serumparameter β -hCG und PAPP-A in MoM, außerdem das Gewicht der Mutter sowie ihr Raucher- / Nichtraucherstatus. Die Präsenz oder Abwesenheit des Nasenbeins kann implementiert werden, ist aber nicht zwingend erforderlich, ebenso seit 2006 die Beurteilung der Tricuspidalklappe.

Bei Mehrlingsschwangerschaften haben die Serum-Parameter keine individuelle Aussagekraft, die Risikoberechnung beruht in diesen Fällen ausschließlich auf den anderen o.g. Parametern.

Der dieser Risikoberechnung zugrunde liegende Algorithmus liegt in den Händen der FMF UK und sei auf Nachfrage bei Viewpoint „*explizit von London aus vertraulich zu behandeln*“. Von Viewpoint werden folgende Literaturhinweise, auf die sich der Algorithmus bezieht, gemacht: [Avgidou 2005; Cicero 2004; Faiola 2005; Hecht 1994; Snijders 1995; Snijders 1999; Spencer 2002; Spencer 2003; Spencer 2004; Spencer 2005; Vandecruys 2005].

Aus den entsprechenden Literaturangaben vor 2002 lässt sich folgendes ersehen: Hecht et al. hatten ein Review der in der Studie von Cuckle et al. [1987] dargestellten Daten und Analysen durchgeführt und diese korrigiert. Zugrunde lagen 8 europäische Studien, die zusammengefasst über 5.000.000 unbetroffene Schwangerschaften und 4528 mit Trisomie 21 betroffene Fälle umfassten. Cuckle et al. hatten auf dieser Grundlage erstmals ein altersspezifisches maternales Risiko (in 1-Jahr-Intervallen) für die Lebendgeburt eines Kindes mit Trisomie 21 kalkuliert und etabliert. Hecht et al. differierten in ihren Ergebnisse in einigen Aspekten. Sie sahen lediglich 2 der 8 Studien als valide an und errechneten Risiken mit 90 %

Konfidenzintervallen. Sie nutzten das „constant plus exponential (CPE) model“, welche die Basis $y = a + \exp \{b + c(x)\}$ hat. y ist die Lebendgeburtenrate, x das maternale Alter in Jahren, und a, b sowie c sind Konstanten. Außerdem benutzten Hecht et al. diverse Varianten, um die Analyse auszuweiten: $y = a + \exp \{b + c_1(x) + c_2(x^2) + \dots + c_k(x^k)\}$ Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das errechnete Risiko für die Lebendgeburt eines Kindes mit Trisomie 21 mit dem maternalen Alter exponentiell ansteigt. Sie kamen jedoch zu dem Schluß, dass trotz der hohen Datenlage (68.159 Lebendgeburten) das aktuelle Risiko 10-20 % niedriger oder höher als das errechnete sein könnte.

Snijders et al. [1995] erweiterten diese auf dem maternalen Alter basierende Risikokalkulation um den Faktor des Gestationsalters und wandten sie auf diverse Chromosomenaberrationen an. Ihre Analysen beziehen folgende Datenquellen ein: die 68.159 Geburten von Hecht et al. [1994], 2 Multicenter-Studien mit insgesamt 109.040 Schwangerschaften von Patientinnen ≥ 35 Jahren, welche in der 16-20 SSW eine Amniozentese durchführen ließen [Hook 1984; Ferguson-Smith 1984] sowie eine Studie über 15.793 Schwangere ≥ 35 Jahren, die zwischen der 9-14 SSW eine fetale Karyotypisierung durchführen ließen [Snijders 1994]. So verglichen sie die Prävalenz der Trisomie 21 bei Geburt mit der in der 16.-20. SSW bzw. 9.-14. SSW. Da die Kurven nicht signifikant unterschiedlich waren, wurde angenommen, dass die Ratio der beobachteten Prävalenz der Trisomie 21 zu einem bestimmten Gestationsalter nicht vom maternalen Alter abhängig sei. Die folgende Regressionanalyse ergab eine Abnahme der Prävalenz mit steigendem Gestationsalter. Daraufhin wurden maternale altersspezifische sowie gestations-spezifische Risiken kalkuliert, indem die maternale altersspezifische Prävalenz bei Lebendgeburten [Hecht 1994] mit der relativen Prävalenz zu einem bestimmten Gestationsalter multipliziert wurde. Da zu jenem Zeitpunkt für die Trisomien 18 und 13 keine auf dem maternalen Alter basierenden Daten bei Lebendgeburten verfügbar waren, konnten hierfür lediglich die Daten für die 16.-20. sowie die 9.-14. SSW herangezogen werden. Die daraus resultierenden Regressionsanalysen wurden dann mit denen der Lebendgeburten mit Trisomie 21 verglichen und dieselbe Methode angewandt, um relative Prävalenzen für jede Gestationswoche zu errechnen.

1999 publizierten Snijders et al. eine neue Studie über 57.614 Schwangerschaften, bei denen die Mütter ≥ 35 Jahre alt waren und eine Karyotypisierung in der 9.-16. SSW durchführen ließen. Auf der Basis des maternalen altersspezifischen Risikos

berechneten sie die zu erwartende Anzahl der Trisomien 21 für jede Gestationsalter-Untergruppe (9.-10. SSW, 11.-14. SSW und 15.-16. SSW). Anschließend berechneten sie die Ratio der beobachteten Fälle im Vergleich zu der erwarteten Anzahl der Trisomie 21. Die Formel für das maternale altersspezifische und das gestationsspezifische Risiko wurde dann auf 96.127 Schwangerschaften angewandt, die in der 10.-14. SSW untersucht worden waren. Die hierfür berechnete und erwartete Anzahl der Trisomie 21 betrug 329 Fälle und unterschied sich nicht signifikant von der tatsächlich beobachteten Anzahl von 326 Fällen (95 % Konfidenzintervall 291-361; $\chi^2 = 0,02$).

Die Risikokalkulation für eine Trisomie 18 bzw. 13 beruhte im Jahre 2002 zunächst noch ausschließlich auf dem o.g. Hintergrundrisiko plus der sonographischen Parameter. Erst im Laufe des Jahres 2002 wurden auch hierfür die biochemischen Parameter implementiert. Aus diesem Grunde ist nicht für alle Patientinnen meines Kollektives eine biochemische Risikokalkulation für Trisomie 18 bzw. 13 verfügbar.

3 Methodik

3.1 Die Erhebung der outcome-Daten

Das Untersuchungskollektiv besteht aus allen Einlingsschwangerschaften von Patientinnen, die innerhalb des Jahres 2002 (01.01.2002 - 31.12.2002) im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik eine NT-Messung haben vornehmen lassen. Insgesamt handelt es sich um 900 Fälle (Feten).

Sie waren von niedergelassenen Gynäkologen aufgrund verschiedener Indikationen überwiesen worden: Ausschluß auffällige NT, V. a. eine fetale Pathologie, Z. n. Trisomie in vorheriger Schwangerschaft, familiäre Belastung, maternales Alter sowie mütterliche Angst. Einige Patientinnen kamen aus eigenem Antrieb mit dem Wunsch die NT-Messung im Zentrum durchführen zu lassen.

Von den insgesamt 900 Fällen konnten 840 hinsichtlich der neonatalen Daten erfasst werden (93,3 %). Bei den übrigen 60 Fällen wurde die Patientin weder telefonisch erreicht, noch erhielten wir eine Rückmeldung vom angeschriebenen niedergelassenen Frauenarzt. In einigen Fällen lag auch diesem keine Information vor (beispielsweise wegen Umzuges der Patientin).

Jeder Patientin, die die NT-Messung im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik durchführen lässt, wird am Tag der Untersuchung ein Rückmeldeschein in ihren Mutterpaß geheftet (siehe Abb.5). Sie wird gebeten, diesen am Ende der Schwangerschaft ausgefüllt zurückzusenden.

Zu Beginn dieser Datenerhebung war lediglich ein Teil der Rückmeldescheine von den Patientinnen, ihren betreuenden Gynäkologen bzw. den Krankenhäusern zurückgesandt worden. 416 Patientinnen (46,2 %) konnten telefonisch von mir erreicht und zu den neonatalen Daten der Kinder (Geburtsdatum, Gesund/Nicht-gesund, Entbindungsmodus, Geschlecht, Gewicht, Kopfumfang) sowie Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen befragt werden. Im Laufe der Zeit kamen parallel weitere Rückmeldungen zurück bzw. die Patientin war anlässlich einer erneuten Schwangerschaft in der Praxis und konnte zu ihrer vorherigen

Schwangerschaft befragt werden. Die Daten der verbleibenden Patientinnen, welche telefonisch nicht erreicht werden konnten (weil die Telefonnummer beispielsweise nicht mehr stimmte), wurden über ihre behandelnden Gynäkologen schriftlich erfragt.

Alle Daten wurden in dem Softwareprogramm *Viewpoint* Version 3.31 (siehe Kap. 2.3.4) erfasst und anschließend in *Microsoft Office Excel 2003* transportiert. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Excel-Programms.

Abb.5: Rückmeldeschein

Praxisgemeinschaft für pränatale Diagnostik und Humangenetik			
Dr. D. Masson	Dr. E. Çetin	A. Scharf	Dr. H. Marschner-Schäfer
Pränataldiagnostik			Humangenetik · Psychotherapie
			Dr. U. Peters
			Humangenetik

Wir haben bei Frau _____ geb. _____ eine pränatale-diagnostische Untersuchung durchgeführt. Zur fortlaufenden Kontrolle unserer Untersuchungen bitten wir Sie um Rücksendung dieser Karte oder eines Arztbriefes.

Geburt am: _____ SSW: _____ normal: ja nein
Besonderheiten: _____

Kind: gesund: ja nein männlich weiblich
Gewicht: _____ Länge: _____ KU: _____
Apgar: _____ / _____ / _____ NSA-PH: _____
Besonderheiten: _____

20357 Hamburg · Altonaer Straße 63 · Telefon: 040/43 29 26-0 · Fax: 040/43 29 26 20
e-mail: info@praenatalzentrum.de · www.praenatalzentrum.de

3.2 Der verwendete Risiko-cut-off

Als positives Testergebnis wird ein adjustiertes sonographisches Risiko (sowohl für die Trisomie 21, als auch für die Trisomien 18 bzw. 13) von $\geq 1:100$ bezeichnet, als entsprechend negatives Testergebnis gilt ein errechneter Risikowert von $< 1:100$. Dieser cut-off-Wert wird gewählt, da in Multicenter-Studien von einer prozedurbedingten bereinigten Abortrate von 1 % nach AC bzw. CVS ausgegangen wird. [Tabor et al. 1986] In Zentren mit einer hohen Anzahl von Eingriffen liegt diese prozedurbedingte Abortrate jedoch bei nur 0,3 %. Daher wird in Deutschland eine invasive Diagnostik in Zentren bereits ab einem cut-off von $\geq 1:300$ erwogen.

Bei einem errechneten Risiko von $\geq 1:300$ für eine Trisomie 21, 13 und 18 wurde mit der Schwangeren eine invasive Diagnostik (CVS bzw. AC) diskutiert und ab einem Risiko von $\geq 1:100$ die invasive Diagnostik empfohlen.

3.3 Die Messparameter

Hypothese dieser Untersuchung ist, daß die NT-Messung eine effiziente pränatale Untersuchungsmethode ist, um das Risiko für eine Trisomie 21, 18 und 13 zu errechnen sowie strukturelle Fehlbildungen beim Feten zu erkennen.

Die Trisomien wurden mittels klassischer Karyotypisierung nach AC oder CVS diagnostiziert, gegebenenfalls wurde eine rasche Karyotypisierung mittels PCR oder FISH durchgeführt. Bei einer Patientin mit einer Trisomie 18 des Feten, welche keine invasive Diagnostik wünschte, erfolgte nach einem Spontanabort in der 14. SSW die Karyotypisierung aus dem Abortmaterial.

Folgende Messparameter wurden untersucht: die Sensitivität, die Spezifität, die Falsch-Positiv-Rate (FPR), die Falsch-Negativ-Rate (FNR), der positive Vorhersagewert (positive predictive value = PPV) sowie der falsch negative Vorhersagewert (= negative predictive value = NPV). Diese jeweils für die Trisomie 21 sowie die Trisomien 18 bzw. 13.

Dabei bezeichnet die **Sensitivität** den Anteil positiver Testergebnisse unter den betroffenen Feten. Die **Spezifität** gibt den Anteil negativer Testergebnisse unter den nichtbetroffenen Feten an. Die **FPR** bezeichnet den Anteil von nichtbetroffenen Feten mit positivem Test von allen Nichtbetroffenen. Die **FNR** ist der Anteil von betroffenen Feten mit negativem Testergebnis von allen betroffenen Feten. Der **PPV** ist der Anteil der betroffenen Feten unter den positiv Getesteten. Der **NPV** schließlich bezeichnet den Anteil der nichtbetroffenen Feten unter den Feten mit negativem Testergebnis. In der nachfolgenden Tabelle 1 werden diese Messparameter graphisch dargestellt.

Tabelle 1: Vierfeldertafel

	Krank [K]	Nicht krank [\neg K]
Test Positiv [T]	Richtig positiv A	Falsch positiv B
Test Negativ [\neg T]	Falsch negativ C	Richtig negativ D

Sensitivität: $P(T/K) = A/(A+C)$; Spezifität: $P(\neg T/\neg K) = D/(B+D)$; Falsch-Negativ-Rate: $C/(A+C)$; Falsch-Positiv-Rate: $B/(B+D)$; Positiver Vorhersagewert: $P(KT) = A/(A+B)$; Negativer Vorhersagewert: $P(\neg K/\neg T) = D/(C+D)$

Des Weiteren wird Anzahl und Art an strukturellen Fehlbildungen untersucht. Die Fehlbildungen werden der *EUROCAT*-Definition¹¹ gemäß in folgende Kategorien eingeteilt:

- Nervensystem (nervous system)
- Auge (eye)
- Ohr, Gesicht und Nacken (ear, face and neck)
- Angeborene Herzanomalie (congenital heart disease)
- Atemsystem (respiratory)
- Mund-Kiefer-Gaumenspalten (oro-facial-clefts)
- Verdauungssystem (digestive system)
- Bauchwanddefekte (abdominal wall defects)
- Harnleitungssystem (urinary)
- Genitalsystem (genital)
- Extremitäten (limb)
- Muskel-Skelett-System (musculo-skeletal)
- Andere Fehlbildungen (other malformations)
- Teratogene Syndrome mit Fehlbildungen (teratogenic syndromes with malformations)
- Genetische Syndrome und Mikrodeletionen (genetic syndromes + microdeletions)
- Chromosomale Aberrationen (chromosomal)

¹¹ *EUROCAT* ist ein 1979 gegründetes Netzwerk populationsbasierender Register für die epidemiologische Beobachtung kongenitaler Anomalien. Das Akronym stammt vom ursprünglichen Namen *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*. Die o.g. Kategorien implizieren ausschließlich große, therapiebedürftige Fehlbildungen. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk>

4 Ergebnisse

4.1 Das Kollektiv

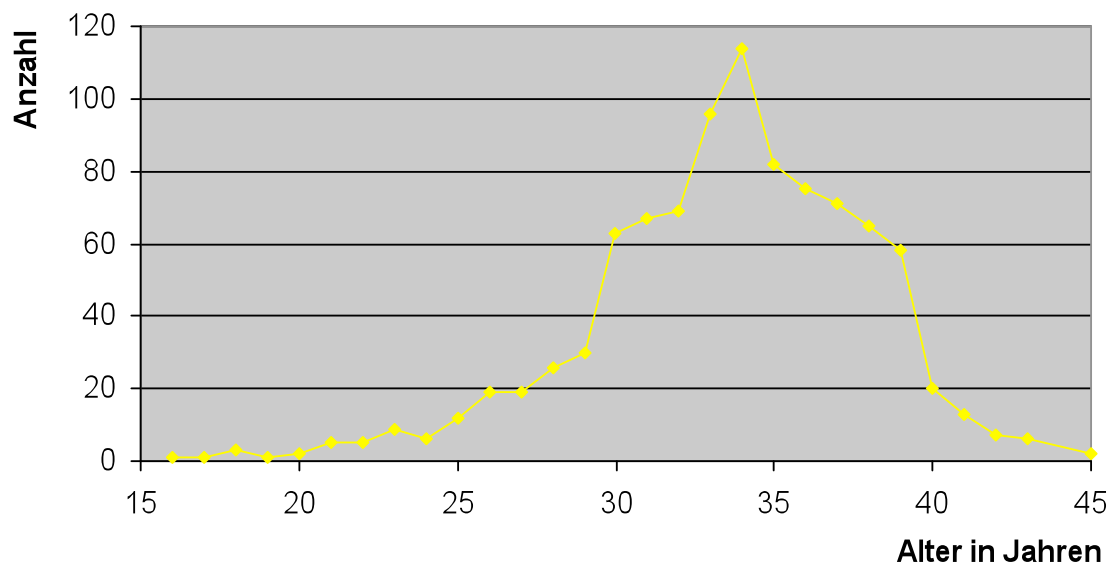
Von allen 1019 Feten, deren NT innerhalb des Jahres 2002 (01.01.2002 - 31.12.2002) im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik gemessen wurde, konnten 947 hinsichtlich der neonatalen Daten erfasst werden (92,9 %): von den insgesamt 900 Einlingen wurden 840 (93,3 %) erfasst, die Gemini- sowie Drillingsgraviditäten wurden aus dieser Studie expliziert.

Hinsichtlich der Anzahl der Feten ergibt sich somit ein Kollektiv von 840 Einlingen.

Alle Schwangeren befanden sich zwischen der 11+0. und 13+6. SSW. Die SSL betrug jeweils zwischen 45 und 84 mm.

Die Altersverteilung der erfassten Patientinnen lag zwischen 16 und 45 Jahren, im Mittel 33 Jahre. 486 (57,9 %) waren jünger als 35 Jahre, 354 (42,1 %) waren 35 Jahre alt oder älter, siehe Graphik 1.

Graphik 1: Altersverteilung des auswertbaren Gesamtkollektivs



Bei allen Einlingsschwangerschaften wurde (entsprechend Kap. 2.3) die Blutabnahme für die Bestimmung von freiem β -hCG und PAPP-A am gleichen Tage wie die NT-Messung empfohlen.

Bei 594 der 840 erfaßten Einlinge wurde eine biochemische Serumparameter-Bestimmung durchgeführt (70,7 %). Die anderen Patientinnen verzichteten aus unterschiedlichen Gründen auf die Serumbiochemie (schlechte Erfahrung aus vorangegangenen Schwangerschaften, Kostengründe etc.).

4.2 Die Trisomien im auswertbaren Gesamtkollektiv

Von den insgesamt 840 erfaßten Feten wiesen 14 Feten eine Trisomie 21 (1,7 %), 7 Feten eine Trisomie 18 (0,8 %) und 3 Feten eine Trisomie 13 (0,4 %) auf.

Insgesamt hatten 2,7 % der Feten eine dieser drei Trisomien. Alle wurden pränatal nachgewiesen.

4.2.1 Die Trisomie-21-Fälle

Von allen 840 erfaßten Einlingsfeten hatten insgesamt 14 Feten eine Trisomie 21 (1,7 %). Keine der Patientinnen hatte in einer vorigen Schwangerschaft eine Trisomie 21, 18 oder 13.

Die gemessene SSL betrug im Mittel 66 mm, die gemittelte NT ist 5,4 mm. Im Mittel betragen das *Hintergrundrisiko* und das *adjustierte Risiko nach der NT-Messung* 1:165 bzw. 1:88 (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Trisomie-21-Fälle (sortiert nach NT) - Messdaten

PatNr	Alter	Gest	SSL	NT	zusätzliche Auffälligkeiten	PAPP-A MoM	β-hCG MoM	HR Tris21	SR Tris21	BCR Tris21	Adj GesR Tr21
55319	39	13+1	69,3	1,3		0,48	5,17	86	713	2	9
54622	34	11+5	55,8	2,0				255	479		
51438	37	12+6	65,1	3,0				135	31		
57922	38	13+6	77,6	3,0				112	37		
57883	37	12+0	59,0	3,1				141	19		
43642	39	12+4	61,9	3,4				78	7		
55920	41	13+4	75,5	4,3	Bauchwandödem und Pleuraerguß links			45	2		
54816	40	12+1	58,2	4,8				64	2		
58378	38	11+6	53,0	5,4				109	3		
56113	36	12+3	61,3	7,6	Septiertes Hygroma colli.			172	4		
39248	36	13+3	82,5	8,1				182	4		
56081	30	12+4	68,5	8,6	Hygroma colli mit allgemeinem Hautoedem			634	13		
57685	33	12+3	61,4	8,7	Deutliches Hygroma colli.			317	7		
57760	42	13+2	70,9	11,6				35	2		
MW	37		66,0	5,4				165	88		

PatNr = Patientinnennummer

Gest = Gestationsalter in Wochen + Tagen

HR = Hintergrundrisiko

SR = adjustiertes sonographisches Risiko

BCR = adjustiertes biochemisches Risiko

Adj GesR = adjustiertes Gesamtrisiko

MW = Mittelwert

Elf der betroffenen 14 Mütter (78,6 %) waren zum Untersuchungszeitpunkt älter als 34 Jahre.

Was die Indikationen für die NT-Messung betrifft (Tab. 3), waren neun der 14 Feten bereits beim niedergelassenen Gynäkologen als sonographisch auffällig eingestuft und an das Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik überwiesen worden. Die verbleibenden fünf Patientinnen kamen auf eigenen Wunsch zum Ausschluß einer auffälligen NT zur Untersuchung. Vier dieser fünf Patientinnen waren zudem älter als 35 Jahre. Bei der fünften Patientin lag eine IVF/ICSI-Behandlung vor.

Tabelle 3: Trisomie-21-Fälle (analog sortiert nach NT) – Indikationen für die NT-Messung

PatNr	Alter	1. Indikation zur NT-Messung	2. Indikation	3. Indikation
55319	39	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter	
54622	34	fetal: V.a. auffällige NT		
51438	37	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
57922	38	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter	Z.n. IVF/ICSI
57883	37	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
43642	39	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
55920	41	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter	
54816	40	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
58378	38	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
56113	36	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	
39248	36	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter	
56081	30	fetal: V.a. auffällige NT		
57685	33	Ausschluß auffällige NT		
57760	42	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter	

Vier der 14 Feten wiesen zusätzliche (teilweise mehrere) sonographische Auffälligkeiten auf (Tab. 2): ein Bauchwandödem mit Pleuraerguß links sowie dreimal das Hygroma colli, eines mit einem generalisiertem Hautödem assoziiert. Diese Feten hatten alle eine NT > 4 mm.

Im folgenden werden alle Ergebnisparameter für das Hintergrundrisiko sowie das adjustierte sonographische Risiko bei einem cut-off von 1:100 und 1:300 angegeben. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 4:

Tab. 4: Ergebnisparameter für die Trisomie 21:

HR	1:100	1:300
Sensitivität	35,7	85,7
Spezifität	89,2	52,4
FPR	10,8	47,6
FNR	64,3	14,3
PPV	5,3	2,9
NPV	98,8	99,5

SR	1:100	1:300
Sensitivität	85,7	85,7
Spezifität	93,2	89,0
FPR	6,8	11,0
FNR	14,3	14,3
PPV	17,6	11,6
NPV	99,7	99,7

Alle Angaben in %

HR = Hintergrundrisiko

SR = ajustiertes sonographisches Risiko

Ergebnisparameter für cut-off 1:300:

Von den 14 betroffenen Feten lag bei 12 ein *Hintergrundrisiko* von höher als 1:300 für eine Trisomie 21 vor. Die **Sensitivität** beträgt 85,7 %.

Unter Einbeziehung der sonographischen Parameter ergab sich ebenfalls bei 12 dieser 14 Feten ein *adjustiertes sonographisches Risiko* von mehr als 1:300 für eine Trisomie 21. Allerdings handelt es sich nicht um dieselben 12 Feten (vgl. Tab. 2). Bei zwei Feten mit einem niedrigen Hintergrundrisiko (1:634 bzw. 1:317) deckte die Sonographie ein erhöhtes Risiko von jeweils 1:13 bzw. 1:7 auf. Bei zwei Feten, die ein erhöhtes Hintergrundrisiko hatten (1:86 bzw. 1:255) war die NT unauffällig und so ergab sich jeweils ein vergleichsweise niedriges Risiko nach der Sonographie (1:713 bzw. 1:479). Bei einem dieser zwei Feten waren die biochemischen Parameter so auffällig, dass sich ein adjustiertes Gesamtrisiko (Altersrisiko + NT + BC) von 1:9 ergab.

Die Sensitivität für die Entdeckung der Trisomie 21 aufgrund des Altersrisikos und der NT-Messung war ebenfalls 85,7 %, gleich dem alleinigen Altersrisiko.

Dennoch war die **Spezifität** nach der Sonographie höher (89,0 %) als aufgrund des Altersrisikos allein (52,4 %, 735 bzw. 433 von 826).

Dementsprechend lag die **FPR** nach Ultraschall bei nur 11,0 %, während sie bei alleiniger Hintergrundrisikokalkulation bei 47,6 % lag (von 826 nicht betroffenen

Feten hatten 91 nach NT-Messung bzw. zuvor 393 ein positives Testergebnis aufgrund der Altersindikation alleine).

Die **FNR** betrug in beiden Risikokalkulationen jeweils 14,3 % (von 14 betroffenen Feten hatten 2 ein negatives Testergebnis).

Der **PPV** lag bei 11,6 % nach Sonographie bzw. 2,9 % nach alleinigem Hintergrundrisiko (von 103 bzw. 405 der Feten ergab sich ein positives Testergebnis, von diesen waren 12 betroffen).

Die sonographische Untersuchung ergab 737 negativ getestete Feten, von denen lediglich 2 eine Trisomie 21 hatten: der **NPV** betrug 99,7 %. Für die Hintergrundrisikokalkulation betrug der NPV nahezu das Gleiche, nämlich 99,5 % (hier waren es 433 richtig negativ getestete Feten von insgesamt 435 negativ Getesteten).

Ergebnisparameter für cut-off 1:100:

Nach Sonographie lag die **Sensitivität** ebenso wie beim cut-off von 1:300 bei 85,7%, während sie zuvor (bei alleiniger Hintergrundrisikobetrachtung) nur 35,7 % betragen hatte (von 14 betroffenen Feten waren 12 richtig positiv getestet worden, während die Hintergrundrisikokalkulation lediglich für fünf der 14 Trisomie 21 Feten Testpositiv ausfiel).

Auch die **Spezifität** war nach dem Ultraschall höher als nach alleinigem Altersrisiko: sie lag bei 93,2 % im Vergleich zu 89,2 % (770 bzw. 737 richtig negativ getestete Feten von 826 ohne Trisomie 21).

Entsprechend lag die **FPR** nach NT-Messung bei 6,8 %, während sie bei Altersrisiko bei 10,8 % lag (56 bzw. 89 falsch positiv getesteten Feten von 826 nicht-betroffenen).

Die **FNR** konnte durch die NT-Messung von 64,3% (9 von 14 Fällen) auf 14,3% (2 von 14 Fällen) reduziert werden.

Der **PPV** erhöhte sich durch den Ultraschall von 5,3 % auf 17,6 % (5 bzw. 12 richtig-positiv Getestete von jeweils 94 bzw. 68 positiv getesteten Feten).

Der **NPV** hingegen blieb nahezu gleich, er betrug 98,8 % bzw. nach Sonographie 99,7 % (737 richtig negativ Gestestete von 746 insgesamt negativ getesteten Feten bzw. 770 von 772).

Alle 14 Patientinnen hatten eine invasive Diagnostik vornehmen lassen (siehe Kap. 4.3).

4.2.2 Die Trisomie-13 sowie -18-Fälle

Sieben der 840 Feten hatten eine Trisomie 18 und drei Feten eine Trisomie 13.

Die gemittelte NT lag bei den Trisomie 18 Feten bei 4,3 mm, bei den Trisomie 13 Feten bei 4,5 mm (Tab 7 und 8).

Von den Müttern waren sieben älter als 34 Jahre (70 %).

Die Indikationen für die NT-Messung betreffend (Tab. 5 und 6), waren fünf der zehn Feten bereits beim niedergelassenen Gynäkologen als sonographisch auffällig diagnostiziert und an das Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik überwiesen worden. Eine Patientin kam aufgrund einer Trisomie 21 in einer vorherigen Schwangerschaft. Die verbleibenden vier Patientinnen kamen auf eigenen Wunsch zum Ausschluß einer auffälligen NT. Drei dieser vier Patientinnen waren zudem älter als 35 Jahre.

Tabelle 5: Trisomie-18-Fälle (analog sortiert nach NT) – Indikationen für die NT-Messung

PatNr	Alter	1. Indikation zur NT-Messung	2. Indikation
55849	35	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter
33751	39	anamnestisch: vorh. SS Tris21	maternales Alter
51014	40	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter
54050	41	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter
51847	37	fetal: V.a. auffällige NT	maternales Alter
54976	36	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter
56289	34	fetal: V.a. auffällige NT	

Tabelle 6: Trisomie-13-Fälle (analog sortiert nach NT) – Indikationen für die NT-Messung

PatNr	Alter	1. Indikation zur NT-Messung	2. Indikation
38185	34	Ausschluß auffällige NT	maternal: Angst
56049	37	Ausschluß auffällige NT	maternales Alter
53900	34	fetal: V.a. auffällige NT	

Tabelle 7: Trisomie-18-Fälle (sortiert nach NT) - Messdaten

PatNr	Alter	Gest	SSL	NT	zusätzliche Auffälligkeiten	PAPP-A MoM	β-hCG MoM	Tr21 vorh SS	HR Tris18/13	SR Tris18/13	BCR Tris18/13	Adj GesR Tris18/13
55849	35	12+6	66,2	1,6		0,92	1,02		447	3496	3186	4460
33751	39	12+6	60,2	1,7				1	140	708		708
51014	40	12+3	54,3	3,4					101	6		6
54050	41	12+2	55,8	3,5	Hygroma colli, V.a einen Herzfehler (VSD ?), eine Omphaloencele.				80	5		5
51847	37	11+3	49,0	5,1	Hygroma colli, Omphaloencele				196	5		5
54976	36	12+1	51,5	5,6	Zweite kleine Fruchthöhle mit nicht intakter Embryonalstruktur				284	6		6
56289	34	12+6	54,7	8,9	generalisiertes Hautoedem				514	10		10
MW	37		55,9	4,3					252	605		743

Tr21 vorh SS = Patientin hatte in einer vorherigen Schwangerschaft einen Fet mit Trisomie 21

Tabelle 8: Trisomie-13-Fälle (sortiert nach NT) – Messdaten

PatNr	Alter	Gest	SSL	NT	zusätzliche Auffälligkeiten	PAPP-A MoM	β-hCG MoM	HR Tris13/18	SR Tris13/18	BCR Tris 13/18	Adj GesR Tris13/18
38185	34	12+6	65,8	1,9	deutliche Megacystis, die fast den ganzen Abdomenbereich einnimmt			485	1989		1989
56049	37	12+4	66,6	2,0		0,40	0,66	252	839	201	668
53900	34	11+3	49,3	4,0				470	10		10
MW	36		58,8	4,5				338	710		668

Insgesamt wiesen vier der zehn Feten zusätzliche (teilweise mehrere) sonographische Auffälligkeiten auf: Hygroma colli, generalisiertes Hautödem, V.a VSD, Omphalozele, Megacystis, Hydrops fetalis (Tab. 7 und 8).

Im folgenden werden wieder alle Ergebnisparameter für das Hintergrundrisiko sowie das adjustierte sonographische Risiko bei einem cut-off von 1:100 und 1:300 angegeben. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 9:

Tab. 9: Ergebnisparameter für die Trisomie 18 bzw. 13:

HR	1:100	1:300
Sensitivität	10	60
Spezifität	96,3	77,5
FPR	3,7	22,5
FNR	90	40
PPV	3,1	3,1
NPV	98,9	99,4

SR	1:100	1:300
Sensitivität	60	60
Spezifität	93,6	91,2
FPR	6,4	8,8
FNR	40	40
PPV	10,2	7,6
NPV	99,5	99,5

Alle Angaben in %

HR = Hintergrundrisiko

SR = adjustiertes sonographisches Risiko

Ergebnisparameter für cut-off 1:300:

Von den insgesamt zehn betroffenen Feten hatten sechs Feten ein *Hintergrundrisiko* von höher als 1:300 für eine Trisomie 18 bzw. 13, somit betrug die **Sensitivität** 60 %. Ein *adjustiertes sonographisches Risiko* von höher als 1:300 für eine Trisomie 18 bzw. 13 lag ebenfalls bei sechs Feten vor, d.h. auch hier betrug die Sensitivität 60 %, aber es handelte sich nicht um dieselben sieben Feten: Bei zwei Patientinnen wurde das Risiko, einen Feten mit Trisomie 13 bzw. 18 zu bekommen, aufgrund einer unauffälligen Sonographie nach unten korrigiert. Bei zwei anderen Patientinnen hingegen war ihr vergleichsweise erniedrigtes Hintergrundrisiko aufgrund einer auffälligen NT auf ein adjustiertes sonographisches Risiko von jeweils 1:10 korrigiert worden.

Die **Spezifität** hingegen betrug bei alleinigem Hintergrundrisiko lediglich 77,5 %, während sie durch die Sonographie auf 91,2 % erhöht wurde (da 643 bzw. 757 der 830 nicht betroffenen Feten richtig negativ für die Trisomie 13 bzw. 18 erkannt wurden).

Entsprechend reduzierte sich die **FPR** von 22,5 % (187 von 830) auf 8,8 % (73 von 830) nach der Ultraschalluntersuchung.

Die **FNR** hingegen blieb gleich: sie betrug nach beiden Risikokalkulationen jeweils 40 % (4 falsch negativ getestete von 10 betroffenen Feten).

Der **PPV** erhöhte sich von 3,1 % auf 7,6 % durch die Sonographie (6 richtig positiv getestete von insgesamt 193 positiv getesteten Feten bzw. 6 von 79).

Richtig negativ getestet wurden mittels des Hintergrundrisikos 643 von 647 insgesamt negativ Getesteten, mittels sonographischer Risikokalkulation waren dies 757 von 761. Der **NPV** lag also bei 99,4 % bzw 99,5 %.

Ergebnisparameter für cut-off 1:100:

Bei einem cut-off von 1:100 betrug die **Sensitivität** des Hintergrundrisikos nur 10 %, nach Sonographie lag sie bei 60 % (1 bzw. 6 richtig negativ Getestete von 10 betroffenen Feten).

Die **Spezifität** hingegen differierte nicht so stark: vor dem Ultraschall lag sie bei 96,3 %, danach bei 93,6 % (799 bzw. 777 richtig negativ Getestete von 830 nicht betroffenen Feten).

Die **FPR** betrug beim Altersrisiko 3,7 %, nach der NT-Messung 6,4 % (31 bzw. 53 falsch positiv Getestete von 830 nicht betroffenen Feten).

Die **FNR** verringerte sich nach dem Ultraschall von 90 % auf 40 % (9 bzw 4 falsch negativ Getestete von 10 betroffenen Feten).

Der **PPV** erhöhte sich von 3,1 % auf 10,2 % durch die NT-Messung (1 bzw. 6 betroffene Feten von insgesamt 32 bzw. 59 positiv getesteten Feten).

Der **NPV** wiederum blieb nahezu gleich: er betrug vor dem Ultraschall 98,9 %, danach 99,5 % (799 bzw. 777 gesunde Feten von insgesamt 808 bzw. 781 negativ getesteten Feten).

Bei neun der zehn Patientinnen wurde eine weiterführende invasive Diagnostik durchgeführt (siehe Kap. 4.5). Die zehnte Patientin hatte nach unauffälliger NT-Messung bei einem sonographischen Risiko von 1:3496 (bzw. nach Biochemie 1:4460) auf eine weitere invasive Diagnostik verzichtet. Sie abortierte in der 14. SSW, die Untersuchung des Abortmaterials ergab eine Trisomie 18 des Feten.

4.3 Die invasive Diagnostik im auswertbaren Gesamtkollektiv

Bei 205 der 840 erfaßten Feten erfolgte eine invasive Diagnostik (24,7 %): 127 AC's und 78 CVS'.

Bezogen auf einen Risiko-cut-off von 1:300 für die Trisomie 21 ist nach der Sonographie 126 der 840 Patientinnen (15 %) eine invasive Diagnostik empfohlen worden (Risiko \geq 1:300). In diesem Kollektiv finden sich insgesamt 13 der 14 Trisomien 21 (sowie sechs der sieben Trisomien 18 und eine der drei Trisomien 13).

Von diesen 126 Patientinnen haben sich 97 tatsächlich für eine invasive Diagnostik entschieden (77 %). Die verbleibenden 29 Patientinnen entschieden sich gegen eine invasive Diagnostik. Fünf von ihnen wählten einen Abbruch und 24 entschieden sich dafür, die Schwangerschaft auszutragen (vgl. Kap. 4.5).

Von den 714 Feten mit negativem Testergebnis (Risiko < 1:300) wurden 108 invasiv untersucht, siehe Tabelle 10.

Tab. 10: Invasive Diagnostik im auswertbaren Gesamtkollektiv (cut-off 1:300):

	SR invasiver Test	
Risiko \geq 1:300	126	97
Risiko < 1:300	714	108
Summe	840	205

SR = sonographisch adjustiertes Risiko

Die Indikationen zur invasiven Diagnostik bei den 108 Feten mit negativem Testergebnis für eine Trisomie 21 waren folgende (Tab. 11):

Tab. 11: 1. Indikation zur invas. Diagnostik (cut-off < 1:300):

1. Indikation	Anzahl	in %
Maternales Alter (\geq 35 Jahre)	64	59,2
Maternale Angst	20	18,5
Fetale Auffälligkeit	8	7,4
Vorherige Schwangerschaft*	8	7,4
Familiäre Belastung [°]	4	3,7
Konsanguinität	2	1,9
Maternale Erkrankung	2	1,9
Summe	108	100,0

* Vorherige Schwangerschaft = in voriger Schwangerschaft Trisomie 21, Triploidie, Turner-Syndrom, Spina Bifida, Balkenagenesie, AGS, Herzfehler oder Spinale Muskelatrophie

[°] Familiäre Belastung = Familiäre Belastung mit Trisomie 21, Translokation, Epilepsie, zystischer Fibrose oder Barth-Syndrom

Tab. 12, 13 und 14 stellen die jeweiligen Indikationen zur invasiven Diagnostik bei den Feten mit Trisomien dar.

Von den 15 Trisomie 21 Feten waren 13 wegen einer auffälligen NT invasiv untersucht worden. Eine Patientin hatte auffällige Serumbiochemiewerte: einen PAPP-A von 0,48 MoM sowie ein freies β -hCG von 5,17 MoM. Die verbleibende Patientin hatte trotz eines adjustierten sonographischen Risikos von 1:479 bei einem Alter von 34 Jahren, auf eigenen Wunsch, eine AC durchführen lassen.

Bei fünf von den sieben Feten mit Trisomie 18 war eine auffällige NT die Indikation zur invasiven Diagnostik. Eine Patientin hatte bei einem adjustierten sonographischen Risiko von 1:708 aufgrund einer vorausgegangenen Schwangerschaft mit Trisomie 21 eine AC durchführen lassen. Für den verbleibenden Feten hatte sich ein Risiko von 1:3496 ergeben. Dieser Fet wurde in der 14. SSW spontan abortiert, die Analyse des Abortmaterials ergab eine Trisomie 18.

Die Trisomie 13 Feten betreffend, waren zwei der vier durch eine erhöhte NT aufgefallen. Eine Patientin hatte bei einem errechneten Risiko von 1:839 aufgrund ihres Alters (37 Jahre) eine AC durchführen lassen. Die verbleibende Patientin hatte aufgrund einer deutlichen Megacystis des Feten in der 13. SSW und einem Alter von 34 Jahren (bei einem errechneten Risiko von 1:1989) eine invasive Diagnostik gewünscht.

Tabelle 12: Trisomie-21-Fälle (analog sortiert nach NT) – Details der invasiven Diagnostik

PatNr	Alter	Art invas. Diagn.	Gest.	1. Indikation zur invas. Diagnostik	2. Indikation	Chromos.	Probe	Managem.	
55319	39	AC	20+0	auff. Laborergebnisse: PAPP-A 0,48 MoM, β -hCG 5,17 MoM		maternales Alter	47, XY, +21	Fruchtwasser	Abbruch
54622	34	AC	13+6	Wunsch nach Ausschluß von Fehlbildungen			47, XY, +21	Fruchtwasser	Abbruch
51438	37	CVS	12+6	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XY, +21	Chorionzotten	Abbruch
57922	38	AC	16+6	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XY, +21	Fruchtwasser	Abbruch
57883	37	CVS	12+0	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch
43642	39	CVS	12+4	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XY, +21	Chorionzotten	Abbruch
55920	41	AC	13+4	fetal: auffällige NT			47, XY, +21	Fruchtwasser	Abbruch
54816	40	AC	14+3	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XY, +21	Fruchtwasser	Abbruch
58378	38	CVS	11+6	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch
56113	36	CVS	12+3	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch
39248	36	CVS	13+3	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch
56081	30	CVS	12+4	fetal: auffällige NT			47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch
57685	33	CVS	12+3	fetal: auffällige NT			47, XY, +21	Chorionzotten	Abbruch
57760	42	CVS	13+2	fetal: auffällige NT		maternales Alter	47, XX, +21	Chorionzotten	Abbruch

Gest. = Gestationsalter
 Chromos. = Chromosomensatz
 Managem. = Management

Tabelle 13: Trisomie-18-Fälle (analog sortiert nach NT) – Details der invasiven Diagnostik

PatNr	Alter	Art invas. Diagn.	Gest.	1. Indikation zur invas Diagnostik	2. Indikation	Chromos.	Probe	Managem.
55849	35	nein	-	-	-	+18	Abortmaterial, auswärts	Abort
33751	39	AC	15+2	anamnestisch: vorh. SS Tris21	maternales Alter	47, XY, +18	Fruchtwasser	Abbruch
51014	40	CVS	12+3	fetal: auffällige NT	maternales Alter	47, XX, +18	Chorionzotten	Abbruch
54050	41	CVS	12+2	fetal: auffällige NT	maternales Alter	47, XX, +18	Chorionzotten	Abbruch
51847	37	CVS	11+3	fetal: auffällige NT	maternales Alter	47, XY, +18	Chorionzotten	Abbruch
54976	36	CVS	13+3	fetal: auffällige NT	maternales Alter	47, XY, +18	Chorionzotten	Abbruch
56289	34	CVS	12+6	fetal: auffällige NT, generalisiertes Hautoedem		47, XY, +18	Chorionzotten	Abbruch

Tabelle 14: Trisomie-13-Fälle (analog sortiert nach NT) – Details der invasiven Diagnostik

PatNr	Alter	Art invas. Diagn.	Gest.	1. Indikation zur invas Diagnostik	2. Indikation	Chromos.	Probe	Managem.
38185	34	CVS	12+6	fetal: deutl Megycystis in der 13. SSW	maternal: Angst	47, XY, +13	Chorionzotten	Abbruch
56049	37	AC	20+0	Wunsch nach Ausschluß von Fehlbildungen	maternales Alter	47, XX, +13	Fruchtwasser	IUFT
53900	34	CVS	11+3	fetal: auffällige NT		47, XY, +13	Chorionzotten	Abbruch

Zusätzlich fanden sich bei den invasiv untersuchten Feten folgende 12 chromosomale Aberrationen bzw. Normvarianten (Tab. 15): drei Inversionen, fünf Pseudomosaikbefunde, drei balancierte Translokationen und eine unbalancierte Translokation (partielle Trisomie 16).

Die verbleibenden 170 Karyotypisierungen (82,9 %) des invasiv untersuchten Kollektivs (205 abzüglich der Trisomien und o.g. weiterer auffälliger Befunde) waren Normalbefunde: es waren 79 weibliche (46, XX) und 91 männliche (46, XY) Feten.

Tab. 15: Weitere chromosomale Auffälligkeiten / Normvarianten

Alter	Art invas. Diagn.	Gest.	1. Indikation zur invas. Diagnostik	Chromosomen	Diagnose	Kommentar	Managem.
43	AC	15+3	matern.: Pat. ist Trägerin der 14/22 Translokation	45,XX,der(14;22)(q10;q10)	balancierte Translokation		Termingeb.
40	AC	15+6	maternales Alter	46,XY,inv(9)	Inversion, pericentrisch		Termingeb.
40	AC	16+0	anamn.: fam. Belastung mit Tranlokation 13/19 (Kindsvater)	46,XY, t(13;19)(p10;q10)	balancierte Translokation		Termingeb.
26	AC	14+6	auffäll. Laborergebn.: β -hCG 7,76 MoM	46,XY,inv(9)	Pseudomosaik	in der A-Kultur in 8 von 15 Zellen t(15;21). PKb und PKc insgesamt 14 Klone o.B.	Termingeb.
38	AC	15+2	Wunsch nach Ausschluß von Fehlbildungen	46,XY(PM)	Pseudomosaik	In einem Klon durchgehend t(3;5) (balanciert) in der Repunktion,sonst alle Zellen o.B.	Termingeb.
34	AC	15+3	Wunsch nach Ausschluß von Fehlbildungen	46,XX(PM)	Pseudomosaik		Termingeb.
32	AC	19+2	Wunsch nach Ausschluß von Fehlbildungen	46,XX(PM)	Pseudomosaik	1 Klon der c-Kultur durchgeh. m. aberrantem Chromosom 7	Termingeb.
33	AC	14+0	fetal: auffällige NT	46,XY	Pseudomosaik	46, XY und in zwei von 15 Zellen der A-Kultur (> 10 Klone) Trisomie 13. FISH an B backup ergab in insges. 200 ausgewerteten Interphasekernen jeweils 2 Signale f. Chromosom 13.	Termingeb.
33	AC	16+0	fetal: auffällige NT	45,XX,der(13;14) (p10;p10) de novo	balancierte Translokation		Termingeb.
38	CVS	12+5	mat. balancierte Translokation: 46,XX,t(15;16)(q12;q13)	46,XX,der(15)	unbalancierte Translokation	partielle Trisomie 16	Abbruch
34	CVS	12+3	fetal: auffällige NT	46, XY, inv(9)	Inversion, perizentrisch	perizentr. Inversion an je e. Chromosom 9 bei Befund aus der Chorionzotten-Direktpräparation	Termingeb.
42	CVS	13+1	fetal: auffällige NT	46,XX,inv(12)(q15q23-24)	Inversion, parazentrisch	maternale parazentrische Inversion	Termingeb.

4.4 Strukturelle Fehlbildungen im auswertbaren Gesamtkollektiv

In diesem Kapitel werden isolierte strukturelle Fehlbildungen im auswertbaren Gesamtkollektiv ohne Trisomien der Feten dargestellt. Feten, die mehrere Fehlbildungen gleichzeitig aufwiesen, wurden der Hauptanomalie folgend, lediglich einer der Kategorien zugeordnet.

In unserem Kollektiv sind insgesamt 25 große, therapiebedürftige strukturelle Fehlbildungen aufgetreten (2,6 %), Tab. 16. Es handelt sich hierbei um sieben genetische Syndrome und Mikrodeletionen (0,7 %), 2 Nervensystemfehlbildungen (0,2 %), 3 angeborene Herzanomalien (0,3 %), 3 Atemsystemfehlbildungen (0,3 %), drei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (0,3 %), einen Bauchwanddefekt (Omphalozele) (0,1 %), 3 Harntraktfehlbildungen (0,3 %), eine des Genitalsystems (0,1 %), eine Extremitätenmalformation (0,1 %) und eine Tetraspastik aufgrund einer maternalen intrauterinen Infektion (0,1 %).

Vier dieser 25 großen Fehlbildungen wären theoretisch im Ultraschall des 1. Trimenons erkennbar gewesen (16%). Hiervon wurden vier tatsächlich im Rahmen des First-Trimester-Screenings erkannt (100%).

Insgesamt wären 16 der Fehlbildungen überhaupt im Ultraschall pränatal erkennbar gewesen (64%). 14 dieser 16 Fehlbildungen sind pränatal sonographisch nachgewiesen worden (87,5%). Erschwerend ist die Tatsache, dass nicht alle Schwangeren, die die NT-Untersuchung im Zentrum erhalten hatten, auch zur Fehlbildungsdiagnostik wiederkamen.

Fehlbildungen des Auges, des Ohrs, Gesicht und Nackens, des Verdauungssystems, des Muskel-Skelett-Systems oder andere Fehlbildungen kamen nicht vor.

16 der Schwangeren warten jünger als 35 Jahre (64 %), 9 waren 35 Jahre alt oder älter (36%). Fünf Schwangere entschieden sich für einen Abbruch, ein Fet starb intrauterin, die verbleibenden 19 Kinder wurden lebend geboren.

Tab. 16: Große Fehlbildungen im auswertbaren Gesamtkollektiv (major):

"Kranke Feten" MAJOR	n	im 1.Tri im US erkennbar	im 1. Tri im US erkannt?	Pränat · erkenn bar?	insges erkannt (SSW)?	SR ≥ 1:100	SR ≥ 1:300	< 35 J	≥ 35 J	LB	TOP	FD	Karyo- typ
genetische Syndrome + Mikrodeletionen	7	1	1	3	7	2	3	7	0	2	4	1	
- Komplexes Fehlbildungssyndrom	1	N	N	1	17.	0	0	1	0	0	0	1	46, XY
- Cantrellsche Pentalogie	1	1	1	1	12.	1	1	1	0	0	1	0	n.u.
- Bardet-Biedl-Syndrom	1	N	N		22.	0	0	1	0	0	1	0	46, XX
- Costello-Syndrom	1	N	N		21.	0	1	1	0	1	0	0	46, XY
- Del 5p	1	N	N	1	12.	1	1	1	0	1	0	0	XY
- x-rezess. gek. Augenleiden	1	N	N		12.	0	0	1	0	0	1	0	46, XY
- Muskeldystrophie Becker-Kiener	1	N	N		12.	0	0	1	0	0	1	0	46, XY
Nervensystem	2	1	1	1	1	0	0	0	2	2	0	0	
- Anencephalus	1	1	1	1	12.	/	/	0	1	1	0	0	n.u.
- Lissencephalie	1	N	N			0	0	0	1	1	0	0	n.u.
Angeborene Herzanomalie	3	N	0	3	0	0	0	1	2	3	0	0	n.u.
- Fallot'sche Tetralogie	2	N (selten)				0	0	1	1	2	0	0	n.u.
- offener Ductus	1	N				0	0	0	1	1	0	0	n.u.
Atemsystem	3	N	0	1	1	1	1	2	1	3	0	0	
- Choanalatresie	1	N				0	0	0	1	1	0	0	n.u.
- CCAML	1	N	13.SSW Omphaloc. + erh. NT		20. SSW CCAML	1	1	1	0	1	0	0	46, XX
- Stimmbänder zu 80 % zusammen gewachsen	1	N				0	0	1	0	1	0	0	n.u.
Mund-Kiefer-Gaumenspalten	3	N	N	3	2 (je 1 in	0	1	3	0	3	0	0	

"Kranke Feten" MAJOR	n	im 1.Tri im US erkennbar	im 1. Tri im US erkannt?	Pränat - erkenn bar?	insges erkannt (SSW)?	SR ≥ 1:100	SR ≥ 1:300	< 35 J	≥ 35 J	LB	TOP	FD	Karyo- typ
20.+24.)													
Bauchwanddefekte	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	
- Omphalozele	1	1	1		13.	0	0	0	1	0	1	0	46, XY
Harntrakt	3	N	N	3	2	0	0	1	2	3	0	0	
- multizystische Niere 1seitig	1				21.	0	0	1	0	1	0	0	n.u.
- Niere 1seitig: Reflux	1					0	0	0	1	1	0	0	n.u.
- Nierenstau	1				32.	0	0	0	1	1	0	0	n.u.
Genitalsystem	1	N	N	0	0	0	0	1	0	2	0	0	
- Ektomie re Hoden + 2 OP li Hoden	1					0	0	1	0	1	0	0	n.u.
Extremitäten	1	N	N	1	0	0	0	1	0	1	0	0	
- Klumpfuß einseitig	1					0	0	1	0	1	0	0	n.u.
Teratogene Syndrome mit Fehlbildungen	1	N	N	N	0	0	0	0	1	1	0	0	
- maternale Infektionen, in Fehlbildungen resultierend	1					0	0	0	1	1	0	0	n.u.
alle Anomalien (ohne chromosomale!)	25	4	4	16	14	3	5	16	9	20	5	1	

n = Anzahl

N = Nein

LB = Live Birth

TOP = Termination of pregnancy

FD = Fetal Death

Des weiteren traten postpartal 12 kleine Fehlbildungen bzw. Pathologien auf, siehe Tab. 17. Hierbei handelt es sich um sechs Arrhythmien, drei kleine Harntraktfehlbildungen sowie drei kleine Extremitätenfehlbildungen. Keine dieser Fehlbildungen oder Pathologien ist therapiebedürftig gewesen. Alle Kinder sind lebend geboren. Zwei der drei kleinen Harntraktfehlbildungen waren pränatal erkannt worden.

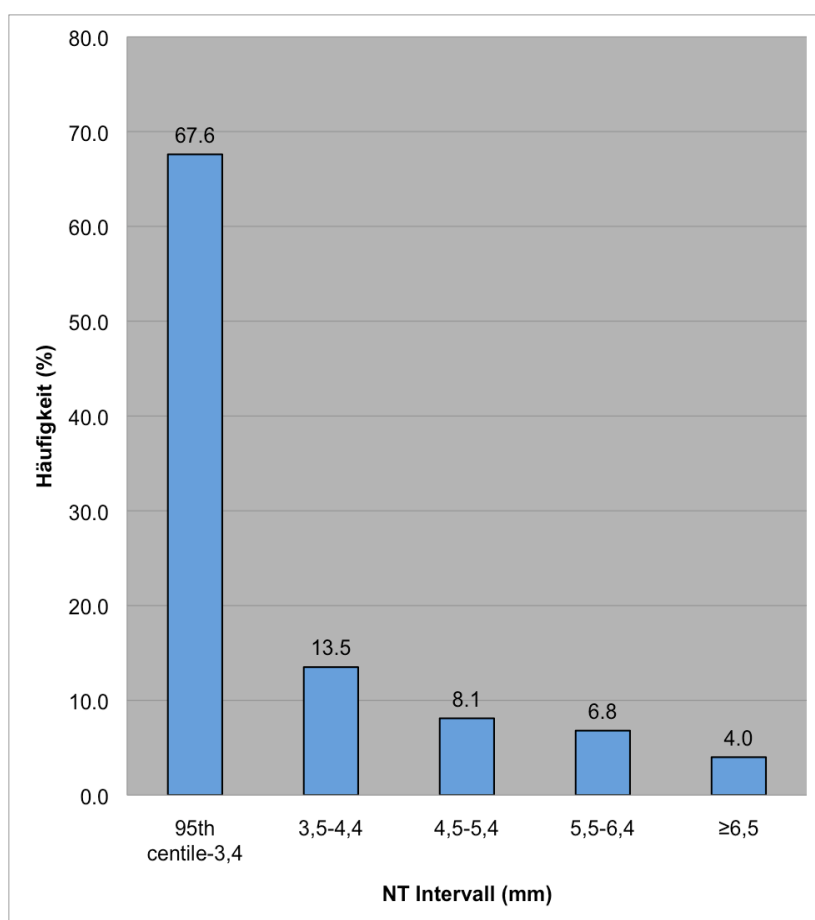
Tab. 17: Kleine Fehlbildungen im auswertbaren Gesamtkollektiv:

"Kranke Feten" MINOR	Anzahl	pränat erkannt	SR ≥1:100	SR ≥1:300	< 35 J	≥ 35 J	Karyo- typ
Extremitäten (minor limb)	3	0	1	1	1	2	
- Sichelfüßchen	1					1	n.u.
- kl Anhängsel an einem Daumen	1		1	1		1	46, XY
- Vierfingerfurche	1				1		n.u.
Herz (minor heart)	6	0	0	0	2	4	
- Herzrhythmusstörungen (Tachykardie) bei Z.n. pp Tod des Gemini	1					1	n.u.
- Akzelerationen	1					1	n.u.
- Systolikum	1					1	n.u.
- Romano-Ward-Syndrom. Asymptomatisch	1					1	n.u.
- Herzrhythmusstörungen, Herzflimmern des Feten, beg. Hydropsbildung	1				1		n.u.
- path. Herztöne	1				1		n.u.
Harntrakt (minor urinary)	3	2	0	0	2	1	
- Doppelnieren	1	1			1		n.u.
- Nierenzysten (3 Mon pp spontane Resolution)	1	1				1	46, XX
- initial kurze Urethra u. kleiner Penis u. nun normale Entwicklung	1	0			1		n.u.
Insgesamt	12	2	1	1	5	7	

4.5 Erhöhte NT und normaler bzw. unbekannter Karyotyp

Bezogen auf einen Risiko-cut-off von 1:300 für eine Trisomie 21 wurde, wie bereits in Kap. 4.3 erwähnt, bei 97 der 126 Feten (77%) mit einem positiven Testergebnis eine invasive Diagnostik durchgeführt. Von diesen 97 Feten wiesen 74 (76,3 %) einen unauffälligen Karyotyp auf. Die NT-Verteilung sah in diesem Kollektiv wie folgt aus:

Graphik 2 : NT-Verteilung bei positivem Testergebnis und normalem Karyotyp (74 Fälle)



In dieser Gruppe erfolgten 5 Schwangerschaftsabbrüche, siehe Tab. 19. Die erste Patientin (NT von 2,8mm) hat eine rheumatoide Arthritis, die stark symptomatisch war und internistisch behandelt werden musste. Zusätzlich war die Patientin ambivalent hinsichtlich der Schwangerschaft per se, so dass sie sich aus psychosozialen Gründen zum Teil aber auch aus medizinischen Gründen zum Schwangerschaftsabbruch entschlossen hatte. Der zweite Fet hatte ein großes septiertes Hygroma colli (NT 4,3 mm). Bei den drei anderen Feten lag die NT über 5,5 mm. In diesem Kollektiv ist die Rate von Schwangerschaftskomplikationen und fetalen Erkrankungen trotz normalem Karyotyp über

70 %. [Souka 2005] Dies war der ausschlaggebende Grund der Patientinnen in ihrer Entscheidung gegen die Schwangerschaft.

Tab 18, Abbruch bei erhöhter NT und unauffälligem Karyotyp

Alter	"Kranke Feten"	NT	HR	SR	Karyotyp	Managem
38	Erhöhte NT von 2,8 mm	2,8	89	12	46,XX	Abbruch
42	Großes septiertes Hygroma colli	4,3	36	2	46,XY	Abbruch
31	Hydrops fetalis, Pleuraerguß li	6,1	477	10	46,XY	Abbruch
32	Erhöhte NT und fehlendes Nasenbein	7	402	8	46,XX	Abbruch
31	Progredientes, massives Hygroma colli	10	480	10	46,XY	Abbruch

Bei den Patientinnen, die sich zum Austragen der Schwangerschaft entschieden, gab es 5 Aborte von der 13. bis 15. SSW, 5 Frühgeburten (davon 1x komplexes Fehlbildungssyndrom, vgl. Kap.4.4), 49 Termingeburten mit überwiegend normaler Neonatalperiode. Lediglich in einem Fall lag ein Costello-Syndrom (vgl. Kap. 4.4) vor, ein anderes Kind war jenes mit der CCAML . Ein drittes Kind hatte eine Entwicklungsverzögerung.

Zusammenfassend lassen sich im o.g. Kollektiv intrauterine und neonatale Komplikationen wie folgt darstellen:

Tab. 19: Outcome der 74 Feten mit positivem Testergebnis (cut-off 1:300) und normalem Karyotyp

NT (mm)	n (%)	Adverse outcome (n)			LB* (n (%))
		Abort	Abbruch	Strukturelle / genet. Anomalien	
95. Perz.-3,4	50 (67,6)	1	1	2 (Costello + del5)	46 (92)
3,5-4,4	10 (13,5)	1	1	1 (CCAML)	7 (70)
4,5-5,4	6 (8,1)	-	-	-	6 (100)
5,5-6,4	5 (6,8)	2	1	-	2 (40)
≥6,5	3 (4,0)	1	2	-	-
Total	74 (100)	5	5	3	61 (82,4)

*LB = Lebendgeburt, keine Defekte

Von den verbleibenden 29 Feten mit einem positiven Testergebnis (Risiko $\geq 1:300$ für eine Trisomie 21), bei denen keine invasive Diagnostik erfolgte, wurde bei 5 ein Schwangerschaftsabbruch wegen zusätzlicher auffälliger Ultraschallbefunde vorgenommen, siehe Tab. 21. Bei dem ersten Fet bestand ein V.a. Blasenektomie DD Nabelschnurzyste sowie eine beginnende Fehlstellung der Wirbelsäule. Der zweite Fet wies eine Extracardie und eine Omphalozele auf. Bei dem dritten Fet fiel ein flaches Profil auf. Dem vierten Fet fehlte das Nasenbein und es handelte sich außerdem um eine IUGR. Bei dem fünften Fet schließlich lag ein Hydrops fetalis bei V.a. AV-Kanal vor.

Tab 20, Abbruch bei erhöhter NT und nicht untersuchtem Karyotyp

Alter	"Kranke Feten"	NT	HR	SR	Karyotyp	Managem
32	V.a. Blasenektomie, DD Nabelschnurzyste. V.a. beginnende Fehlstellung der Wirbelsäule.	2,8	425	146	n.u.	Abbruch
33	Extracardie, Omphaloencele -> Cantrellsche Pentalogie	3,2	342	27	n.u.	Abbruch
39	Erhöhte NT von 5,2 mm, etwas flaches Profil.	5,2	77	2	n.u.	Abbruch
26	Erhöhte NT von 6,3 mm und fehlendes Nasenbein	6,3	881	17	n.u.	Abbruch
39	Hydrops fetalis, V.a. AV-Kanal	10,2	77	2	n.u.	Abbruch

Bei allen anderen Neugeborenen konnte klinisch (nicht zytogenetisch) eine Trisomie 21, 13 oder 18 ausgeschlossen werden. 2 der Kinder waren Frühgeborene, von denen hatte eines eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Die verbleibenden 14 Fälle waren Termingeburten, eines von ihnen starb im 4. Lebensmonat am plötzlichen Kindstod.

Die endgültige Diagnose bleibt bei den o.g. Abbrüchen unklar, da zu diesem frühen Zeitpunkt eine fetale Obduktion technisch nicht möglich ist.

4.6 Die Verteilung der positiven Testergebnisse für Trisomie 21 bezogen auf das mütterliche Alter

Von den Patientinnen unseres Kollektives waren 486 (57,9 %) jünger als 35 Jahre und 354 (42,1 %) waren 35 Jahre alt oder älter. Hätte man allein aufgrund der Altersindikation (ab 35 Jahre) eine invasive Diagnostik durchgeführt (und hätten alle Patientinnen dem zugestimmt), wären dementsprechend 354 AC's bzw. CVS' durchgeführt worden (invasive Rate = 42,3 %). In diesem Fall wäre die Sensitivität für die Trisomie 78,5 % gewesen (11 Patientinnen der 14 Trisomie 21 betroffenen Feten waren 35 Jahre oder älter).

Tab. 21: Test-Positive bezogen auf das maternale Alter (bei unterschiedlichen cut-offs)

	HR ≥ 1:300	SR ≥ 1:300	HR ≥ 1:100	SR ≥ 1:100
< 35 Jahre	76	56	5	37
≥ 35 Jahre	329	70	89	40
Summe	405	126	94	77

Betrachtet man das *Hintergrundrisiko* der Grundgesamtheit, so ergab sich ein positives Testergebnis für 405 der Fälle, Tab. 21. Hätte man allein auf diesem Hintergrundrisiko basierend eine invasive Diagnostik durchgeführt (und hätten alle Patientinnen dem zugestimmt), wären also 405 invasive Eingriffe nötig gewesen (invasive Rate = 48,2 %). In diesem Fall hätte die Sensitivität 85,7 % betragen (12 entdeckte von insgesamt 14 betroffenen Fällen). Bei einem Risiko-cut-off von höher als 1:100 waren lediglich 94 Feten Test-positiv, hier hätte die Sensitivität allerdings nur 35,7 % betragen (5 Trisomie 21 Fälle von 14 detektiert).

Mittels der Sonographie konnte diese Anzahl positiver Testergebnisse bei einem cut-off von 1:300 auf 126 (invasive Rate = 15 %) bzw. bei einem cut-off von 1:100 auf 77 (invasive Rate = 9,2 %) reduziert werden, Tab. 22. Von jenen Patientinnen waren jeweils 70 (55,5 %) bzw. 40 (51,9 %) 35 Jahre oder älter. Die Sensitivität nach Sonographie beträgt für beide cut-offs jeweils 85,7 % (12 der 14 betroffenen Feten entdeckt).

Vergleicht man Sensitivität und entsprechend nötige invasive Eingriffe von alleiniger Altersindikation mit der sonographischen Risikokalkulation bei einem cut-off von 1:100, so ergibt sich eine höhere Sensitivität (85,7 % statt 78,5 %) bei einer Reduktion der invasiven Eingriffe um 278 (77 statt 355).

Tab. 22: Sensitivität und invasive Rate bei verschiedenen Risikokalkulationen

Test Tr21	Sensitivität (%)	bei invasiver Rate von (%)
Alter allein	78,5	42,3
HR cut-off 1:300	85,7	48,2
HR cut-off 1:100	35,7	11,2
SR 1:300	85,7	15
SR 1:100	85,7	9,2

4.7 Das Austragungsverhalten bei Trisomie-Befunden

Alle Paare haben sich nach Diagnosestellung einer Trisomie 21 in der frühen Schwangerschaft nach ausführlicher Beratung zum Schwangerschaftsabbruch entschieden. Die Schwangerschaft konnte in Narkose durch eine einzeitige Abortcurettage beendet werden.

Ebenso wurden sechs Feten mit Trisomie 18 und zwei Feten mit Trisomie 13 früh diagnostiziert und die Patientinnen entschlossen sich zur einzeitigen Abortcurettage. In einem weiteren Fall mit Trisomie 18 wollte die Patientin keine invasive Diagnostik, es kam aber zu einem Spontanabort in der 14. SSW und die Karyotypisierung erfolgte aus dem Abortmaterial.

5 Diskussion

In dieser Studie wurde die Durchführung der NT-Messung des Jahres 2002 im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik evaluiert.

In unserem Kollektiv (n = 840) waren 57,9 % der Patientinnen jünger als 35 Jahre, 42,1 % 35 Jahre und älter. In der allgemeinen Altersverteilung der Schwangeren mit lebendgeborenen Kindern im Jahre 2002 nach dem Statistischen Bundesamt¹² lag der Anteil von ≥ 35 jährigen Frauen bei 20,7 % (siehe Graphik 3). In dieser Statistik werden Schwangere mit Aborten oder Schwangerschaftsabbrüchen nicht berücksichtigt. Auch in unserem Kollektiv tauchen Patientinnen mit Abbrüchen aus psychosozialer Indikation nicht auf, da die Abbrüche bereits vor der 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt und die Patientinnen nicht im Pränatalzentrum vorstellig werden. Aber Patientinnen mit Aborten nach der 13. SSW oder medizinisch indizierten Abbrüchen sind im Kollektiv des Pränatalzentrums erfasst.

Der doppelt so hohe Anteil der ≥ 35 jährigen Schwangeren im Kollektiv des Pränatalzentrums resultiert aus der Tatsache, dass das Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik aufgrund der Spezialisierung eine Anlaufstelle sowohl für Risikopatientinnen selbst als auch für die überweisenden Gynäkologen ist. In diesem Kollektiv ist der Anteil von pathologischen Schwangerschaften höher, da sowohl Patientinnen mit anamnestischen Risiken als auch Patientinnen mit einem auffälligen Ultraschallbefund in der aktuellen Schwangerschaft zur weiteren Abklärung überwiesen werden. So finden sich im Pränatalzentrum neben einem höheren Anteil an älteren Schwangeren auch häufiger Risikoschwangerschaften als im Normalkollektiv.

Die Altersverteilung unserer Patientinnen lag zwischen 16 und 45 Jahren, im Mittel 33 Jahre. Dies ist etwas höher als das gemittelte Alter der allgemeinen deutschen schwangeren Population (29,7 Jahre) aufgrund der o. g. Gründe. [Statistisches Bundesamt 2004]

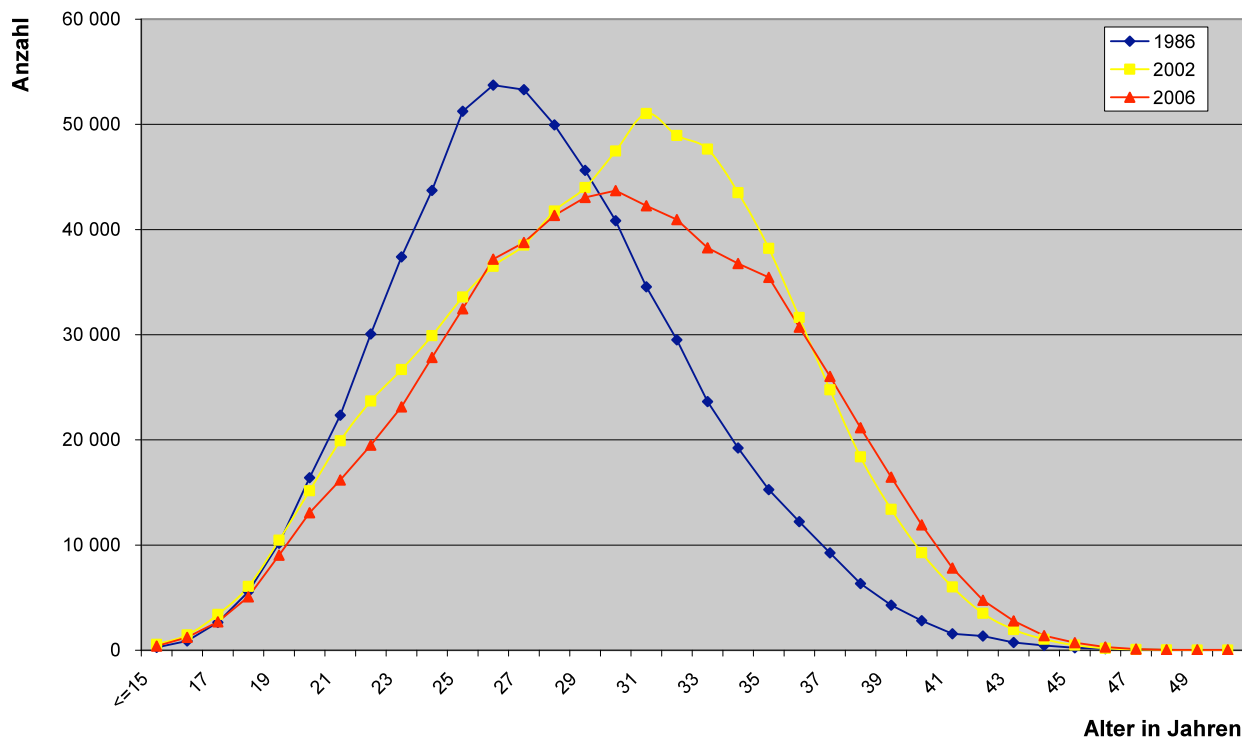
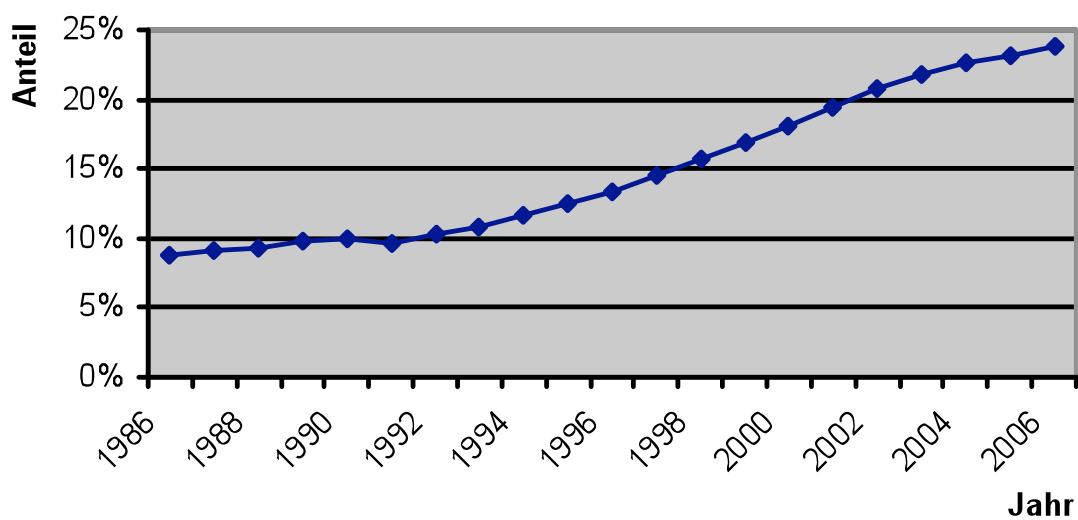
Das zunehmende Alter der Schwangeren in den letzten Jahrzehnten (Graphik 2 und 3), ist nur einer der Gründe für den gestiegenen Bedarf an pränataler Diagnostik. Es sind

¹² Geburtsjahrmethode – nicht mit Altersjahrmethode vergleichbar. Alter = Berichtsjahr – Geburtsjahr.
© Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2004

verschiedene Mechanismen, die ineinander greifen und sich gegenseitig bedingen: der erhöhte Informationsgrad von Paaren in einer multimedialen Gesellschaft und der Wunsch nach dem perfekten und „gesunden“ Kind bei sinkender Kinderzahl in der Gesamtbevölkerung trägt ebenso dazu bei, wie auf der anderen Seite Anbieterinteressen von Labor- und Frauenärzten, haftungsrechtliche Ängste und medizinische Marktmechanismen. So gibt es mittlerweile ein flächendeckendes Angebot an Down-Screeningtests in Deutschland. [Lebek et al. 2007; Braun 2006]

Das Wissen um verschiedene pränatalmedizinische Methoden und ihre Risiken führt auch dazu, dass invasive Methoden wie die Amniozentese von Patientinnen zunehmend kritisch betrachtet werden. Die NT-Messung, welche nicht invasiv aber zunehmend informativ ist, wird immer mehr in Anspruch genommen und fließt oft in die Entscheidung über die invasive Diagnostik ein.

Neben der Invasivität spielt der Zeitpunkt von pränataldiagnostischen Methoden eine entscheidende Rolle. So hatten Monni et al. [1998] keinen Zweifel daran, dass der präferierte Test von Schwangeren der des ersten (gegenüber des zweiten) Trimesters ist: er wurde von 99,2 % der 500 befragten Patientinnen bevorzugt. Ein entscheidender Grund dafür ist der frühere diagnostische Zeitpunkt, der eine frühere invasive Diagnostik (CVS statt AC) ermöglicht. Daraufhin gewünschte Abtreibungen würden konsequenterweise die Anzahl an Zweittrimester-Abtreibungen und die damit für die Patientinnen verbundenen chirurgischen [Grimes 1979] und psychologischen [White-Van 1992; Leon 1995] Komplikationen reduzieren. Die späteren Studien von Kornman et al [1997], Mulvey et al. [2000], Carroll et al. [2000] und de Graaf [2002] sprechen ebenfalls für diesen Trend zur von Patientinnen präferierten Ersttrimesterdiagnostik. Bishop et al. [2004] schließlich fokussierten sich nicht ausschließlich auf die Präferenzen der Patientinnen, sondern verglichen diese mit denen der „health care professionals“: für beide Gruppen waren die Sicherheit und die hohe Detektionsrate wichtig, wobei das medizinische Personal größeren Wert auf den frühen Zeitpunkt der Diagnostik legte.

Graphik 3: Altersverteilung der Schwangeren in Deutschland für die Jahre 1986, 2002 und 2006.¹³**Graphik 4: Anteil der ≥ 35 jährigen Mütter Lebendgeborener¹⁴**¹³ Graphik erstellt nach Zahlen vom Statistischen Bundesamt, Wiesbaden¹⁴ Graphik erstellt nach Zahlen vom Statistischen Bundesamt, Wiesbaden

Es sind bislang viele Arbeiten über die Validität des NT-Screenings veröffentlicht worden. Die Veröffentlichungen sind aber nur bedingt miteinander vergleichbar, da immer wieder unterschiedliche Risiko-cut-offs verwendet werden. Zum Teil werden gestationsalterunabhängig NT-Werte (von $\geq 2,5$ mm, ≥ 3 mm, ≥ 4 mm), zum anderen Teil unterschiedliche Risikowerte (ein Risiko höher als 1: 350, 1:250, 1:150) als cut-off definiert.

Wir haben hier zur besseren Vergleichbarkeit ausschließlich die Studien herangezogen, welche ebenfalls einen cut-off von 1:300 bzw. 1:100 zur Grundlage der statistischen Auswertung hatten. Eine Übersichtstabelle zu den recherchierten Studien findet sich auf S. 81.

Bei einem cut-off von 1:300 lag die Sensitivität für die Trisomie 21 im vorliegenden Kollektiv bei 85,7 %. Die Sensitivität der 12 mit unserer vergleichbaren NT-Studien bei einem cut-off von 1:300 reicht von 42,3 % [Gyselaers et al. 2005] bis zu 100 % [Pajkrt et al. 1998]. Erstere Studie kann allerdings kaum als Vergleich herangezogen werden, da weniger als 12 % der NT-Messungen von FMF-zertifizierten Untersuchern durchgeführt worden waren und über die Qualifikation der restlichen Untersucher keine Information bestand. Die Werte der restlichen Studien liegen in sechs Fällen etwas niedriger als bei uns: 73,1 % [Kozlowski et al. 2007], 73,6 % [Has 2006], 80,8 % [Zoppi et al. 2000], 81,8 % [Soergel et al. 2006], 82,2 % [Snijders et al. 1998], 83,3 % [Chasen et al. 2003]. In vier Fällen fällt die Sensitivität etwas höher aus: 87,6 % [Gasiorek-Wiens 2001], 90 % [Zoppi et al. 2001], 90 % [Brizot 2001] und 91 % [Theodoropoulos et al. 1998].

Bei Anhebung des cut-offs auf 1:100 und höher lag die Sensitivität unverändert bei 85,7%. Die anderen Studien lagen im Schnitt etwas niedriger: Zoppi et al. berichteten über eine Sensitivität von 70,2 % [2000], bei Theodoropoulos et al. verringerte sie sich im Vergleich zum cut-off von 1:300 jetzt auf 82 % [1998], bei Pajkrt et al. sogar auf 78 % [1998], bei Brizot et al. dagegen blieb sie mit 90 % gleich [2001].

Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Sensitivitäten in den verschiedenen Studien könnte die Prävalenz von Feten mit Trisomie 21 in den untersuchten Kollektiven sein. Diese variiert bei den einzelnen Studien zwischen 0,1 – 0,9 % (siehe Tab.23 und 24).

Ein Qualitätsunterschied bei den Untersuchern ist kaum anzunehmen, da die NT-Messung bei den FMF-zertifizierten Untersuchern sehr gut standardisiert ist und durch jährliche Audits überprüft wird. [<http://www.fetalmedicine.com>]

Die FPR für die Trisomie 21 lag in unserem Kollektiv beim cut-off von 1:300 bei 11,0 %. Die veröffentlichten FPR beim cut-off von 1:300 liegen mehrheitlich etwas darunter: 4,7 % [Has et al. 2006], 4,8 % [Gysealaers et al. 2005], 4,9 % [Theodoropoulos et al 1998], 5,1 % [Soergel et al. 2006], 7,2 % [Chasen et al. 2003], 8,1 % [Kozlowski 2007], 8,3 % [Snijders et al. 1998] und 9 % [Zoppi et al. 2001]. Drei Studien wiesen eine höhere FPR 11,1 % [Zoppi et al. 2000] bzw. 13 % [Gasiorek-Wiens 2001] sowie 19,1 % [Pajkrt et al. 1998]. Brizot et al. [2001] hingegen erwähnen die FPR gar nicht.

Beim cut-off von 1:100 verringerte sich unsere FPR auf 6,8 %. Auch beim cut-off von 1:100 nennen Brizot et al. keine FPR, bei Zoppi et al hat sie sich mit 4,2 % mehr als halbiert [2000], fast ebenso bei Theodoropoulos et al., hier lag sie nun bei 2,6 % [1998].

Die meisten Studien geben nur die Sensitivität sowie FPR in ihren Ergebnissen an. Lediglich zwei deutsche Studien geben auch die anderen statistischen Parameter (Spezifität, FNR, PPV, NPV) an. [Soergel et al. 2006; Straboulidou 2006] Letztere wird in der Tabelle aufgeführt, aber nicht direkt mit unserer Studie verglichen, da von 735 Patientinnen nur ein Fet eine Trisomie 21 hatte (Prävalenz 0,1 %) und zur Erfassung der statistischen Werte deshalb alle Chromosomenanomalien zusammengefasst wurden.

Malone et al. [2003] analysierten in einem Review 30 Studien unterschiedlicher cut-offs und errechneten die fehlenden Parameter, publizierten aber neben Sensitivität und FPR lediglich den PPV und die likelihood ratio (LR). Auch die alleinigen Alters- und anamnestisch bedingten Risikokalkulationen werden in den seltensten Fällen dezidiert angegeben. Oft werden nur die kombinierten Risikowerte aus Alter der Schwangeren, der Anamnese hinsichtlich einer Trisomie 21 und dem Ergebnis der NT-Messung zusammen angegeben.

Während unsere Spezifität für die Detektion der Trisomie 21 bei 89,0 % lag, war die von Soergel et al. mit 94,9 % etwas höher. Die FNR dagegen war in unserem Kollektiv mit 14,3 % niedriger als die von Soergel et al., welche bei 18,2 % lag.

Auch der PPV fällt in unserer Studie mit 11,6 % besser aus als die 6,5 % von Soergel et al., ist aber immer noch relativ gering.

Bei der alleinigen Altersindikation zur AC, die bis in die 1990er Jahre eine Hauptindikation der invasiven Diagnostik war, liegt der PPV bei einem cut-off von 1:300 sogar bei nur 2,9%.

Die Einbeziehung der NT-Messung zur Indikationsbewertung hinsichtlich der invasiven Diagnostik ist eine deutliche Verbesserung und führt zu einer Reduktion von unnötigen Eingriffen. Diese Tendenz spiegelt sich auch in den rückläufigen Zahlen der invasiven Diagnostik wieder. So berichten Ekelund et al. in ihrer dänischen Multicenter-Studie, dass die Zahl der invasiven Untersuchungen von 7.524 in 2000 auf 3.510 im Jahre 2006 aufgrund des 2004 eingesetzten nationalen Risikoabschätzungs-Screenings mehr als halbiert wurde [Ekelund et al. 2008]

Der NPV in unserem Kollektiv ist dagegen nahezu identisch mit dem in der Literatur angegebenen: er beträgt bei uns 99,7 %, bei Soergel et al. 99,9 % [Soergel et al. 2006] und liegt damit im Idealbereich.

Soergel et al. sind des Weiteren die einzigen (neben Straboulidou et al.), die auch die Daten zu einer alleinigen Altersrisikokalkulation publizierten: die alleinige altersabhängige Sensitivität (63,6 %), Spezifität (71,9 %), FPR (28,2 %), FNR (36,4 %), PPV (0,99 %) und NPV (99,8 %) und damit vergleichbar unseren Werten von 85,7 % (Sensitivität), 52,4 % (Spezifität), 47,6 % (FPR), 14,3 % (FNR), 2,9 % (PPV) und 99,5 % (NPV).

Mit den Arbeiten von Kornman et al. [1996]; Taipale et al. [1997]; Economides et al. [1998a]; Hafner et al. [1998]; de Biasio et al. [1999]; Quispe et al. [1999]; Schwärzler et al. [1999]; Spencer et al. [1999]; Thilaganathan et al. [1999]; Whitlow et al. [1999]; Krantz et al. [2000], Spencer et al. [2000]; Audibert et al. [2001]; Michailidis et al. [2001b]; Niemimaa et al. [2001]; Wayda et al. [2001]; Bindra et al. [2002]; Comas et al. [2002]; Crossley et al. [2002]; Lam et al. [2002]; Schuchter et al. [2002]; Rozenberg et al. [2002]; Tercanli et al. [2002]; von Kaisenberg et al. [2002]; Wapner et al. [2003]; Avgidou et al. [2005]; Nicolaidis et al. [2005]; Wøjdemann et al. [2005]; Schielen et al. [2006]; Schiøtt et al. [2006] sowie Leung et al. [2007] kann unsere Studie nicht direkt verglichen werden, da

diese entweder einen anderen cut-off zur Grundlage (s. o.) oder ausschließlich den *Combined test* (Alter + NT + Biochemie) analysiert hatten.

Hinsichtlich der Trisomien 13 und 18 gibt es vier NT-Studien, die hierfür Sensitivität sowie FPR angeben. Allerdings sind diese Werte aus folgenden Gründen mit unseren nur bedingt zu vergleichen: Grundlage unserer Kalkulationen war der gesonderte Algorithmus der FMF London für die Trisomien 18 und 13, entsprechend differierten die statistischen Werte von denen der Trisomie 21. Bei den o.g. sieben Studien allerdings wird immer die gleiche FPR für die Trisomien 13 und 18 wie für die Trisomie 21 angegeben. Diese Tatsache lässt vermuten, dass die Werte eigentlich auf dem Algorithmus der Trisomie 21 beruhen, also gar keine gesonderte Kalkulation stattgefunden hat.

Bei einem cut-off von 1:300 lag die Sensitivität für die Trisomie 18 bei 80 % [Has et al. 2006], 81,5 % [Snijders et al. 1998] bzw. 90 % [Chasen et al. 2003]. Für die Trisomie 13 hatten Snijders et al. eine Sensitivität von 80 % [1998]. Zoppi et al. [2001] hatten die Sensitivität für diese beiden Trisomien zusammengefasst mit 90 % angegeben.

Zoppi et al. [2001] hatten für ihr Kollektiv auch die Werte für einen Risiko-cut-off von 1:100 angegeben: die Sensitivität lag hier bei 74,2 %.

In unserer Studie lag die Sensitivität für beide Trisomien bei beiden cut-offs bei 60 %.

Die FPR für die Trisomien 13 und 18 lag in unserer Studie bei 8,8 % beim cut-off von 1:300. In den anderen Studien war die FPR beim cut-off von 1:300 jeweils 4,7 % [Has et al. 2006], 7,2 % [Chasen et al. 2003], 8,3 % [Snijders et al. 1998] und 9 % [Zoppi et al. 2001].

Die FPR beim cut-off von 1:100 erniedrigte sich bei Zoppi et al. auf 3 % [2001], in unserem Kollektiv auf 6,4 %.

Fraglich bleibt bezüglich der Risikokalkulation für die Trisomien 13 und 18, ob eine isolierte Risikokalkulation für jede einzelne Trisomie sinnvoll ist. Angesichts der unterschiedlichen Prävalenzen kann ein gemeinsamer Algorithmus nur ungenau bleiben. Laut FMF London wurde dieser aufgrund der biochemischen Parameter erstellt: β -hCG und PAPP-A verhalten sich bei Schwangerschaften mit Trisomie 13 und Trisomie 18 Feten gleich, beide Werte sind i. d. R. erniedrigt. Für eine Kalkulation, die ausschließlich auf dem Hintergrundrisiko sowie der gemessenen NT basiert, scheint eine gesonderte Kalkulation unseren Werten nach zu urteilen nicht notwendig. Zwar liegen Spezifität (91,2 %) und NPV (99,5 %) sehr hoch, die Sensitivität hingegen ist mit 60 % eher niedrig. Des Weiteren ist

die FNR (40 %) unbefriedigend hoch. Auch bei einem cut-off von 1:100 veränderten sich die Werte nur geringfügig. Für die Trisomien 13 und 18 sind Mittelliniendefekte, Herzfehler, die frühe Wachstumsretardierung etc. höherwertige Symptome der Erkrankungen als eine erhöhte NT.

An dieser Stelle sei auf grundsätzliche, potentielle Fehlerquellen bei der Risikokalkulation des NT-Screenings eingegangen, welche die Ergebnisse verfälschen könnten. Diese sind zum einen grundsätzliche Dinge wie eine zu frühe oder zu späte Gestationswoche (nicht im Zeitraum von 11+0 – 13+6) und eine SSL, die niedriger bzw. höher als 45 – 84 mm ist. Zum anderen sind es eine fehlende bzw. falsche anamnestische Dateneingabe hinsichtlich vorausgegangener Trisomien oder des Geburtsdatums der Schwangeren. Eine zweite Fehlerquelle sind mögliche Meßfehler des Untersuchers von SSL bzw. NT. Gründe für eine falsch gemessene NT sind z. B. (vgl. Kap. 2.1.2.2): eine Flexions- oder Extensionshaltung des Feten statt neutraler Position, eine versehentlich mitgemessene Nabelschnur oder falsches Setzen der Messkreuze.

Diverse Studien hatten darüber berichtet, dass die Fähigkeit, die NT zu messen und reproduzierbare Bilder zu erstellen, sich mit dem Grad des Trainings erhöht. So berichteten Monni et al. [1997] über eine Erhöhung ihrer DR von 30% auf 76% nach Training der Untersucher entsprechend der FMF-Kriterien. Eine andere Studie zeigte, dass akzeptable Resultate nach 80 bis 100 Ultraschallbildern erreicht würden. [Braithwaite et al. 1996] Eine aktuelle deutsche Studie geht einen Schritt weiter: sie vergleicht die Detektionsraten und FPR niedergelassener Gynäkologen mit denen aus pränatalen Zentren. [Kozlowski et al. 2007]¹⁵ Während für das *NT-Screening* exorbitante Unterschiede festgestellt wurden (DR 42,1 % vs. 73,1 % und FPR 4,8 % vs. 8,1 %), lagen die Ergebnisse des *Combined Tests* (Alter + Anamnese + NT + Biochemie) nicht so extrem weit auseinander (DR 78,9 % vs. 88,5 % und FPR 5 % vs. 8%). Die hohe Sensitivität der pränatalen Zentren geht bei beiden Tests einher mit einer erhöhten FPR. Die Unterschiede bleiben jedoch auch bei einer fixierten FPR von 5% evident: In den niedergelassenen Praxen liegt die DR für das *NT-Screening* dann bei 42,1% und in den Zentren bei 65,4%. Die Publikation gibt keine Auskunft darüber, was aus den FPR-gemessenen Kindern geworden ist.

¹⁵ Für den vorangehenden Literaturvergleich mit unseren Ergebnissen wurden die Daten der pränatalen Zentren herangezogen.

Einen ersten europäischen Vergleich hinsichtlich unterschiedlicher pränataler screening policies in den einzelnen Ländern liefern Boyd et al. [2008] aufgrund der EUROCAT-Daten. Hier wird offensichtlich, dass eine offizielle nationale screening policy (und damit einhergehend entsprechend geschulte Untersucher) die Detektionsraten für Trisomie 21 Feten signifikant erhöht. Länder mit einer First-Trimester-screen-policy hatten die höchsten Detektionsraten für Trisomie 21, während Länder ohne eine scan policy die niedrigsten Detektionsraten hatten. Dennoch variieren die Detektionsraten auch innerhalb der Länder, die die gleiche policy verfolgen, erheblich. So haben Deutschland und Frankreich gleichermaßen First und Second Trimester policies, ihre pränatale Detektionsrate für Trisomie 21 beträgt jedoch 63% (Deutschland) bzw. 90% (Frankreich). Eine mögliche Erklärung dafür mag die höhere Rate an älteren Müttern im französischen Kollektiv im Untersuchungszeitraum 2002-2004 sein. Auch mögen die Daten für Frankreich repräsentativer sein, da für Deutschland lediglich ein vergleichsweise kleiner geographischer Raum in die EUROCAT-Daten eingeht. Ganz geklärt bleibt diese deutsch-französische Differenz der Detektionsraten für Trisomie 21 dennoch nicht.

Neben dem in dieser Arbeit beschriebenen *NT-Screening* sowie des *Combined Tests* gibt es in der Fachliteratur inzwischen eine erweiterte Auseinandersetzung über die Art des Screeningtests: diskutiert werden auch der sogenannte *Integrated test* sowie der *Sequential test*. Eine zusammenfassende Übersicht aller aktuellen Tests findet sich im Folgenden:

NT-Screening = im 1. Trimenon NT-Messung

Combined test = im 1. Trimenon NT-Messung, PAPP-A + fß-hCG

Integrated Test = im 1. Trimenon NT-Messung + PAPP-A und im 2. Trimenon fß-hCG, AFP, uE3, InhibinA. Die Ergebnisse werden den Schwangeren erst nach Vorlage aller Befunde in der 16. SSW mitgeteilt.

Sequential Test = Es werden die gleichen Parameter wie im Integrated Test verwendet, jedoch erfährt die Schwangere jedes Ergebnis zum Zeitpunkt der Untersuchung. Dies gibt den Patientinnen die Möglichkeit, sich ggf. bereits nach der NT Messung oder dem PAPP-A Wert für eine invasive Diagnostik zu entscheiden.

Triple Test = im 2. Trimenon f β -hCG, AFP + uE3

Quadruple Test = im 2. Trimenon f β -hCG, AFP, uE3 + Inhibin A

Zwei große prospektive Multicenter-Studien, die Europäische SURUSS-Studie („Serum, Urin and Ultrasound Screening Study“) [Wald et al. 2003; Wald et al. 2004] sowie die US-amerikanische FASTER-Studie („First and Second Trimester Evaluation of Risk“) [Malone et al. 2005] haben o. g. verschiedene Erst- und Zweittrimester-Screeningtests miteinander verglichen. Sie führten zum ersten Mal die Tests an denselben Patientinnen nacheinander durch, welches eine legitime wissenschaftliche Vergleichbarkeit der Tests gewährleistete: es handelte sich um dieselbe Population mit derselben Prävalenz und die spontane Abortrate beim Down-Syndrom konnte als möglicher systematischer Fehler berücksichtigt werden. Bei beiden Studien wurde nach Vorliegen der Ersttrimester-Ergebnisse keine invasive Diagnostik durchgeführt, sondern erst nach der Blutentnahme in der 16. SSW und dem Vorliegen der kompletten Ergebnisse den Patientinnen die Möglichkeit zur Karyotypisierung der Feten gegeben (Integrated Test).

Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität für die Detektion des Down-Syndroms durch das alleinige *NT-Screening* durchaus mit denen der Serum-Screeningtests im zweiten Trimester (*Triple- und Quadruple-Test*) vergleichbar ist. Durch den *Combined Test* konnte die FPR in beiden Studien deutlich gesenkt werden, was die Verfasser dazu veranlasste, die NT-Messung als Einzeluntersuchung im Ersttrimester-Screening als obsolet zu betrachten.

Dies erscheint nicht uneingeschränkt richtig: zum Einen sind viele Frauenärzte oder Radiologie-MTA's, welche in England und den USA oft die Ultraschalluntersuchungen durchführen, nicht in der Lage, weitere Details der Feten in der 12.-14. SSW zu beurteilen. Hier ist die Beurteilung der NT per se bereits eine sehr wertvolle Information über die Entwicklung des Feten. Zum Anderen wird in Zentren sowieso im Rahmen eines NT-Screenings nicht „lediglich“ die NT gemessen, sondern es wird im Rahmen einer rund 30 minütigen Ultraschalluntersuchung der gesamte Fet eingehend betrachtet. Auch die in Kapitel 4 dargestellten Einzelfälle unserer Studie zeigen, dass es nicht ausschließlich darum gehen kann, Risikokalkulationswerte zu beurteilen, sondern der Ultraschall in der 12.-14. SSW bereits die erste Organdiagnostik beinhaltet.

In unserem Kollektiv waren fünf der acht großen Fehlbildungen, die im ersten Trimenon nachweisbar sind, detektiert worden (62,5 %). Die Detektionsraten für alle strukturellen Fehlbildungen im ersten Trimenon variieren in der Literatur zwischen 22 % [Carvalho et al. 2002], 41 % [Hernádi et al. 1997], 47 % [Chen et al. 2008], 50 % [Souka et al. 2006], 59 % [Whitlow et al. 1999] und 64 % [Economides et al. 1998b]. Bei allen Studien handelt es sich um low risk Populationen. Dennoch liegen deutliche Unterschiede in den Prävalenzen vor. Dies und die vermutlich unterschiedliche Erfahrung der Untersucher mag die teilweise großen Differenzen erklären. Die Erkennungsrate variiert außerdem je nach betroffenem Organsystem. Zu den am häufigsten im First-Trimester-Scan entdeckten Anomalien zählen jene des ZNS, des Nackens sowie gastrointestinale und renale Defekte. [Whitlow et al. 1999] Obwohl ein signifikanter Anteil der strukturellen Fehlbildungen bereits im ersten Ultraschall zu sehen ist, bleibt festzuhalten, dass zu diesem Zeitpunkt keineswegs alle Anomalien detektierbar sind und der Fehlbildungultraschall im zweiten Trimenon unbedingt weiterhin zu empfehlen ist.

Des Weiteren kommen beide o. g. Studien (SURUSS sowie FASTER-Studie) zu dem Schluß, dass der *Integrated Test* die höchste Sensitivität und die niedrigste FPR erreicht. Ideal hingegen für Patientinnen, die ein frühes Ergebnis wünschen und dafür ein etwas höheres Risiko unnötiger invasiver Diagnostik tragen können, sei der *Combined Test*.

Es wäre interessant, im Rahmen einer weiteren Untersuchung des Pränatalzentrums Hamburg und Humangenetik die statistischen Parameter des in meiner Arbeit analysierten *NT-Screenings* mit denen des *Combined Tests* zu vergleichen. Auch neue, zur Zeit diskutierte, sonographische Marker könnten dann beurteilt werden. Hierzu zählen das Nasenbein, die A-Welle des Ductus venosus, die Trikuspidalklappen-Regurgitation sowie der fronto-maxilläre Winkel. [Faiola et al. 2005; Nicolaidis et al. 2005; Sonek et al. 2007; Borenstein 2008; Kagan et al. 2009a und 2009b]

Auch andere neue, nicht-invasive Techniken werden zur Zeit erforscht und geben einen Hinweis auf mögliche Zukunftsaussichten in der Pränataldiagnostik. Hierzu gehört vor allem die fetale Zellbestimmung aus maternalem Blut. [Bianchi et al. 2002; Sekizawa et al. 2007] Es bleibt aufgrund der vorgelegten Ergebnisse aus heutiger Sicht jedoch undenkbar, dass die Vorteile einer frühen und detaillierten Ultraschalluntersuchung zu ersetzen sind.

Tab. 23: NT-Studien mit cut-off 1:100 Tr21

Jahr	Autor (et al.)	Land	Screening	n	Tr21	Prävalenz	mean age	Gest	Sensit (DR)	Spezif	FPR	PPV
1998	Pajkrt	N	NT	1.473	9	0,6	31,4	10+0-14+6	78		7,6	
1998	Theodoropoulos	G	NT	3.550	10	0,3	29	10 - 14	82		2,6	
2000	Zoppi	Sardinien	NT	5.210	47	0,9	34	10+3-13+6	70,2		4,2	
2001	Brizot	Brasilien	NT	2.557	10	0,4		10 - 14	90		?	10
2001	Sau	GB	NT	2.638	8	0,3	27,5	10 - 14	100	97,5	2,5	10,8

(alle statist. Angaben in %)

Tab. 24: Studien mit cut-off 1:300 Tr21

Jahr	Autor (et al.)	Land	Screening	n	Tr21	Prävalenz	mean age (J)	Gest	Sensit (DR)	Spezif	FPR	FNR	PPV	NPV
1998	Snijders	GB	NT	96.127	326	0,3	31	10 - 14	82,2		8,3			
1998	Pajkrt	N	NT	1.473	9	0,6	31,4	10+0-14+6	100		19,1			
1998	Theodoropoulos	Griechenl	NT	3.550	10	0,3	29	10 - 14	91		4,9			
2000	O'Callaghan	Australien	NT	1.000	8	0,8	32	11 - 14	75		?			
2000	Zoppi	Sardinien	NT	5.210	47	0,9	34	10 - 14	80,8		11,1		4	
2001	Brizot	Brasilien	NT	2.557	10	0,4	28	10 - 14	90		?			
2001	Gasiorek-Wiens	D	NT	21.959	210	0,9	33	10 - 14	87,6		13			
2001	Zoppi	Sardinien	NT	10.001	64	0,6	33	10 - 14	90		9			
2003	Chasen	USA	NT	2.339	12	0,5	33	11 - 14	83,3		7,2			
2004	Scott	Australien	NT Combined	2.053	5	0,2	32	11 - 14	100 100		5,7 7,2			
2005	Gyselaers	Belgien	NT	13.267	26	0,4	?	?	42,3		4,8			

Jahr	Autor (et al.)	Land	Screening	n	Tr21	Prävalenz	mean age (J)	Gest	Sensit (DR)	Spezif	FPR	FNR	PPV	NPV
			BC						80,8		16,8			
			Combined						80,8		8,6			
2006	Soergel	D	Alter NT	2.497	11	0,4	32,1	11 - 14	63,6 81,8	71,9 94,9	28,2 5,1	36,4 18,2	0,99 6,5	99,8 99,9
			Combined						87,5	96	4	12,5	7,4	99,9
2006	Has	T	NT	4.598	19	0,4	28,2	11 - 14	73,6		4,7			
2006	Straboulidou	D	Alter NT	735	1	0,1	31,3	11 - 14	66,7 66,7	74,3 94,1			2,1 8,5	99,6 99,7
			Combined						50	97,4			6,3	99,8
2007	Kozlowski	D	Alter NT	10.768	45	0,4	32	11 - 14	84,6 73,1		52,9 8,1			
			Combined						88,5		8			

(alle statist. Angaben in %)

Tab. 25: Studien für Tr13+18

Jahr	Autor (et al.)	Screening	n	Tr18 / Tr13	Prävalenz	mean age	Gest	cut-off	Sensit (DR)	FPR
1998	Snijders	NT	96.127	Tr18: 119 Tr13: 46	0,3 0,05	31	10 - 14	1:300	Tr18: 81,5 Tr13: 80	Insges8,3
2001	Zoppi	NT	10.001	Tr18: 26 Tr13: 5	0,3 0,05	33	10 - 14	1:100 1:300	zus:74,2 zus: 90	Insges3,0 Insges9,0
2003	Chasen	NT	2.339	Tr18: 12	0,4	33	11 - 14	1:300	Tr18: 90	Insges7,2
2006	Has	NT	4.598	Tr18: 5	0,1	28,2	11 - 14	1:300	Tr18: 80	Insges4,7

(alle statist. Angaben in %)

6 Zusammenfassung

Ziel

Dies ist die erste Studie des Pränatalzentrums Hamburg und Humangenetik, die eigene NT-Daten auswertete. Ziel war es, die eigenen Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen zu vergleichen.

Methoden

Grundlage für die fetale NT-Messung waren die von der Fetal Medicine Foundation London publizierten Kriterien. So erfolgte die Ultraschalluntersuchung zwischen 11+0 und 13+6 SSW, bei einer SSL von 45-84 mm. Durchgeführt wurde sie mit dem Gerät *Voluson 730 Expert* der Firma *GE Medical Systems Kretztechnik GmbH & Co KG* von vier zertifizierten Untersuchern des Pränatalzentrums Hamburg und Humangenetik. Die Abnahme der mütterlichen β -hCG und PAPP-A-Werte erfolgte ebenfalls im Pränatalzentrum, die Analyse im angeschlossenen Labor mittels des *Kryptor-Systems*. Das Untersuchungskollektiv besteht aus allen Einlingsschwangerschaften von Patientinnen, die innerhalb des Jahres 2002 (01.01.2002 - 31.12.2002) im Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik eine NT-Messung haben vornehmen lassen. Insgesamt handelt es sich um 900 Fälle (Feten). Von diesen Einlingen wurden 840 hinsichtlich der neonatalen Daten erfasst (93,3 %). Alle Daten wurden in dem Softwareprogramm *Viewpoint* Version 3.31 (siehe Kap. 2.3.4) erfasst und anschließend in *Microsoft Office Excel 2003* transportiert. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mittels des Excel-Programms. Als positives Testergebnis wurde ein adjustiertes sonographisches Risiko (sowohl für die Trisomie 21, als auch für die Trisomien 18 bzw. 13) von $\geq 1:100$ bezeichnet, als entsprechend negatives Testergebnis galt ein errechneter Risikowert von $> 1:100$. Bei einem errechneten Risiko von $\geq 1:300$ für eine Trisomie 21, 13 und 18 wurde mit der Schwangeren eine invasive Diagnostik (CVS bzw. AC) diskutiert und ab einem Risiko von $\geq 1:100$ die invasive Diagnostik empfohlen.

Folgende Meßparameter wurden untersucht: die Sensitivität, die Spezifität, die Falsch-Positiv-Rate (FPR), die Falsch-Negativ-Rate (FNR), der positive Vorhersagewert (positive predictive value = PPV) sowie der falsch negative Vorhersagewert (= negative predictive value = NPV). Diese jeweils für die Trisomie 21 sowie die Trisomien 18 bzw. 13 .

Ergebnisse

Die **Sensitivität** der NT-Messung hinsichtlich einer Trisomie 21 liegt bei einem cut-off von 1:100 bei 35,7 % (Hintergrundrisiko) bzw. 85,7 % (sonographisch adjustiertes Risiko). Bei einem cut-off von 1:300 bleibt die Sensitivität für Hintergrundrisiko sowie nach Sonographie mit 85,7 % gleich.

Die **Spezifität** erhöht sich nach Sonographie bei einem cut-off von 1:100 von 89,2 % (Hintergrundrisiko) auf 92,3 % bzw bei einem cut-off von 1:300 von 52,4 % auf 89,0 %.

Die **FPR** wurde durch die NT-Messung bei einem cut-off von 1:100 von 10,8 % auf 6,8 % und bei einem cut-off von 1:300 von 47,6 % auf 11,0 % gesenkt.

Die **FNR** wurde bei einem cut-off von 1:100 ebenfalls gesenkt (von 64,3 % auf 14,3 %), bei einem cut-off von 1:300 blieb sie mit 14,3% sowohl bei alleiniger Altersindikation als auch nach NT-Messung gleich.

Der **PPV** liegt bei einem cut-off von 1:100 nach NT-Messung bei 17,6 % (gegenüber 5,3 % bei alleinigem Hintergrundrisiko) bzw. bei einem cut-off von 1:100 nach dem Ultraschall bei 11,6 % (gegenüber 2,9%).

Für das alleinige Hintergrundrisiko wurde ein **NPV** von 98,8 % (cut-off 1:100) bzw. 99,5 % (cut-off 1:300) berechnet. Für das sonographisch adjustierte Risiko ergab sich bei beiden cut-offs ein NPV von 99,7 %.

Folgende statistischen Parameter wurden für die Trisomien 13 und 18 errechnet. Die **Sensitivität** lag vor der NT-Messung bei 10 % (cut-off 1:100) bzw. 60 % (cut-off 1:300), danach bei jeweils 60 %.

Für die **Spezifität** ergab sich bei alleinigem Hintergrundrisiko ein Wert von 96,3 % (cut-off 1:100) sowie 77,5 % (cut-off 1:300), nach NT-Messung lag die Spezifität bei 93,6 % (cut-off 1:100) bzw. 91,2 % (cut-off 1:300).

Die NT-Messung erhöhte die **FPR** bei einem cut-off von 1:100 von 3,7 % (alleiniges Hintergrundrisiko) auf 6,4 %. Bei einem cut-off von 1:300 verringerte sich die FPR von 22,5 % auf 8,8 % nach Ultraschall.

Die **FNR** liegt bei alleinigem Hintergrundrisiko bei 90 % (cut-off 1:100) bzw. 40 % (cut-off 1:300). Nach der Sonographie lag die FNR bei beiden cut-offs bei 40 %.

Der **PPV** ergab 3,1 % (bei beiden cut-offs) bei alleinigem Hintergrundrisiko, nach Sonographie lag der PPV bei jeweils 10,2 % (cut-off 1:100) sowie 7,6 % (cut-off 1:300)

Der **NPV** liegt bei 98,9 % (cut-off 1:100) bzw. 99,4 % (cut-off 1:300) sowie nach NT-Messung bei jeweils 99,5 %.

Schlussfolgerungen

Unsere Daten belegen in mehrerer Hinsicht, dass eine NT-Messung im 1. Trimester einer alleinigen Altersrisikokalkulation hinsichtlich der Detektionsrate für eine Trisomie 21 klar vorzuziehen ist. Das beruht darauf, dass die Sensitivität für die Trisomie 21 nach Ultraschalluntersuchung insbesondere bei einem cut-off von 1:100 deutlich höher ist (von 35,7 % auf 85,7%), bei gleichzeitiger Verbesserung der Spezifität auf von 89,2 % auf 92,3%.

Die FPR für die Trisomie 21 konnte durch die Sonographie deutlich gesenkt werden (von 10,8 % auf 6,8 % beim cut-off von 1:100 bzw. von 47,6 % auf nur 11,0 % beim cut-off von 1:300).

Während die FNR für die Trisomie 21 bei einem cut-off von 1:300 mit 14,3 % gleich blieb, konnte sie beim cut-off von 1:100 von 64,3 % auf 14,3 % gesenkt werden

Der jeweils hohe NPV (99,7 %) belegt, dass durch die Einführung der NT-Messung die Validität des Screening-Tests vor einer invasiven Diagnostik deutlich verbessert und damit die Anzahl von unnötigen Punktionen verringert werden konnte.

Die deutlich besten Messparameter ergeben sich in dieser Studie für die Trisomie 21 nach dem sonographisch adjustiertem Risiko bei dem cut-off von 1:100. Während die Sensitivität (85,7 %), die FNR (14,3 %) und der NPV (99,7 %) gleich dem des cut-offs bei

1:300 ist, ist die Spezifität etwas höher (93,2 % gegenüber 89,0 %) und die FPR deutlich niedriger (6,8 % gegenüber 11,0 %).

Die Einführung der NT-Messung hat auch hinsichtlich der Trisomien 13 und 18 sowie des Turner-Syndroms Vorteile erbracht. Auch hier ergeben sich die besten Messparameter nach Sonographie beim cut-off von 1:100. Während bei beiden cut-offs die Sensitivität bei nur 60 % und dementsprechend die FNR bei 40 % sowie der NPV mit jeweils 99,5 % sehr hoch liegt, variieren Spezifität, FPR und PPV etwas voneinander. Beim cut-off von 1:100 ist die Spezifität mit 93,6 % gegenüber 91,2 % (cut-off 1:300) etwas höher, die FPR reduziert sich von 8,8 % auf 6,4 % (cut-off 1:300) und der PPV ist mit 10,2 % höher als 7,6 % (cut-off 1:300).

Fraglich bleibt bezüglich der Risikokalkulation für die Trisomien 13 und 18, ob eine gemeinsame Risikokalkulation sinnvoll ist. Angesichts der unterschiedlichen Prävalenzen kann ein gemeinsamer Algorithmus nur ungenau bleiben. Laut FMF London wurde dieser aufgrund der biochemischen Parameter erstellt: β -hCG und PAPP-A verhalten sich bei Schwangerschaften mit Trisomie 13 und Trisomie 18 Feten gleich, beide Werte sind i. d. R. erniedrigt. Der Unterschied bei den beiden Trisomien aber ist, dass die Prävalenzen und die Herzfrequenz stark voneinander differieren. Diese Unterschiede waren im Jahre 2002 noch nicht Bestandteil der FMF-Risikokalkulation, sind inzwischen aber eingearbeitet worden.

Davon abgesehen ist es fraglich, ob eine isolierte Risikokalkulation von Trisomie 13 und 18 gegenüber der Trisomie 21 überhaupt sinnvoll ist.

Für eine Kalkulation, die ausschließlich auf dem Hintergrundrisiko sowie der gemessenen NT basiert, scheint eine gesonderte Kalkulation unseren Werten nach zu urteilen nicht notwendig. Für die Trisomien 13 und 18 sind Mittelliniendefekte, Herzfehler, die frühe Wachstumsretardierung etc. höherwertige Symptome der Erkrankungen als eine erhöhte NT.

Auch bei den Feten mit erhöhter NT und normalem Karyotyp ist die Ultraschalluntersuchung im Sinne einer strukturellen Fehlbildungsdiagnostik von erheblicher Bedeutung. So erhöht sich der Anteil fetaler Anomalien und genetischer Syndrome in Abhängigkeit von der NT-Dicke: Während dieser Anteil bei einer NT von der 95. Perzentile bis 3,4 mm bei 2,4 % liegt, erhöht er sich bei einer NT von $\geq 6,5$ mm auf

35,6 %. [Souka 1998; Nicolaides 1999] In unserem Kollektiv waren fünf der acht großen Fehlbildungen, die im ersten Trimenon nachweisbar sind, detektiert worden (62,5 %).

Unsere Ergebnisse sind mit denen der Literatur nur bedingt vergleichbar, da in den wenigsten publizierten Studien ein gleicher Risiko-cut-off verwendet wurde. Die Bewertung unserer Daten fällt gegenüber den vergleichbaren Studien positiv aus, die statistischen Parameter variieren kaum voneinander. Die Sensitivität liegt (wie bei anderen FMF-geprüften Zentren) gegenüber nicht-geschulten Untersuchern jedoch fast doppelt so hoch. Dies unterstreicht die Notwendigkeit des speziellen Trainings sowie regelmässiger Audits.

Ein weiterer, vor allem für die Patientinnen sehr wichtiger Punkt des frühen Screenings ist die Möglichkeit einer Abortcurettage vor der beendeten 14. SSW. Dieser ist weniger belastend, sowohl körperlich als auch psychisch, als der Spätabbruch nach der 15. SSW. Dieser erfolgt durch Geburtseinleitung mittels Prostaglandinen und einer Nachcurettage nach Ausstoßung des Feten. Die Geburtseinleitung kann in einigen Fällen mehrere Tage dauern und ist sowohl für die betroffenen Patientinnen als auch für das medizinische Team eine große Belastung. Bei sonographischen oder anamnestischen Auffälligkeiten sollte immer möglichst eine notwendige invasive Diagnostik mittels CVS angeboten werden, um die Frühzeitigkeit der unter Umständen notwendigen Maßnahmen zu ermöglichen.

Im Jahre 2002 wurde aus unterschiedlichsten Gründen lediglich bei 594 der 840 erfaßten Einlinge eine biochemische Serumparameter-Bestimmung durchgeführt (70,7 %). Die anderen Patientinnen verzichteten aus unterschiedlichen Gründen auf die Serumbiochemie (schlechte Erfahrung aus vorangegangenen Schwangerschaften, Kostengründe etc.). Eine gesonderte statistische Auswertung der Risikokalkulation nach Sonographie und Biochemie hat für dieses Jahr deshalb nicht stattgefunden. Der Literatur zufolge erhöht die Untersuchung der beiden biochemischen Parameter PAPP-A und freies β -hCG im ersten Trimenon die Genauigkeit der Risikokalkulation einer NT-Messung zusätzlich. Malone und Wald plädieren in ihren Studien sogar für eine weitere Variante des Trisomie 21 Screenings, nämlich den Integrated bzw. Sequential Test. Eine nächste Studie des Pränatalzentrums Hamburg hinsichtlich dieser Tests wäre wünschenswert.

7 Abkürzungsverzeichnis

AC	= Amniozentese
Adj GesR	= adjustiertes Gesamtrisiko
AFP	= Alpha-Fetoprotein
AV- Kanal	= Atrio-ventrikulärer Septumdefekt (AVSD)
BCR	= adjustiertes biochemisches Risiko
β-hCG	= beta-human chorionic gonadotropin
Chromos	= Chromosomensatz
CVS	= (engl. :) chorion villus sampling = Chorionzottenbiopsie
DNA	= (engl. :) Desoxyribonucleic Acid = Desoxyribonukleinsäure
EUROCAT	= European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
FMF	= Fetal Medicine Foundation
FISH	= Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNR	= Falsch-Negativ-Rate
FPR	= Falsch-Positiv-Rate
Gest	= Gestationsalter in Wochen + Tagen
HR	= Hintergrundrisiko
ICSI	= (engl. :) Intracytoplasmic Sperm Injection
IVF	= In-Vitro-Fertilisation
Managem	= Management
MoM	= (engl. :) Multiple of Median
MW	= Mittelwert
NPV	= (engl. :) negative predictive value
NT	= Nackentransparenz
PAPP-A	= (engl. :) pregnancy associated placental protein-A
PatNr	= Patientinnennummer
PCR	= Polymerase-Ketten-Reaktion
PPV	= (engl. :) positive predictive value
SR	= adjustiertes sonographisches Risiko
SSW	= Schwangerschaftswoche
TRACE	= Time-resolved Amplified Cryptate Emission
Tr21	= Trisomie 21

Literaturverzeichnis

Adler, G / Kunze, J / Pongratz, D / Schinzel, a / Spranger, J (1996): *Die klinischen Syndrome. Band 1: Krankheitsbilder*. München, Wien, Baltimore

Alfirevic, Zarko (2007): *Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis*. Cochrane Database Syst Review: Jul 18; (3): CD000077

Atzei, A / Gajewska, K / Huggon, IC / Allan, L /U Nicolaidis, KH (2005): *Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype*. Ultrasound Obstet Gynecol; 26: 154-157

Audibert, F / Dommergues, M / Benattar, C / Taieb, J / Thalabard, JC / Frydman, R (2001): *Screening for Down syndrome using first-trimester ultrasound and second-trimester maternal serum markers in a low-risk population: a prospective longitudinal study*. Ultrasound Obstet Gynecol; 18: 26-31

Avgidou, K / Papageorghiou, A / Bindra, R / Spencer, K / Nicolaidis, KH (2005): *Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30.564 pregnancies*. Am J Obstet Gynecol; 192: 176-1767

Bahado-Singh, RO / Wapner, R / Thom, E / Zachary, J / Platt, L / Mahoney, MJ et al. (2005): *Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects*. Am J Obstet Gynecol; 192: 1357-1361

Barisic, I / Clementi, M / Häusler, M / Gjergja, R / Kern, J / Stoll, C and the EUROSCAN Study Group (2001): *Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries*. Ultrasound Obstet Gynecol; 18: 309-316

Becker, R / Fuhrmann, W / Holzgreve W / Sperling, K (1995): *Pränatale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart

Behrens O / Steiner C / Bohmer S /; Mühlhaus K (1999): *Effektivität des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft* Zentralbl Gynäkol; 121 (5): 228-232

Bekker, MN / Haak, MC / Rekoert-Hollander, M / Twisk, J / Van Vugt, JMG (2005): *Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol; 25: 239-245

Benacerraf, BR / Barss, VA / Laboda, LA (1985): *A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome*. Am J Obstet Gynecol; 151: 1078-1079

Bianchi, DW / Simpson, JL / Jackson, LG et al. (2002): *Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data*. Prenat Diagn; 22: 609-615

Bilardo, CM / Müller, MA / Pajkrt, E / Clur, SA / Van Zalen, MM / Bijlsma, EK (2007): *Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for a parental reassurance*. Ultrasound Obstet Gynecol; 30: 11-18

- Bindra, R / Heath, V / Liao, A / Spencer, K / Nicolaides, KH (2002): *One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20: 219-225
- Bogart, MH / Pandian, MR / Jones, OW (1987): *Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities*. *Prenat Diagn*; 7: 623-630
- Borenstein, M / Persico, N / Kagan, KO / Gazzoni, A / Nicolaides, KH (2008): *Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 32: 5-11
- Boyd, PA / DeVigan, C / Khoshnood, B / Loane, M / Garne, E / Dolk, H and the EUROCAT working group (2008): *Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome*. *Br J Obstet Gynaecol*; 115 (6): 689-696
- Brantberg, A / Blaas, HGK / Haugen, SE / Eik-Nes, SH (2005): *Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 527-537
- Braithwaite, J / Kadir, R / Pepera, T (1996): *Nuchal translucency measurement: training of potential examiners*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 8: 192-195
- Brambati, B / Macintosh, MCM / Teisner, B / Maguiness, D / Bonacchi, I / Tului, L / Chard, T / Grudzinskas, JG (1993): *Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype*. *Br J Obstet Gynaecol*; vol. 100: 324-326
- Braun, Annegret (2006): *Der Wunsch nach dem perfekten Kind*. *Deutsches Ärzteblatt*; 40: C2184-C2186
- Bronshtein M / Rottem, S / Yoffe, N / Blumenfels, Z (1989): *First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: diverse prognosis of septated from the nonseptated lesion*. *Am J Obstet Gynecol*; 161: 78-82
- Bronshtein M / Lewit N / Sujov P / Makhoul I / Blazer S (1995): *Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: timing of visceral herniation and outcome*. *Prenat Diagn*; 15: 695-698
- Brizot, ML / Carvalho, MHB / Liao, AW / Reis, NSV / Armbruster-Moraes, E (2001): *First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 18: 652-655
- Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (1986): *Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien)*. *Neufassung vom 10. Dezember 1985*. *Deutsches Ärzteblatt*; 11: 713-724

- Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (1995): *Änderung der Mutterschafts-Richtlinien*. Deutsches Ärzteblatt; 5: B-233-B235
- Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (1996): *Änderung der Mutterschafts-Richtlinien*. Deutsches Ärzteblatt; 20: A-1363-A-1364
- Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen (2003): *Änderung der Mutterschafts-Richtlinien*. Deutsches Ärzteblatt; 31-32: A-2103
- Calzolari, E / Bianchi, F / Dolk, H / Milan, M and EUROCAT Working Group (1995): *Omphalocele and Gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990*. AM J Med Genetics; 58: 187-194
- Carvalho, MHB / Brizot, ML / Lopes, LM / Chiba, CH / Miyadahira, S / Zugaib, M (2002): *Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan*. Prenat Diagn; 22: 1-4
- Carvalho, JS (2005): *Opinion. The fetal heart or the lymphatic system or...? The quest for the etiology of increased nuchal translucency*. Ultrasound Obstet Gynecol; 25: 215-220
- Carroll, JC / Brown, JB / Reid, AJ / Pugh, P (2000): *Women's experience of maternal serum screening*. Can Fam Physician; 46: 614-620
- Chasen, ST / Sharma, G / Kalish, RB / Chervenak, FA (2003): *First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population*. Ultrasound Obstet Gynecol; 22: 149-151
- Chen, M / Lee, CP / tang, RYK / Chan, BCP / wong, SF / Tse, LHY / Tang, MHY (2008): *Comparison of nuchal and detailed morphology ultrasound examinations in early pregnancy for fetal structural abnormality screening: a randomized controlled trial*. Ultrasound Obstet Gynecol; 31: 136-146
- Chervenak, FA / Isaacson, G / Blakemore, KJ / Breg, WR / Hobbins, JC / Berkowitz, RL / Tortora, M / Mayden, K / Mahoney, JM (1983): *Fetal cystic hygroma, cause and natural history*. N Engl J Med; 309: 822-825
- Chitty LS (1995): *Ultrasound screening for fetal abnormalities*. Prenat Diagn; 15 (13): 1241-57
- Chudleigh, T / Thilaganathan, B (2007): *Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe*. München
- Cicero, S / Rembouskos, G / Vandecruys, H / Hogg, M / Nicolaidis, KH (2004): *Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan*. Ultrasound Obstet Gynecol; 23: 218-223
- Comas, C / Torrents, M / Muñoz, A / Antolín, E / Figueras, F / Echevarría, M (2002): *Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: should we use any other marker?* Obstet Gynecol; 100: 648-654

- Cornel MC / Breed AS / Beekhuis JR; te Meerman GJ / te Meerman, GJ / ten Kate, LP (1993): *Down syndrome: effects of demographic factors and prenatal diagnosis on the future livebirth prevalence*. Hum Genet; 92 (2): 163-168
- Crombach, G / von Eckardstein, S / Reihls, T / Röhrborn, G (1995): *Stellenwert der invasiven Pränataldiagnostik im ersten Trimenon im Vergleich zur Standardamniozentese*. Der Gynäkologe; 28: 302-314
- Crombach, G / Tutschek, B (2004): *Veränderte Anforderungen an die Beratung zur pränatalen Diagnostik von fetalen Chromosomenanomalien*. Der Gynäkologe; 37: 257-274
- Crossley, JA / Aitken, DA / Cameron, AD / McBride, E / Connor, JM (2002): *Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: A Scottish multicenter study*. Br J Obstet Gynecol; 109: 667-676
- Cuckle, HS / Wald, NJ / Thompson, SG (1987): *Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level*. Br J Obstet Gynecol; 94: 387-402
- Cullen, MT / Gabrielli, S / Green, JJ / Rizzo, N / Mahoney, MJ / Salafia, C / Bovcelli, L / Hobbins, JC (1990): *Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester*. Prenat Diagn; 10: 643-651
- Daskalakis, G / Souka, AP / Kavalakis, I / Haritos, T / Basayiannis, C / Antsaklis, P / Antsaklis, A (2006): *Short rib polydactily syndrome*. Fetal Diagn Ther; 21 (5): 401-403
- De Biasio, P / Siccardi, M / Volpe, G / Famularo, L / Santi, F / Canini, S (1999): *First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free β -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy – the combined test*. Prenat Diagn; 19: 360-363
- De Graaf, IM / Tijmstra, T / Bleker, OP / Van Lith, JMM (2002): *Women's preference in Down's syndrome screening*. Prenat Diagn; 22: 624-629
- Deprest, J / Gratacos, E / Nicolaides, KH and the FETO Task Group (2004): *Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results*. Ultrasound Obstet Gynecol; 24: 121-124
- Deprest, J / Jani, J / Gratacos, E and the FETO Task Group (2005): *Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia*. Semin perinatol 29: 94-103
- Deprest, J / Jani, J / Cannie, M / Debeer, A / Vandeveld, M / Gratacos, E / Done, E / Gratacos, E / Nicolaides, KH (2006): *Prenatal intervention for isolated congenital diaphragmatic hernia*. Obstetrics and Gynecology; 18: 355-367
- Donald, Ian / MacVicar, J. / Brown, T. G. (1958): *Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound*. Lancet 1: 1188-1194
- Down, JLH (1866): *Betrachtungen zu einer rassenspezifischen Klassifikation Geistesschwacher*. Abgedruckt in: Heilpädagogische Werkblätter, 6, 1966, S. 274-279. Erstmals publiziert in: Clinical Lectures and Reports, London Hospital, 1866, 3: 259-262

Dudenhausen, JW (1992): *Das Down-Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen*. Frankfurt am Main

Dugoff L / Hobbins JC / Malone FD / Flint Porter T / Luthy D et.al. (2004): *First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial)*. Am J Obstet Gynecol; 191: 1446-1451

Economides, DL / Whitlow, BJ / Kadir, R / Lazanakis, M / Verdin, SM (1998a): *First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population*. Br J Obstet Gynecol; 105: 58-62

Economides, DL / Braithwaite, JM (1998b): *First trimester ultrasonographic diagnosis of fetals structural abnormalities in a low risk population*. Br J Obstet; 105: 53-57

Edwards, JH / Harnden, DG / Cameron, AH / Crosse, VM / Wolff, OH (1960): *A new trisomic syndrome*. Lancet I: 787-789

Eiben, B / Hammans, W / Goepel, R / Epplen, JT (1998): *Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an unkultivierten Amnionzellen*. Deutsches Ärzteblatt; 95: A-1304-1306 (Heft 21)

Eiben, B (2002): *Consensus Report: On perinatal risk precision in the first trimester of pregnancy in relation to nuchal translucency and the biochemical analysis of maternal serum*. Clin Lab; 48: 421-423

Eiben, B / Thode, C / Merz, E (2007): *Zweifel an der Praxistauglichkeit des integrierten Screenings*. Frauenarzt, 48, 322-324

Ekelund, CK / Jørgensen, FS / Petersen, OB / Sundberg, K / Tabor, A (2008): *Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study*. BMJ; 337: a2547

Faiola, S / Tsoi, E / Huggon, IC / Allan, LD / Nicolaidis, KH (2005): *Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week-scan*. Ultrasound Obstet Gynecol; 26: 22-27

Ferguson-Smith, MA / Yates, JRW (1984): *Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52.965 amniocenteses*. Prenat Diagn; 4 (special issue): 5-44

Firth, HV / Boyd, PA / Chamberlain, P / MacKenzie, IZ / Lindenbaum, RH / Huson, SM (1991a): *Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation*. Lancet; 337: 762-763

Firth, HV / Boyd, PA / Chamberlain, P / MacKenzie, IZ / Lindenbaum, RH / Huson, SM (1991b): *Limb abnormalities and chorion villus sampling*. Lancet; 338: 51

- Fisch, H / Hyun, G / Golden, R / Hensle, TW / Olsson, CA / Liberson, GL (2003): *The influence of paternal age on Down syndrome*. J Urol; 169: 2275-2278
- Ford, CE / Jones, KW / Polani, PE / Almeida, JC / Briggs, JH (1959): *A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)*. Lancet I: 711-713
- Fratelli, N / Papageorghiou, AT / Bhide, A / Sharma, A / Okoye, B / Thilaganathan, B (2007): *Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects*. Ultrasound Obstet Gynecol; 30: 266-270
- Gasiorek-Wiens, A / Tercanli, S / Kozlowski, P / Kossakiewicz, A / Minderer, S / Meyberg, H / Kamin, G / Germer, U / Bielicke, M / Hackelée, BJ et al. (2001): *Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland*. Ultrasound Obstet Gynecol; 18: 645-648
- Gilbert, WM / Nicolaidis, KH (1987): *Fetal omphalocele: associated malformations and chromosomal defects*. Obstet Gynecol; 70: 633-635
- Göcke, H / Schwanitz, G / Muradow, I / Zerres, K (1985): *Pathomorphologie und Genetik in der Frühschwangerschaft*. Der Pathologe; 6: 245-259
- Grimes, PA / Cates, W (1979): *Complications from legally induced abortion: a review*. Obstet Gynecol Surv; 34: 177-191
- Gyselaers, WJA / Vereecken, AJ / van Herck, EJH / Straetmanns, DPL / de Jonge, ETM / Ombelet, WUAM / Nijhuis, JG (2005): *Population screening for fetal trisomy 21: easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol*. Prenat Diagn; 25: 984-990
- Hafner, E / Schuchter, K / Liebhart, E / Philipp, K (1998): *Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women*. Prenat Diagn; 18: 29-34
- Hafner, E / Schuller, T / Metztenbauer, M / Schuchter, K / Philipp, K (2003): *Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low risk population*. Prenat Diagn; 23: 985-989
- Halliday J; Lumley J; Bankier A (1994): *Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on ultrasound before 20 weeks' gestational age*. Prenat Diagn 14 (8): 689-97
- Harrison, MR / Keller, RL / Hawgood, SB / Kitterman, JA / Sandberg, PL / Farmer, DL / Lee, H / Filly, RA / Farrell, JA / Albanese, CT (2003): *A randomized trial of Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion for Severe Fetal Diaphragmatic Hernia*. N Engl J Med; 349: 1916-1924
- Has, R / Kalelioglu, I / Ermis, H / Ibrahimoglu, L / Yuksel, A / Yildirim, A / Basaran, S (2006): *Screening for fetal chromosomal abnormalities with nuchal translucency measurement in the first trimester*. Fetal Diagn Ther; 21: 355-359

- Hecher, K / Snijders, R / Nicolaides, KH (1993): *Screening for fetal chromosomal abnormalities by maternal serum biochemistry and ultrasound examination of fetal morphology*. *Curr Opin Gynecol*; 5(2): 170-178
- Hecht, C / Hook, EB (1994): *The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening*. *Prenat Diagn*; 14: 729-738
- Heider, AL / Strauss, RA / Kuller, JA (2004): *Omphalocele: Clinical outcomes in cases with normal karyotypes*. *Am J Obst Gynecol*; 190: 135-141
- Hernádi, L / Töröcsik, M (1997): *Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population*. *Prenatal Diagn* 1997; 17: 753-759
- Hiippala, A / Eronen, M / Taipale, P / Salonen, R / Hiilesmaa, V (2001): *Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 18: 18-22
- Hoffmann, JIE (1995): *Incidence of congenital heart disease*. *Pediatric Cardiol* 1995; 16: 103-113
- Holzgreve, W (1992): *Vorgeburtliche Diagnostik durch Amniozentese und Chorionzottenbiopsie*. S. 35-47. IN: Dudenhausen, JW: *Down-Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen*. Frankfurt am Main 1992
- Holzgreve, W / Gänshirt-Ahlert D / Miny, P (1995): *Invasive und nicht-invasive Pränataldiagnostik und Therapie in utero*. IN: Becker, R / Fuhrmann, W / Holzgreve W / Sperling, K (1995): *Pränatale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart; S. 87-122
- Hook, Eb / cross, PK / Regal, RR (1984): *The frequency of 47,+21, 47,+18, 47,+13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56.094 fetuses studies prenatally and comparisons with data on livebirths*. *Hum Genet*; 68: 211-220
- Hutzler, D. (1996): *Mitteilungen der kassenärztlichen Bundesvereinigung. Überarbeitete Neuauflage des Mutterpasses 1996*. *Deutsches Ärzteblatt* 93, Heft 30: A-1980-1982)
- Hyett, J / Moscoso, G / Papapanagiotou, G / Perdu, M / Nicolaides, KH (1996): *Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 7: 245-250
- Hyett, JA / Perdu, M / Sharland, GK / Snijders, RJM / Nicolaides, KH (1999): *Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study*. *BMJ*; 318: 81-85
- Jacobs, PA / Beikie, AG / Court Brown, WM / Strong, JA (1959): *The somatic chromosomes in mongolism*. *Lancet*; 1: 710

- Jani, J / Keller, RL / Benachi, A / Nicolaides, KH / Favre, R / Gratacos, E / Laudy, J / Eisenberg, V / Eggink, A / Vaast, P / Deprest, J (2006): *Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia*. Ultrasound Obstet Gynecol; 27: 18-22
- Kagan, KO / Cicero, S / Staboulidou, I / Wright, D / Nicolaides, KH (2009a): *Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol; 33: 259-264
- Kagan, KO / Valencia, C / Livanos, P / Wright, D / Nicolaides, KH (2009b): *Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol; 33: 18-22
- Knippel, AJ / Kozlowski, P / Stressig, R (2007): *Aktuelle Entwicklungen im vorgeburtlichen Screening auf chromosomale Störungen*. J Lab Med; 31 (4): 161-164
- König, Karl (1980): *Der Mongolismus. Erscheinungsbild und Herkunft*. Stuttgart, Hippokrates Verlag
- Kornman, IH / Morssink, LP / Beekhuis, JR / de Wolf, BTHM / Heringa, MP / Mantingh, A (1996): *Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice*. Prenat Diagn; 16: 797-805
- Kornman, LH / Wortelboer, MJM / Beekhuis, JR / Morssink, LP / Mantigh, A: *Women's opinions and the implications of first- versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome*. (1997) Prenat Diagn; 17: 1011-1018
- Kozlowski, P / Knippel, AJ / Stressig, R (2007): *Comparing first trimester screening performance: routine care gynaecologists' practices vs. Prenatal centre*. Ultraschall in Med; 28:291-295
- Krantz DA / Hallahan TW / Orlandi F / Buchanan P / LarsenJW / Macri JN (2000): *First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency*. Onstet Gynecol; 96: 207-213
- Lam, YH / Lee, CP / Sin, SY / Tang, R et al. (2002): *Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome*. Prenat Diagn; 22: 730-735
- Lebek, H / Rodeck, C / Kalache, K / Kalache, KD (2007): *Down-Screening – NT-Messung und neue Methoden der Risikoabschätzung (Integrated- und Sequential-Test)*. CME Praktische Fortbildung. Gynäkologie, Geburtshilfe und gynäkologische Endokrinologie; 2: 26-33
- Lejeune, J / Gautier, M / Turpin, R: *Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*. C R Acad Sci 1959; 248: 1721-1722
- Leon, IG (1995): *Pregnancy termination due to fetal anomaly: clinical considerations*. Infant Ment Health J; 16: 112-126

- Leung, TY / Chan, LW / Leung, TN / Fung, TY / Sahota, DS / Spencer, K / Lau, TK (2007): *First-trimester-combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population*. *Obstet Gynecol*; 29(1): 14-17
- Lin, TM / Halbert SP / Kiefer, D / Spellacy, W / Gall, S (1974): *Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins*. *Am J Obstet Gynecol*, January 15, 223-236
- Lynch, L / Berkowitz, GS / Chitkara, U / Wilkins, IA / Mehalek, KE / Berkowitz, RL (1989): *Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible?* *Obstet Gynecol*; 73: 267-270
- Makrydimas, G / Souka, A / Skentou, H / Lolis, D / Nicolaides, K (2001): *Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester*. *Am J Med Gen*; 98: 117-120
- Makrydimas, G / Sotiriadis, A / Huggon, IC / Simpson, J / Sharland, G / Carvalho, JS / Daubeney, PE / Ioannidis, JPA (2005): *Nuchal translucency and fetal cardiac defects: A pooled analysis of major fetal echocardiography centers*. *Am J Obstet Gynecol*; 192: 89-95
- Malone, FD / D'Alton, ME (2003): *First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome*. *Obstet Gynecol*; 102: 1066-1079
- Malone, FD / Canick, JA / Ball, RH / Nyberg, DA / Comstock, CH / Bukowski, R / Berkowitz, RL / Gross, SJ / Dugoff, L (2005): *First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome*. *New Engl J Med*; 353: 2001-2011
- Materna- Kiryluk, A / Wisniewska, K / Badura-Stronka, M / Meijnartowicz, J / Wieckowska, B / Balcar-Boron, A et al. (2008): *Parental age as a risk factor for isolated congenital malformations in a polish population*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*; 23: 29-40
- Mavrides, E / Cobian-Sanchez, F / Tekay, A / Moscoso, G / Campbell, S / Thilaganathan, B / Carvalho, JS (2001): *Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 17: 106-110
- McAuliffe, FM / Hornberger, LK / Winsor, S / Chitayat, D / Chong, K / Johnson, JA (2004): *Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study*. *Am J Obstet Gyn*; 191: 1486-1490
- Merkatz, IR / Nitowsky, HM / Macris, JN / Johnson, WE (1984): *An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities*. *AM J Obstet Gynecol*; 148: 886-894
- Merz, Eberhard (Hrsg., 2002): *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Band II, Stuttgart
- Michailidis, GD / Economides, DL (2001a): *Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 17: 102-105

- Michailidis, GD / Spencer, K / Economides, DL (2001b): *The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's syndrome*. Br J Obstet Gynaecol; 108: 1047-1052
- Möller, Jens (2004): *Perinatologie*. Bremen
- Monni, G / Zoppi, MA / Ibba, RM / Floris, M (1997): *Results of measurement of nuchal translucency before and after training (Letter in reply to: Assessment of fetal nuchal translucency before and after training)*. Lancet; 350: 1631
- Monni, G / Ibba RM / Zoppi, MA (1998): *Antenatal screening for Down's syndrome*. Lancet; 352: 1631-1632
- Montenegro A / Matias A / Areias JC / Castedo S / Barros H (1997): *Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure*. Ultrasound Obstet Gynecol; 10: 265-268
- Morris, RK / Cnossen, JS / Langejans, M / Robson, SC / Kleijnen, J / ter Riet, G / Mo, BW / van der Post, JAM / Khan, KS (2008): *Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: Systematic review and meta-analysis*. BMC Pregnancy and Childbirth; 8: 33
- Mowatt G / Bower DJ / Brebner JA / Cairns JA / Grant AM / McKee, L (1997): *Systematic review of diffusion and evaluation of CVS, focusing on factors influencing timing*. IN: Ebd.: *When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies*. Health Technology Assessment; 1 (14): 49-62
- Müller, MA / Clur, SA / Timmermann, E / Bilardo, CM (2007): *Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies*. Prenat Diagn; 27: 164-169
- Mulvey, S / Wallace, EM (2000): *Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome*. BJOG, Oct; 107 (10): 1302-1305
- Murken, J (1987): *Pränatale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart
- Murken, J / Cleve, H (1996): *Humangenetik*. Stuttgart; Ferdinand Enke Verlag
- Neumann, H (1899): *Über den mongoloiden Typus der Idiotie*. Berliner Klin. Wschr. 30. 210. 1899
- Ngo, C / Viot, G / Aubry, MC / Tsatsaris, V / Grange, G / Cabrol, D / Pannier, E (2007): *First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness*. Ultrasound Obstet Gynecol; 30: 221-226
- Nicolaidis, KH / Azar, G / Byrne, D / Mansur, C / Marks, K (1992a): *Fetal nuchal ranslucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy*. Br Med J; 304: 867-869
- Nicolaidis, KH / Azar, GB / Snijders, RJM / Gosden, CM (1992b): *Fetal nuchal edema. Associated malformations and chromosomal defects*. Fetal Diagn Ther; 7: 123-131

- Nicolaides, KH / Snijders, RJM / Gosden, CM / Berry, C / Campbell, S (1992c): *Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities*. Lancet; 340: 704-707
- Nicolaides, KH / Snijders, RJM / Cheng, HH / Gosden, C (1992d): *Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities*. Fetal Diagn Ther; 7: 102-115
- Nicolaides, KH / Brizot, ML / Patel, F (1994a): *Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation*. Lancet; 344: 435-439
- Nicolaides, KH / Brizot, ML / Snijders, RJM (1994b): *Fetal nuchal translucency thickness: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy*. Br J Obstet Gynecol; 101: 782-786
- Nicolaides, KH / Sebire, NJ / Snijders, JM (1999): *The 11-14-week scan. The diagnosis of fetal abnormalities*. London, New York
- Nicolaides, KH / Heath, V / Cicero, S (2002): *Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks*. Prenat Diagn; 22: 308-315
- Nicolaides, KH / Spencer, K / Avigdou, K / Faiola, S / Falcon, O (2005): *Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening*. Ultrasound Obstet Gynecol; 25: 221-226
- Niemimaa, M / Suonpää, M / Perheentupa, A / Seppälä, M / Heinonen, S / Laitinen, P / Ruokonen, A / Rynänen, M (2001): *Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland*. Eur J Hum Genet; 9: 404-408
- Nyberg, DA / Resta, RG / Luthy, DA / Hickok, DE / Mahony, BS / Hirsch, JH (1990): *Prenatal sonographic findings of Down syndrome. Review of 94 cases*. Obstet Gynecol; 76: 370-377
- O'Callaghan, S / Giles, W / Raymond, S / McDougall, V / Morris, K / Boyd, J (2000): *First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom – the first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000; 40: 3: 292-295
- Oliver, TR / Feingold, E / Yu, K / Cheung, V / Tinker, S / Yadav-Shah, M / Masse, N / Sherman, SL (2008): *New Insights into Human Nondisjunction of Chromosome 21 in Oocytes*. PLoS Genet. March; 4(3): e1000033
- Ong, CYT / Liao, AW / Spencer, K / Munim, S / Nicolaides, KH (2000): *First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications*. Br J Obstet Gynaecol; 107: 1265-1270

- Pajkrt, E et al. (1998): *Screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement in a general obstetric population*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 12: 163-169
- Pandya, PP / Kondylis, A / Hilbert, L / Snijders, RJM / Nicolaides, KH (1995): *Chromosomal defects and outcome in 1025 fetuses with increased nuchal translucency*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 5: 15-19
- Patau, K / Smith, DW / Therman, E / Inhorn, SL (1960): *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. *Lancet I*: 790-793
- Quispe, J / Almandoz, A / de Michelena, M (1999): *Translucencia nuchal fetal un marcador de alteraciones cromosómicas en el primer trimestre*. *Ginecol Obstet*; 45: 183-186
- Reefhuis, J / Honein, MA (2004): *Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta 1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk?* *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*; 70(9): 572-579
- Rempen, A (1999): *Diagnostik fetaler Anomalien in der Frühschwangerschaft*. *Gynäkologe*; 32: 169-180
- Rempen, A (2006): *Fehlbildungsdiagnostik 1. Trimenon, NT-Messung*. In: Kainer, F (2006): *Facharzt Geburtsgmedizin*. München
- Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis (1993): *Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis*.
- Rissanen, A / Niemimaa, M / Suonpää / Ryyänen, M (2007): *First trimester Down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural anomalies – regional outcome results*. *Fetal Diagn Ther*; 22: 45-50
- Rotmensch S / Liberati M / Bronshtein M / Schoenfeld-Dimaio M / Shalev J / Ben-Rafael Z / Copel JA (1997): *Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome*. *Prenat Diagn*; 17 (11): 1001-1009
- Rozenberg, P / Malagrida, L / Cuckle, H / Durand-Zaleski, I / Nisand, I / Audibert, F / Benattar, C / Tribalat, S / Cartron, M / Lemarie, P et al. (2002): *Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12+0 – 14+0 weeks and maternal serum markers at 14+1 – 17+0 weeks: a prospective study*. *Human Reproduction*; Vol 17, No. 4: 1093-1098
- Sau, A / Langford, K / Auld, B / Maxwell, D (2001): *Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan*. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*; Vol. 21, No. 2, 145-148
- Schaefer, M / Laurichesse-Delmas, H / Ville, Y (1998): *The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 11: 271-273
- Scheier, M / Egle, D / Himmel, I / Ramoni, A / Viertl, S / Huter, O / Marth, C (2007): *Impact of nuchal cord on measurement of fetal nuchal translucency thickness*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 30: 197-200

- Schielen, PCJ / van Leeuwen-Spruijt, M / Belmouden, I / Elvers, LH / Jonker, M / Loeber, JG (2006): *Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice*. Prenat Diagn; 26: 711-718
- Schiøtt, KM / Christiansen, M / Petersen, OB / Sørensen, TL / Uldberg, N (2006): *The „consecutive combined test2 – using Double Test from weeks 8 + 0 and nuchal translucency scan, for first trimester screening for Down syndrome*. Prenat Diagn; 26: 1105-1109
- Schuchter, K / Hafner, E / Stangl, G / Metzenbauer, M / Höfinger, D / Philipp, K (2002): *The first trimester ‚combined test‘ for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies*. Prenat Diagn; 22: 211-215
- Schwärzler, P / Carvalho, JS / Senat, MV / Masroor, T / Campbell, S / Ville, Y (1999): *Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population*. Br J Obstet Gynecol; 106: 1029-1034
- Scott, F / Peters, H / Bonifacio, M / McLennan, A / Boogert, A / Kesby, G / Anderson, J (2004): *Prospective evaluation of a first trimester screening program for Down syndrome and other chromosomal abnormalities using maternal age, nuchal translucency and biochemistry in an Australian population*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology; 44: 205-209
- Sebire NJ / Snijders RJ / Davenport M / Greenough A / Nicolaides KH (1997): *Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia*. Obstet Gynecol; 90; 943-946
- Sekizawa, A / Purwosunu, Y / Matsuoka, R / Koide, K / Okazaki, S / Farina, A / Saito, H / Okai, T (2007): *Recent advances in non-invasive prenatal DNA diagnosis through analysis of maternal blood*. J Obstet Gynaecol Res. Vol. 33; No 6: 747-764
- Sheehan, PME / Hillary, IB (1983): *An unusual cluster of babies with Down's syndrome born to former pupils of an Irish boarding school*. BMJ; 287: 1428-1429
- Shuttleworth, GE: *Mongolian imbecility*. (1909) Br Med J; 2: 661-665
- Smidt-Jensen, S / Permin, M / Philip, J / Lundsteen, C / Zachary, JM / Fowler, SE / Gruning, K (1992): *Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling*. Lancet 1992; 340: 1237-1244
- Snijders, RJM / Holzgreve, W / Cuckle, H / Nicolaides, KH (1994): *Maternal age-specific risk for trisomies at 9-14 weeks gestation*. Prenat Diagn; 14: 543-552
- Snijders, RJM / Sebire, NJ / Nicolaides, KH (1995): *Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects*. Fetal Diagn Ther 1995; 10: 356-367
- Snijders, RJM / Sebire, N / Souka, A / Nicolaides, KH (1998): *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

- Snijders, RJM / Sundberg, K / Holzgreve, W / Henry, G / Nicolaides, KH (1999): *Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 13: 167-170
- Soergel, P / Pruggmayer, M / Schwerdtfeger, R / Mühlhaus, K / Scharf, A (2006): *Screening for trisomy 21 with maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a regional experience from Germany*. *Fetal Diagn Ther*; 21: 26-268
- Sonek, J / Borenstein, M / Dagklis, T / Persico, N / Nicolaides, KH (2007): *Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13+6 weeks*. *Am J Obstet Gynecol*; 196: 271e1-271e4
- Souka, AP / Snijders, RJM / Novakov, A / Soares, W / Nicolaides, KH (1998): *Defects and syndromes in chromosomal normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 11: 391-400
- Souka, AP / Krampfl, E / Bakalis, S / Heath, V / Nicolaides, KH (2001): *Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 18: 9-17
- Souka, AP / Kaisenberg, CS / Hyett, JA / Sonek, JD / Nicolaides, KH (2005): *Increased nuchal translucency with normal karyotype*. *Am J Obstet Gynecol*; 193: 1005-10021
- Souka AP / Pilalis AP / Kavalakis I / Antsaklis P / Papantoniou N / Mesogitis S / Antsaklis A (2006): *Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan*. *Am J Obstet Gynecol*; 194: 393-396
- Spencer, K / Souter, V / Tul, N / Snijders, R / Nicolaides, KH (1999): *A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A*. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 13: 231-237
- Spencer K / Spencer CE / Power M / Moakes A / Nicolaides KH (2000): *One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester*. *Br J Obstet Gynecol*; 107: 1271-1275
- Spencer, K / Nicolaides, KH (2002): *A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free β -HCG and PAPP-A*. *Prenat Diagn*; 22: 877-879
- Spencer, K / Bindra, Renu / Nicolaides, KH (2003): *Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free β -hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy*. *Prenat Diagn*; 23: 851-855
- Spencer, K / Bindra, R / Cacho, AM / Nicolaides, KH (2004): *The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy*. *Prenat Diagn*; 24: 169-173

- Spencer, K / Heath, V / El-Sheikhah, A / Ong, CYT / Nicolaides, KH (2005): *Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations*. Prenat Diagn; 25: 365-369
- Sperling, K / Wegner, RD (1995): *Ätiologie und Pathogenese chromosomal bedingter embryofetaler Fehlbildungen und Spontanaborte*. IN: Becker, R / Fuhrmann, W / Holzgreve W / Sperling, K (1995): *Pränatale Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: S. 45-86
- Statistisches Bundesamt (2004): *Die allgemeine Altersverteilung der Schwangeren mit lebendgeborenen Kindern im Jahre 2002*. Wiesbaden
- Sundberg, K (2003): *Early Amniocentesis*. IN: Timmermann, D / Deprest, J / Bourne, T (2003): *Ultrasound and endoscopic surgery in obstetrics and gynaecology*. London. S. 310-315
- Superti-Furga, A / Bonafé, L / Rimoin, DL (2001): *Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton*. Am J Med Genet; 106(4): 282-293
- Szabo, J / Gellen, J: *Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginal sonography in first trimester*. (1990) Lancet; 336: 1133
- Tabor, A / Philip, J / Madsen, M / Bang, J / Obel, EB / Norgaard-Pedersen, B (1986): *Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4.606 low-risk-women*. Lancet 1986; i: 1287-1293
- Taipale, P / Hiilesmaa, V / Salonen, R / Ylostalo, P (1997): *Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects*. N Engl J Med; 337: 1654-1658
- Tanski S / Rosengren SS / Benn PA (1999): *Predictive value of the triple screening test for the phenotype of Down syndrome*. Am J Med Genet; 85 (2): 123-126
- Tariverdian, G / Buselmaier, W (2004): *Humangentik*. Heidelberg
- Tercanli, S / Holzgreve, W / Batukan, C / Gerber, A / Ermis, H / Miny, P (2002): *Nackentransparenzscreening im 1. Trimenon: Ergebnisse einer prospektiven Studie bei 1980 Feten aus einem Zentrum in der Schweiz*. Ultraschall in Med; 23: 22-26
- The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trail (CEMAT) Group (1998): *Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis*. Lancet; 351: 242-247
- Theodoropoulos, P / Lolis, D / Papageorgiou, C / et al: *Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age*. (1998) Prenat Diagn; 18: 133-137
- Thilaganathan, B et al. (1999): *First trimester nuchal translucency: effective routine screening for Down's syndrome*. Br J Radiol; 72: 946-948

- Thorpe-Beeston, JG / Gosden, CM / Nicolaides, KH (1989): *Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. Associated malformations and chromosomal defects.* Fetal Ther 4: 21-28
- Toi, A / Simpson, GF / Filly, RA (1987): *Ultrasonically evident fetal nuchal skin thickening: is it specific for Down syndrome?* Am K Obstet Gynecol; 156: 150-153
- Turner, HH (1938): *A syndrome of infantilism: congenital webbed neck and cubitus valgus.* Endocrinology; 23: 566-574
- Ullrich, O (1930): *Über typische Krankheitsbilder multipler Entartungen.* Z Kinderheilkunde; 49: 271-276
- Vandecruys, H / Faiola, S / Auer, M / Sebire, N / Nicolaides, KH (2005): *Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness.* Ultrasound Obstet Gynecol; 25: 551-553
- Van de Geijn, EJ / van Vugt, JMG / Sollie, JE / van Geijn, HP (1991): *Ultrasonographic diagnosis and perinatal management of fetal abdominal wall defects.* Fetal Diagn Ther; 61: 2-10
- Van Zalen-Sprock, RM / van Vugt, JMG / van Geijn, HP (1997): *First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele.* Prenat Diagn; 17: 511-518
- Von Kaisenberg, CS / Brand-Saberi, B / Christ, B / Vallian, S / Farzaneh, F / Nicolaides, KH (1998a): *Collagen Type VI Gene Expression in the Skin of Trisomy 21 Fetuses.* Obstet. Gynecol.; 91: 319-323
- Von Kaisenberg CS / Krenn V / Ludwig M / Nicolaides KH / Brand-Saberi B (1998b): *Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in trisomy 16 mouse.* Anat Embryol; 105-124
- Von Kaisenberg, CS / Gasiorek-Wiens, A / Bielicki, M / Bahlmann, F / Meyberg, H / Kossakiewicz, A / Pruggmayer, M / Kamin, G / Fritzer, E / Harris, C / Arnold, N (2002): *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal biochemistry at 11-14 weeks: a german multicenter study.* The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine; 12: 89-94
- Wald, NJ / Cuckle, HS / Densem, JW / Nauchal, K / Royston, K / Chard, P / Haddow, JE / Knight, JP / Palomaki, GE / Canick, JA (1988): *Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy.* Br Med J; 297: 883-887
- Wald NJ / Watt HC / Norgaard-Pedersen B / Christiansen M (1999b): *SP1 in pregnancies with Down syndrome in the first trimester of pregnancy.* International Prenatal Screening Research Group. Prenat Diagn; 19 (6): 517 20
- Wald, NJ / Rodeck, C / Hackshaw, AK / Walters, J / Chitty, L / Mackinson, AM (2003): *First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS).* Journal of Medical Screening, Volume 10, No 2: 56-104

- Wald, NJ / Rodeck, C / Hackshaw, AK / Rudnick, A (2004): *SURUSS in perspective*. Br J Obstet Gynecol; 111: 521-531
- Wapner, R / Thom, E / Simpson, JL / Pergament, E / Silver, R / Filkins, R / Platt, L / Mahoney, M / Johnson, A / Hogge, WA / Wilson, D et al. (2003): *First-trimester screening for trisomies 21 and 18*. N Engl J Med; 349: 1405-1413
- Wayda, K / Keresztu'ri, A / Orvos, H / Horva'th, E / Pa'l, A / Kova'cs, L / Szabo', J (2001): *Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability*. Acta Obstet Gynecol Scand; 80: 1104-1109
- Westin, M / Saltvedt, S / Almstrom, H / Grunewald, C / Valentin, L (2007): *By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16.260 fetuses derived from an unselected pregnant population*. Ultrasound Obstet Gynecol; 29: 150-158
- White-Van Mourik, M / Connor, J / Ferguson-Smith, M (1992): *The psychological sequelae of a second trimester termination of pregnancy for a fetal abnormality*. Prenat Diagn 1992; 12: 189-204
- Whitlow, BJ / Chatzipapas, IK / Economides, DL (1998): *The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement*. Br J Obstet Gynecol; 105: 872-876
- Whitlow, BJ / Chatzipapas, IK / Lazanakis, ML / Kadir, RA / Economides, DL (1999): *The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population*. Br J Obstet Gynaecol; 106: 929-936
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1987): *Empfehlungen Pränatale Diagnostik*. Deutsches Ärzteblatt; 84, Heft 10, B-434 – B-436
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (1998): *Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen*. Deutsches Ärzteblatt; 95 (50): A-3236-A-3242
- Wisser, J (2006): *Skelettdysplasien*. In: Kainer, F (2006): *Facharzt Geburtsmedizin*. München
- Wøjdemann, KR / Shalmi, AC / Chrisitansen, M / Larsen, SO / Sundberg, K / Brocks, V / Bang, J / Nørgaard-Pedersen, B / Tabor, A (2005): *Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women*. Ultrasound Obstet Gynecol; 25: 227-233
- Yaron, Y / Ochshorn, Y / Heifetz, S / Lehavi, O / Sapir, Y / Orr-Urtreger, A (2002a): *First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome*. Fetal Diagn Ther; 17: 352-356
- Yaron, Y / Heifetz, S / Ochshor, Y / Lehavi, O / Orr-Urtreger, A (2002b): *Decreased first-trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome*. Prenat Diagn; 22: 778-782

Zimmermann, R / Hucha, A / Savoldelli, G / Binkert, F / Achermann, J / Grudzinskas, JG (1996): *Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities*. Br J Obstet Gynaecol 103: 1009-1014

Zoppi MA / Ibba RM / Putzolu M / Floris M / Monni G (2000): *Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetuses at a single center*. Fetal Diagn Th; 15: 170-173

Zoppi, MA / Ibba, RM / Floris, M / Monni, G (2001): *Fetal nuchal translucency screening in 12.495 pregnancies in Sardinia*. Ultrasound Obstet Gynecol; 18: 649-651

Zosmer, N / Scouter, VL / Chan, CSY / Huggon, IC / Nicolaides, KH (1999): *Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency*. Br J Obstet Gynaecol; 106: 829-833

Internet:

<http://www.brahms.de> (Stand: 29.05.2010, 8:00)

<http://www.eurocat.ulster.ac.uk> (Stand: 29.05.2010, 8:05)

<http://www.fetalmedicine.com> (Stand 29.05.2010, 8:10)

<http://www.fmf-deutschland.info> (Stand: 29.05.2010, 8:15)

<http://www.gehealthcare.com/eude/ultrasound/ultrasound-it/viewpoint/index.html> (Stand: 29.05.2010, 8:20)

<http://www.kryptor.net> (Stand: 29.05.2010, 8:25)

9 Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meine Betreuerin Frau Dr. Emine Çetin, die mir sehr viel Zeit und Geduld widmete und mit wertvollen Ratschlägen stets zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Kurt Hecher, vor allem für die mir entgegengebrachte Offenheit, den Zuspruch und die flexible Übernahme der Betreuung.

Ein grosser Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pränatalzentrums Hamburg, ihrem mir entgegengebrachten Interesse und ihrer Hilfsbereitschaft. Vor allem Frau Angelika Schiersch sei an dieser Stelle für ihre ausgiebige und engagierte Unterstützung gedankt.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Jochen Rapp, der mir in den letzten Jahren zu jeder Zeit in Sachen Computerfragen höchst geduldig zur Seite stand.

Auch Dr. Kirsten Soyke sowie Dr. Wolf Michel danke ich sehr - für ihre manchmal meine Nerven überstrapazierende, aber stets liebevolle Hartnäckigkeit, diese Arbeit zu einem Ende anzutreiben.

Meinem Schlußredakteur Günther Garde danke ich sehr dafür, dass er sich noch in letzter Minute die Zeit genommen hat, Schreibfehlern erfolgreich auf die Spur zu kommen.

All meinen weiteren Freundinnen und Freunden danke ich, dass sie mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Dr. Carsten Langeloh und Barbara Langeloh sowie meiner Schwester Wiebke Langeloh, ohne deren bedingungslosen und grenzenlosen Glauben an mich diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wäre.

Schliesslich möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Freund Filip Markiewicz bedanken, der mich bestärkt hat, wann immer ich an mir gezweifelt habe und mich, gerade in der Endphase, tatkräftig unterstützt hat.

10 Lebenslauf

Inga Langeloh

geb. am 11.10.1973 in Hamburg

ledig

SCHULE UND STUDIUM

06/1993	Abitur am Gymnasium Bornbrook, Hamburg
1993/1994	Au-pair in Monterrey, Mexiko
10/1994- 08/2001	Angewandte Kulturwissenschaften, Universität Lüneburg Studienabschluss Magister Artium; Thema der Magisterarbeit: «Schönheitschirurgie als Performance-Akt. Orlans Körperkunst.» Hauptfächer: Sprache und Kommunikation, Bildende Kunst. Nebenfächer: Rechts- und Wirtschaftswissenschaften, Medien & Öffentlichkeitsarbeit.
seit 04/2000	Medizin, Universität Hamburg
09/2002	Physikum
09/2003	1. Staatsexamen
09/2005	2. Staatsexamen
2005/2006	Praktisches Jahr in Deutschland, England, Schweiz
11/2006	3. Staatsexamen

ÄRZTIN IN WEITERBILDUNG

10/2007- 06/2009	Maternité du Centre Hospitalier de Luxembourg , Luxemburg
seit 08/2009	Klinik für Geburtsmedizin im Vivantes Klinikum Neukölln , Berlin

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Inga Langeloh