

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Vergleich unterschiedlicher Beurteilungsmethoden des
Ductus venosus im Ersttrimesterscreening**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Klein, Jessica

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1.Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan

2.Berichterstatter: Dr. N. Köstlin-Gille

Tag der Disputation: 03.09.2020

meinem Bruder Nikolai Hauer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1. Einleitung		Seite 8
1.1	Mutterschaftsrichtlinien und Vorsorgeuntersuchungen	8
1.2	Ultraschalldiagnostik	9
	1.2.1 Sonographie in der 9. bis 12. SSW	
	1.2.2 Sonographie in der 19. bis 22. SSW	
	1.2.3 Sonographie in der 30. bis 32. SSW	
1.3	Begriffsdefinition Pränataldiagnostik	11
1.4	Numerische Chromosomenaberrationen	11
	1.4.1 Trisomie 21	
	1.4.2 Trisomie 18	
	1.4.3 Trisomie 13	
	1.4.4 Ullrich-Turner-Syndrom	
1.5	Diagnostische Einordnung	15
	1.5.1 Invasive Maßnahmen	
	1.5.2 Screeningmethoden	
	1.5.2.1 Screeningkriterien	
	1.5.2.2 Screening anhand des mütterlichen Alters	
	1.5.2.3 Serologische Screeningmethoden (Triple oder Quadruple Test)	
	1.5.2.4 Feindiagnostik im zweiten Trimenon	
	1.5.2.5 Ersttrimesterscreening	
	1.5.2.5.1 Nackentransparenzmessung	
	1.5.2.5.2 Double Test	
	1.5.2.6 Erweitertes Ersttrimesterscreening	
	1.5.2.6.1 Nasenbeinmessung	
	1.5.2.6.2 Blutfluss über der Trikuspidalklappe	

1.5.2.7 Zellfreie fetale DNA / NIPT

1.6	Der Ductus venosus im Ersttrimesterscreening	23
	1.6.1 Messmethoden	
	1.6.2 Screening auf Chromosomenstörungen	
	1.6.3 Screening auf Herzfehler	
	1.6.4 Screening auf FFTS bei monochorial angelegter Geminigravidität	
	1.6.5 Screening auf schlechtes Outcome einer Schwangerschaft im Allgemeinen	
1.7	Fragestellung der Arbeit	29

2. Material und Methoden **Seite 30**

2.1	Studienkonzept und Einschlusskriterien	30
2.2	Ausschlusskriterien	31
2.3	Statistische Analysen	31

3. Ergebnisse **Seite 33**

3.1	Maternale Daten	33
3.2	Fetale Daten	37
3.3	Ductus venosus Messungen	42
3.4	Kombination unterschiedlicher Messmethoden und deren Auswirkungen auf die Detektionsrate	48

4. Diskussion **Seite 52**

4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	52
4.2	Diskussion der Methoden	53
4.3	Untersuchung von cfDNA im Ersttrimesterscreening	56
4.4	Weitere Argumente für die Wichtigkeit der Messung des Blutflusses im Ductus venosus	58

5. Zusammenfassung **Seite 60**

6. Literaturverzeichnis **Seite 62**

7. Erklärungen zum Eigenanteil **Seite 67**

8. Veröffentlichungen **Seite 68**

Abkürzungsverzeichnis

SSW	Schwangerschaftswoche
SS	Schwangerschaft
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
CMV	humanes Cytomegalievirus
ZNS	zentrales Nervensystem
MoM	Multiples of the Median
AFP	α 1-Fetoprotein
hCG	humanes Choriongonadotropin
EUROCA	European registration of congenital abnormalities and twins
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
NEXT	Non-Invasive Examination of Trisomy
Hb	Hämoglobin
p.m.	post menstruationem
PAPP-A	Schwangerschaftsassoziertes Protein A
uE3	unkonjugiertes Estradiol
cfDNA	zellfreie fetale DNA
DV	Ductus venosus
PIV	Pulsatilitätsindex
TAMXV	Time averaged maximum velocity
NIPT	nicht invasiver Pränataltest
SSL	Scheitel-Steiss-Länge
BPD	Biparietaler Durchmesser
FFTS	fetofetales Transfusionssyndrom
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
NT	Nackentransparenz
FMF	Fetal Medicine Foundation
AUC	area under the curve
ROC	Receiver operating characteristic
HF	Herzfrequenz
bpm	beats per minute
UK	United Kingdom

Abbildungsverzeichnis

Abb 1	Neugeborenes mit Trisomie 21	13
Abb 2	Neugeborenes mit Trisomie 18	14
Abb 3	Abhängigkeit von Schwangerschaften mit Chromosomenstörungen (beispielhaft für Trisomie 21) in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter	16
Abb 4	Normale Nackentransparenzdicke bei einem euploiden Feten in der 13. SSW	19
Abb 5	Nackentransparenzdicke bei einem Feten mit Trisomie 21 in der 12. SSW	20
Abb 6	Dopplersonographische Darstellung des Flussprofils über der Trikuspidalklappe	21
Abb 7	Dopplersonographische Aufzeichnung einer Trikuspidalregurgitation	22
Abb 8	Physiologisches Flussprofil des Ductus venosus beim gesunden, euploiden Feten in der 14. SSW	25
Abb 9	Retrograder Fluss im Ductus venosus bei einem Feten mit Trisomie 21 in der 14. SSW	26
Abb 10	Grafische Darstellung der Karyotypenverteilung der Feten	33
Abb 11	Vergleich des maternalen Alters beider Kohorten	34
Abb 12	Körpergewichtsverteilung der beiden Kohorten vor der Schwangerschaft	35
Abb 13	Größenverteilung beider Kohorten	35
Abb 14	Vergleich des Gestationsalters beider Kohorten	36
Abb 15	Ethnische Zuordnung	36
Abb 16	Vergleich der Herzfrequenzen von Feten mit Trisomie 21 und euploiden Feten	38
Abb 17	Vergleich der SSL beider Kohorten	38
Abb 18	Vergleich der Nackentransparenzmessungen beider Kohorten	39
Abb 19	Vergleich der delta-NT Messungen beider Kohorten	39
Abb 20	Vergleich der PIV Messungen beider Kohorten	40
Abb 21	Korrelation der SSL mit dem PIV	40
Abb 22	Korrelation von delta-NT mit dem PIV	41
Abb 23	Verteilung der Nackentransparenzmessungen bei	

	Feten mit Trisomie 21	41
Abb 24	Korrelation der fetalen NT mit dem PIV	42
Abb 25	a-Wellen Verteilung beider Kohorten in der Ductus venosus Messung	42
Abb 26	Vergleich der PIV Messungen in Abhängigkeit von der a-Welle	43
Abb 27	PIV Messungen des Ductus venosus in Feten mit Trisomie 21	44
Abb 28, 29	Gruppengetrennte Korrelation der SSL mit dem Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiver/negativer a-Welle	45
Abb 30, 31	Gruppengetrennte Korrelation von delta-NT und Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle	46
Abb 32, 33	Gruppengetrennte Korrelation des PIV mit dem Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle	47
Abb 34, 35	Gruppengetrennte Korrelation des PIV mit delta-NT mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle	48
Abb 36	ROC-Kurvenanalyse im Screening auf Trisomie 21 mittels maternalen Alters, NT und DV Messmethoden	49
Abb 37	ROC-Kurvenanalyse im Screening auf Trisomie 21 mittels maternalen Alters und DV Messmethoden	50
Abb 38	Ductus venosus PIV und korrespondierende Likelihood ratio für Trisomie 21 (SSL= 65 mm)	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Maternale Daten	33
Tabelle 2	Fetale Daten	37
Tabelle 3	PIV und a-Wellen-Messung in euploiden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit Trisomie 21	43
Tabelle 4	Detektionsraten und Falschpositivraten im Screening auf Trisomie 21 basierend auf unterschiedlichen Untersuchungsmethoden	51

1 Einleitung

1.1 Mutterschaftsrichtlinien und Vorsorgeuntersuchungen

Mit Hilfe der Mutterschaftsrichtlinien sollen mögliche Gefahren für die Schwangere und ihr Ungeborenes abgewendet werden. Mit Hilfe der Vorsorgeuntersuchungen sollen Gesundheitsstörungen rechtzeitig erkannt und gegebenenfalls behandelt werden. Vorrangiges Ziel der Schwangerenvorsorge ist die frühzeitige Erkennung von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten¹. Um die Schwangerenbetreuung weitgehend standardisieren zu können, dienen die vom Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) beschlossenen Mutterschaftsrichtlinien als ärztlicher Leitfaden. Sie geben zusätzlich Hinweise für den sinnvollen und zeitgerechten Einsatz diagnostischer Maßnahmen, sowie Anweisungen zur Führung des Mutterpasses. Die Mutterschaftsrichtlinien sehen im Verlauf der Schwangerschaft etwa 10 Untersuchungen vor: bis zur 32. SSW sieht der Gesetzgeber die Untersuchungen im Abstand von vier Wochen vor, ab der 32. SSW zweiwöchentlich. Ist der Geburtstermin überschritten, erfolgen die Kontrolluntersuchungen alle zwei Tage².

Im Rahmen der ersten Vorsorgeuntersuchung findet zunächst ein Gespräch statt, welches dazu dienen soll, die Schwangere über das Verhalten in der Schwangerschaft (Beruf, Sport, Reisen, Ernährung, Alkohol-/Nikotinabusus) aufzuklären. Es wird eine umfangreiche Anamnese erhoben und die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik werden angesprochen. Eine vaginale Untersuchung mit Zervixabstrich zur Krebsfrüherkennung, sowie zur Untersuchung auf Chlamydia trachomatis ist ebenfalls vorgesehen. Zur serologischen Screeninguntersuchung gehören eine Untersuchung auf Lues, Röteln, Hepatitis B, Blutgruppenantikörper, sowie eine Untersuchung auf HIV (nach Aufklärung und Einwilligung der Schwangeren). Eine Kontrolle der CMV-, Toxoplasmose- und Parvovirus-B19-Serologie ist bei Exposition, aber auch bei unkomplizierten Schwangerschaften empfehlenswert³.

Zwischen der 24. und 28. SSW empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetesgesellschaft den Ausschluss eines Gestationsdiabetes.

Nach der 32. SSW, soll möglichst nahe am Entbindungstermin das HBs-Antigen bestimmt werden.

Bei allen Vorsorgeterminen sollte das Körpergewicht und der Blutdruck der Schwangeren erhoben werden. Der Urin sollte mittels Teststreifen auf Erythrozyten, Leukozyten, Eiweiß, Glukose und Nitrit untersucht werden. Die Kontrolle der kindlichen Herztöne oder Kindsbewegungen, sowie die Palpation des Fundusstandes sind ebenfalls bei jeder Untersuchung obligat. Bei initial erniedrigten Hb-Werten, sollten regelmäßige Nachbestimmungen stattfinden².

Bei normalem Verlauf der Schwangerschaft sind insgesamt 3 Ultraschalluntersuchungen vorgesehen. Diese sollen gemäß der Mutterschaftsrichtlinien zwischen der 9. und 12., der 19. und 22. und der 30. und 32. SSW stattfinden³. Treten Schwangerschaftskomplikationen, wie zum Beispiel Blutungen, fehlende Kindsbewegungen, abdominale Schmerzen, Wehen oder Kontakt zu infektiösen Menschen auf, werden neben den 3 Pflichtuntersuchungen häufig weitere Sonographien durchgeführt³.

1.2 Ultraschalldiagnostik

Ultraschalluntersuchungen in der Frühschwangerschaft werden meist mittels transvaginaler Technik durchgeführt. In den letzten drei Wochen des ersten Trimenons kann mit abdominalen Schallköpfen aufgrund der Größenentwicklung des Uterus und der variableren Schallkopfführung häufig eine bessere Darstellung der Schwangerschaft erreicht werden.

1.2.1 Sonographie in der 9. bis 12. SSW

Die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft ist das wichtigste Mittel zur Erhebung von Befunden, welche für die weitere ärztliche Betreuung der Schwangerschaft von wesentlicher Bedeutung sind¹.

Die Mutterschaftsrichtlinien sehen die exakte Bestimmung des Implantationsortes vor. Das Gestationsalter wird entweder mittels Scheitel-Steiß-Länge (SSL) oder biparietalem Durchmesser (BPD) ermittelt. Im Anschluss an diese Messung muss der voraussichtliche Entbindungstermin festgelegt werden. Die Vitalität des Embryos wird durch das pulsierende Herz und die embryonalen Bewegungen gesichert. Bereits 40 Tage nach dem ersten Tag der letzten Periode (post menstruationem=p.m.) (5+5 SSW) können embryonale Herzaktionen nachgewiesen werden. 50 Tage p.m. (7+1 SSW) können embryonale Bewegungen sichtbar sein⁴.

Des Weiteren wird überprüft, ob eine Geminigravidität besteht und welche Chorion- und Amnionverhältnisse vorliegen.

Im Rahmen dieser Vorsorgeuntersuchung sollte der Embryo außerdem auf grobe Auffälligkeiten überprüft werden. Mittels des Nachweises der Gliedmaßenknospen, dem Ausschluss eines generalisierten Hautödems, dem Nachweis einer glatten Schädelkontur und dem Ausschluss intraabdominaler, zystischer Raumforderungen von über 10 mm im Durchmesser kann die körperliche Unversehrtheit des Embryos festgestellt werden⁴.

Zwischen der 11. und 14. SSW ist es sowohl möglich die fetale Nackentransparenz zu messen und das Risiko für eine Trisomie 21 zu kalkulieren, als auch schwere strukturelle Anomalien zu erkennen³. Fetale Strukturen wie der Magen, die Nieren, die Harnblase, die Extremitäten, der Kopf mit Gesicht und Gehirn, die Wirbelsäule und vor allem das Herz können durch einen erfahrenen Untersucher in der Frühschwangerschaft gut beurteilt werden. Ein Großteil der Fehlbildungen dieser Organe kann bis zur 15. SSW gut gesehen werden, aber eine Wiederholung der Untersuchung um die 20. SSW erlaubt eine detailliertere Diagnostik³.

1.2.2 Sonographie in der 19. bis 22. SSW

Der Hauptfokus dieser Vorsorgeuntersuchung liegt im Ausschluss fetaler Entwicklungsstörungen mit ungünstiger oder infauster Prognose. So kann bei Diagnosen die mit einer schweren Behinderung einhergehen oder nicht mit dem Leben vereinbar sind mit den werdenden Eltern ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden².

Nach den Mutterschaftsrichtlinien soll der Arzt bei dieser Ultraschalluntersuchung die biometrischen Parameter (BPD, Abdomenquerdurchmesser oder -umfang, Femurlänge) erheben, eine ausreichende Fruchtwassermenge feststellen, die Plazentalage bestimmen und die fetalen Körperkonturen beurteilen³. Der Vergleich mit genormten Kurven kann so eine Wachstumsretardierung detektieren.

Eine auffällige Blutflussmessung in der Arteria cerebri media weist auf eine Plazentainsuffizienz hin². Eine reduzierte Fruchtwassermenge (Oligohydramnion) kann auf einen vorzeitigen Blasensprung oder eine fetale Nierenagenesie hinweisen. Die Messung der Zervixlänge kann einen Hinweis für das Auftreten einer Frühgeburt geben. Eine Zervixlänge von weniger als 25 mm weist auf ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt hin. Zusätzlich zu diesen in den Mutterschaftsrichtlinien verankerten Standards können besonders qualifizierte Untersucher weitere fetale Strukturen beurteilen. Hierzu zählen zerebrale Ventrikelauffälligkeiten, Auffälligkeiten der Kopfform, Unregelmäßigkeiten der dorsalen Hautkontur im Bereich des Halses und des Rückens, eine auffällige Herz/Thorax-Relation, eine linksseitige Herzposition,

eine persistierende Arrhythmie im Untersuchungszeitraum, sowie eine Konturunterbrechung an der vorderen Bauchwand. Die Darstellung des Kleinhirns, des Vier-Kammer-Blickes, des Magens im linken Oberbauch und der Harnblase sind nun ebenfalls möglich¹.

1.2.3 Sonographie in der 30. bis 32 SSW

In der dritten Ultraschalluntersuchung ist weiterhin die Lage der Plazenta geburtshilflich relevant. Hinzu kommt nun die zuverlässige Bestimmung der fetalen Lage, Stellung und Poleinstellung. Wie in den ersten beiden Ultraschalluntersuchungen sollte auch in der „späten Sonographie“ das Wachstum des Feten überprüft werden. Durch Flussmessungen an den fetalen und mütterlichen Gefäßen kann das Risiko für das Auftreten einer Wachstumsverzögerung überprüft und die fetale Gefährdung eingeschätzt werden. Selten werden zu diesem Zeitpunkt Pathologien entdeckt, die nicht bereits durch die vorangegangenen Untersuchungen detektiert worden sind³.

1.3 Begriffsdefinition Pränataldiagnostik

Laut Definition der „European Study Group on Prenatal Diagnosis“⁵ beinhaltet die pränatale Diagnostik alle diagnostischen Maßnahmen durch welche morphologische, strukturelle, funktionelle, chromosomale und molekulare Störungen vor der Geburt erkannt oder ausgeschlossen werden können. Sie umfasst sowohl nicht-invasive als auch invasive Untersuchungen und soll in erster Linie dazu dienen, fetale Störungen möglichst früh zu erkennen und gegebenenfalls einer Behandlung zuführen zu können. Des Weiteren sollen durch die pränatalen Untersuchungen Sorgen der Schwangeren um mögliche Fehlbildungen minimiert werden, beziehungsweise kann eine frühe professionelle Hilfestellung im Falle einer Fehlbildung angeboten werden⁶. In den letzten Jahrzehnten hat die pränatale Diagnostik einen enormen Wandel erfahren. Aufgrund der großen medizintechnischen Fortschritte ist es möglich immer früher Auffälligkeiten beim Ungeborenen festzustellen. Dies liegt im Interesse der werdenden Eltern und unterliegt daher einer großen Nachfrage.

1.4 Numerische Chromosomenaberrationen

Chromosomenaberrationen treten mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 0,8% bei Neugeborenen auf⁷. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten von Chromosomenaberrationen – strukturelle und numerische. Strukturelle Aberrationen

liegen vor, wenn chromosomales Material in Form von Brüchen oder fehlerhaften Zusammenfügens verloren geht. Sie sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Als numerische Aberration bezeichnet man das Fehlen oder doppelte Vorkommen kompletter Chromosomen. In den meisten Fällen liegt eine fehlerhafte Trennung der homologen Chromosomen beziehungsweise der Schwesterchromatiden in der Meiose vor. Es bildet sich entweder ein Chromosomensatz mit 45 Chromosomen ($n-1$; Monosomie) beziehungsweise 47 Chromosomen ($n+1$; Trisomie). Die meisten Trisomien enden in einer Fehlgeburt. Wenn die Autosomen von einer Monosomie betroffen sind, ist dies ebenfalls in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar.

1.4.1 Trisomie 21

Die Trisomie 21, auch Down-Syndrom genannt, ist bei Neugeborenen die häufigste Chromosomenaberration und zeichnet sich durch das dreifache Vorliegen von Chromosom 21 aus. Das Erkrankungsrisiko steigt exponentiell mit dem Alter der Mutter⁸. Da Frauen in Deutschland immer später schwanger werden, steigt die Zahl der Risikoschwangerschaften. Die Prävalenz liegt in Deutschland bei 1:750 bis 1:1.000⁹. Die Erkrankten weisen eine mittlere bis schwere mentale Retardierung auf. Der Phänotyp äußert sich typischerweise unter anderem in einem Epikanthus medialis, einer überproportional großen Zunge, einer flachen Nasenwurzel, Muskelhypotonie, sowie Kleinwuchs (Abb 1). Auch die sogenannte Sandalenlücke und die Vierfingerfurche treten charakteristischerweise auf. Der Phänotyp kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Herzfehler liegen bei 50% der erkrankten Neugeborenen vor. Auch der Gastrointestinaltrakt kann in Form von Duodenalatresien oder –stenosen betroffen sein. Auch pränatal lassen sich sonographisch charakteristische Auffälligkeiten feststellen.

Abb 1 Neugeborenes mit Trisomie 21



Typische Fazies eines Neugeborenen mit Trisomie 21 (Makroglossie, flache Nasenwurzel)¹⁰

1.4.2 Trisomie 18

Die Trisomie 18, auch Edwards-Syndrom genannt, ist nach der Trisomie 21 die zweithäufigste Form der Trisomie. Das Erkrankungsrisiko steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter der Mutter. Die Prävalenz liegt bei 1:3.600 bis 1:8.500 weltweit. Es sind weitaus mehr Mädchen betroffen als Jungen (Verhältnis 4:1), was auf die erhöhte Abortrate der männlichen Feten zurückzuführen ist¹¹. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine große klinische Variabilität. Mehr als 130 verschiedene Anomalien wurden in der Literatur beschrieben. Nahezu jedes Organsystem kann betroffen sein^{12,13}. Besonders häufig zeigen sich neurologische Auffälligkeiten, wie mentale Retardierung, aber auch Wachstumsverzögerungen sind überdurchschnittlich oft zu beobachten. Typischerweise ist die äußere Erscheinung geprägt durch eine Malformationen des Schädels (Mikrozephalie, enger bifrontaler Durchmesser, prominenter Hinterkopf) und dysplastische, tiefsitzende Ohren (Abb 2). Lebenslimitierend sind häufig die schweren angeborenen Herzfehler, sowie ZNS-Fehlbildungen. Die mediane Überlebenszeit der Erkrankten beträgt 14,5 Tage und 91% versterben innerhalb des ersten Lebensjahres¹⁴.

Abb 2 Neugeborenes mit Trisomie 18



Typische Fazies eines Neugeborenen mit Trisomie 18 (Mikrozephalie, enger bifrontaler Durchmesser, dysplastische tiefsitzende Ohren, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte)¹⁰

1.4.3 Trisomie 13

Die Trisomie 13, auch Patau-Syndrom genannt, ist nach der Trisomie 21 und 18 die dritthäufigste Trisomie unter den Lebendgeburten. Es handelt sich um eine vergleichsweise seltene Trisomie und betrifft etwa 1:12.000 bis 1:29.000 Neugeborene^{15,16}. Die Angabe der Prävalenz ist schwankend, bedingt durch die große Fülle an Studien. Es handelt sich um eine sehr heterogene Erkrankung, die unterschiedliche Missbildungen umfasst. Besonders häufig zeigen sich zentralnervöse Auffälligkeiten, die sich in Anfallsleiden ausdrücken. Kardiale und urogenitale Fehlbildungen sind zudem typisch. Phänotypisch weisen die Erkrankten eine charakteristische Fazies auf (unter anderem Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte) bedingt durch Störungen in der Entwicklung der prächordalen Platte¹⁷. Laut einer Studie von Rasmussen et al. beträgt die mediane Überlebenszeit 7 bis 10 Tage und 86% bis 91% der Betroffenen versterben innerhalb des ersten Lebensjahres¹⁴.

1.4.4 Ullrich-Turner-Syndrom

Die einzige lebensfähige Monosomie betrifft die Gonosomen und führt mit einer Häufigkeit von 1:2.500 zum Ullrich-Turner-Syndrom (Monosomie X)¹⁸. Ausschließlich Mädchen sind betroffen. Initial weisen ca. 3% aller Schwangerschaften diesen Chromosomensatz auf. Während des ersten Trimenons enden jedoch 99% davon in einem Spontanabort¹⁹. Der Phänotyp äußert sich typischerweise in Kleinwuchs, Pterygium colli, tiefsitzendem Haaransatz, Ausbleiben der Periode und Verzögerung der Pubertät durch abnorme Östrogenproduktion. Auch liegen prä- und postnatal bei

den Betroffenen Lymphödeme der Hand- und Fußrücken vor. Pränataldiagnostisch fallen häufig eine sehr ausgeprägte Nackentransparenz, sowie ein Herzfehler auf. Die Krankheitscharakteristika können so schwach ausgeprägt sein, dass die Diagnose teilweise erst in der Pubertät gestellt werden kann. Hier fallen die erkrankten Mädchen durch eine primäre Amenorrhoe auf.

1.5 Diagnostische Einordnung

Durch die pränataldiagnostische Untersuchung ist es unter anderem möglich, das Ungeborene auf oben genannte numerische Chromosomenstörungen hin zu untersuchen und behebbare Störungen (zum Beispiel Herzfehler) gegebenenfalls bereits pränatal adäquat therapieren zu können. Des Weiteren können Vorbereitungen für die postnatale Behandlung getroffen und gezielt auf das Neugeborene abgestimmt werden. Auch ein Schwangerschaftsabbruch kann mit den werdenden Eltern diskutiert werden.

Es gibt invasive und nicht-invasive Methoden, um das Ungeborene pränatal zu untersuchen.

1.5.1 Invasive Maßnahmen

Zur invasiven Diagnostik zählen die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese. Bei der Chorionzottenbiopsie werden kleine Teile der Plazentazotten entnommen. Bei der Amniozentese kommt es zur Entnahme von Fruchtwasser. Heutzutage liegt das interventions-assoziierte Abortrisiko bei 0,1% bis 0,2% und ist somit nicht signifikant erhöht im Vergleich zu denjenigen die keine invasive Diagnostik durchführen lassen^{20,21}. Die invasive Diagnostik sollte denjenigen Schwangeren empfohlen werden, bei denen durch nicht-invasive Diagnostik auffällige Befunde erhoben wurden.

1.5.2 Screeningmethoden

Nicht-invasive pränataldiagnostische Untersuchungsmethoden erhöhen das Abortrisiko nicht und schaden weder Mutter noch Ungeborenem. Trotzdem ist der ethische Aspekt nicht zu vernachlässigen. Sollte ein positiver Befund erhoben werden, bedeutet dies für die werdenden Eltern eine enorme psychische Belastung. Es darf daher niemand zur pränataldiagnostischen Untersuchung gedrängt werden und eine vorherige Aufklärung der Schwangeren im Sinne des Gendiagnostikgesetzes ist zwingend notwendig⁶.

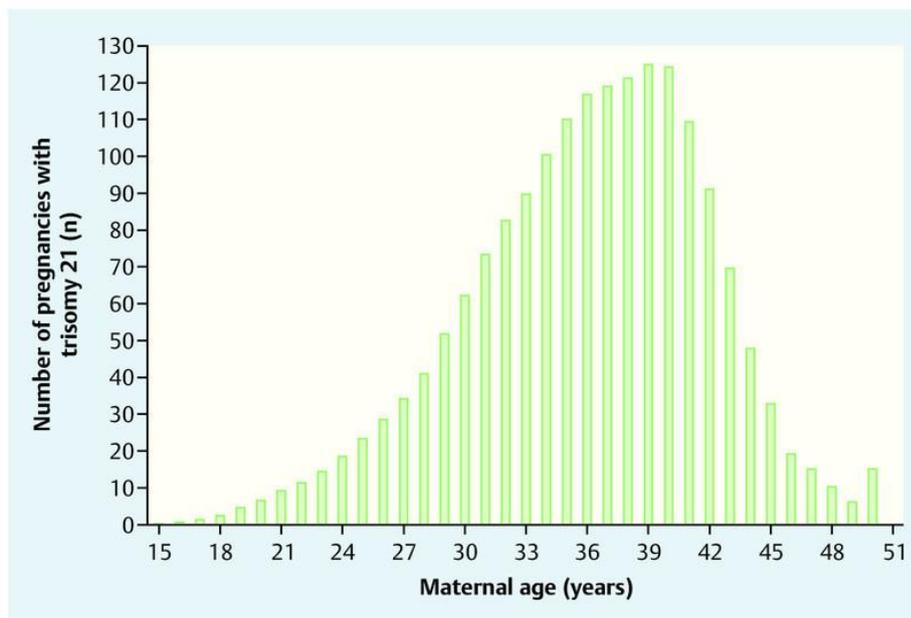
1.5.2.1 Screeningkriterien

Die Screeningkriterien umfassen die Detektionsrate, die Falschpositivrate und den positiven Vorhersagewert. Unter der Detektionsrate versteht man unter allen Erkrankten den Anteil, der positiv auf eine Chromosomenstörung getestet wurde. Je höher also die Detektionsrate, desto zuverlässiger ist die Screeningmethode. Die Falschpositivrate umfasst unter allen Gesunden den Anteil derjenigen, die positiv auf eine Chromosomenstörung getestet wurden. Der positive Vorhersagewert umfasst unter allen Testpersonen mit positivem Testergebnis den Anteil der tatsächlich Erkrankten, die einen positiven Screeningtest aufwiesen.

1.5.2.2 Screening anhand des mütterlichen Alters

Das maternale Alter ist der Vorreiter des pränatalen Screenings und wurde bereits in den 70er Jahren eingesetzt, um Chromosomenstörungen zu detektieren. Das Risiko einer numerischen Chromosomenstörung steigt mit zunehmendem mütterlichem Alter (Abb 3). Unter einem erhöhten maternalen Alter versteht man alle Frauen, die zum Zeitpunkt der Entbindung 35 Jahre oder älter sind. Diese Altersgrenze wurde damals als Schwellenwert gewählt, da 5% der Schwangeren 35 Jahre oder älter waren. In der heutigen Zeit gilt es diesen Schwellenwert, beziehungsweise das mütterliche Alter als Screeningmethode, kritisch zu betrachten, da bereits 25% aller Schwangeren 35 Jahre oder älter sind.

Abb 3 Abhängigkeit von Schwangerschaften mit Chromosomenstörungen (beispielhaft für Trisomie 21) in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter



Mütterliches Alter bei Entbindung von Neugeborenen mit Trisomie 21²²

In einer Studie von Snijders et al. zeigen die Ergebnisse einer Karyotypisierung der Feten von 57.614 Frauen über 35 deutlich, dass das Risiko für eine Trisomie 21 mit maternalem Alter ansteigt. Des Weiteren zeigt die Studie ein Absinken des Risikos mit zunehmendem Gestationsalter^{8,23}.

Eine Studie von Kagan et al. berechnet die Detektions- und Falschpositivrate im Screening auf Trisomie 21 anhand des mütterlichen Alters. Der Schwellenwert von 35 Jahren führt zu einer Detektionsrate von 63,3% und einer Falschpositivrate von 21,8%²².

1.5.2.3 Serologische Screeningmethoden (Triple oder Quadruple Test)

Durch die serologische Untersuchung bestimmter Hormone im Blut der Schwangeren können Rückschlüsse auf eventuelle Störungen beim Ungeborenen festgestellt werden. Insbesondere erfolgt eine individuelle Risikoabschätzung für Trisomie 21 sowie für Neuralrohrdefekte. Der Triple-Test (auch MoM-Test = Multiples of the Median) beinhaltet eine Messung der Konzentrationen von α 1-Fetoprotein (AFP), unkonjugiertem Estradiol (uE3) und der freien β -Kette des Choriongonadotropins. AFP und uE3 sind im Falle einer Trisomie meist stark erniedrigt, während es eine deutliche Erhöhung im Falle von Neuralrohrdefekten zeigt. Das β -hCG ist bei Vorliegen einer Trisomie 21 oft erhöht. Eine Studie von Cuckle et al., zeigte, dass die Bestimmung des AFP im mütterlichen Serum in Kombination mit der Bestimmung des Altersrisikos effektiver ist, als eine Messmethode allein. Die Falschpositivrate konnte durch die duale Screeningmethode um 50% reduziert werden (von 4,3% auf 2,8%)²⁴. Die Detektionsrate liegt bei 60% mit einer Falschpositivrate von 5%. Im Falle eines unklaren Ergebnisses kann zusätzlich der Hormonwert des Inhibin A mitbestimmt werden. Dann spricht man vom Quadruple-Test. Er soll die falschpositiven und falschnegativen Ergebnisse des Triple-Tests verringern. Beim Triple-Test handelt es sich um eine relativ ungenaue Messmethode. Er dient lediglich als Grundlage für weitere diagnostische Maßnahmen. Der Test sollte in der 15.-18. Schwangerschaftswoche, also im zweiten Trimenon durchgeführt werden. Dies ist im Vergleich zum Double Test, der im ersten Trimenon durchgeführt wird, ein entscheidender Nachteil des Triple-Testes. Wenn eine Chromosomenstörung vorliegt, käme es zu einer späteren Diagnosestellung und somit zu einer späteren Therapie von Begleiterkrankungen. Ein weiterer Nachteil liegt im späteren Zeitpunkt eines eventuellen Schwangerschaftsabbruches. Dies könnte zu einer Traumatisierung der Schwangeren führen.

1.5.2.4 Feindiagnostik im zweiten Trimenon

In der 20. Schwangerschaftswoche kann ein umfangreiches Ultraschallscreening durchgeführt werden. Ziel dieses Screenings ist die Erkennung struktureller Fehlbildungen, die sich bei 3-5% aller Neugeborenen finden. Den notwendigen Untersuchungsumfang, beziehungsweise eine festgesetzte Untersuchungsqualität zu bestimmen, gestaltet sich schwierig und ist sehr stark von der Qualifikation des Untersuchers abhängig. Die Detektionsraten schwanken von Region zu Region teils erheblich. In einem Bericht des EUROCAT-Registers werden Detektionsraten von 25% bis 88% beschrieben²⁵.

1.5.2.5 Ersttrimesterscreening

Beim Ersttrimesterscreening handelt es sich um eine kombinierte Screeningmethode. Zum einen wird per Ultraschall die Nackentransparenz des Ungeborenen gemessen und zum anderen werden mit dem sogenannten Double Test zwei biochemische Laborwerte analysiert. In Kombination mit dem mütterlichen Alter, dem genauen Gestationsalter, der Breite der Nackentransparenz und der Konzentration der Werte aus dem Double-Test lässt sich ein individuelles Risiko für eine Chromosomenstörung berechnen. 90-95% der Schwangerschaften mit einem Down-Syndrom können auf diese Weise erkannt werden. Die Falschpositivrate liegt bei 3-5%^{26,27}. Das Screening wird in den Schwangerschaftswochen 11+0 bis 13+6 durchgeführt und ist wie auch der Triple Test eine IGeL-Leistung. Sollte sich ein auffälliger Befund herausstellen, wird der Schwangeren dazu geraten eine invasive Diagnostik durchführen zu lassen.

1.5.2.5.1 Nackentransparenzmessung

Zwischen der 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswoche ist die Nackentransparenzdicke zwischen Okziput und Halswirbelsäule am besten zu erkennen. Die Flüssigkeitsansammlung bildet sich bei den meisten Feten nach der 14. Schwangerschaftswoche wieder zurück. Eine geringe Nackentransparenz (NT) entspricht der Norm, wohingegen das Risiko für eine Chromosomenstörung mit der Zunahme der Größe der Nackentransparenz steigt²⁸⁻³⁰(Abb 4 und 5). Eine UK Multicenterstudie von Snijders et al. analysierte die Nackenfaltenmessungen von 100.311 Schwangeren. 326 Ungeborene waren von einer Trisomie 21 betroffen, 325 von einer anderen Chromosomenstörung. Die Analysen ergaben, dass eine erhöhte Nackentransparenz bei 4,4% der gesunden Feten, bei 71,8% derjenigen mit Trisomie 21 und bei 70,5% derjenigen mit anderen Chromosomenstörungen vorzufinden

waren³¹. Um eine Nackenfaltenmessung durchführen zu können, muss der Untersucher eine entsprechende theoretische Qualifikation nachweisen, sowie standardisierte Messkriterien einhalten. Verbindliche Kriterien sind³²:

- Messung zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche (Scheitel-Steiß-Länge des Kindes von 45 bis 84 mm)
- Sagittalschnitt des Fetus auf 75% der Bildfläche vergrößert, Nacken parallel zum Schallkopf
- Messung des echofreien Raums, dabei sorgfältige Unterscheidung zwischen Haut und Fruchtwasser
- Mehrfache Messung und Verwertung des Mittelwertes
- Bewertung der Nackentransparenz in Bezug auf die Scheitel-Steiß-Länge

Trotz verbindlicher Kriterien muss bedacht werden, dass die Nackentransparenzmessung stark untersucherabhängig ist und bereits kleine Abweichungen zu einer Reduktion der Detektionsrate führen können.

Abb 4 Normale Nackentransparenzdicke bei einem euploiden Feten in der 13. SSW



Am besten zu erkennen ist die Nackentransparenzdicke zwischen der 11. und 14. SSW.

Abb 5 Nackentransparenzdicke bei einem Feten mit Trisomie 21 in der 12. SSW



Das Risiko für eine Chromosomenstörung steigt mit der Zunahme der Größe der Nackentransparenz.

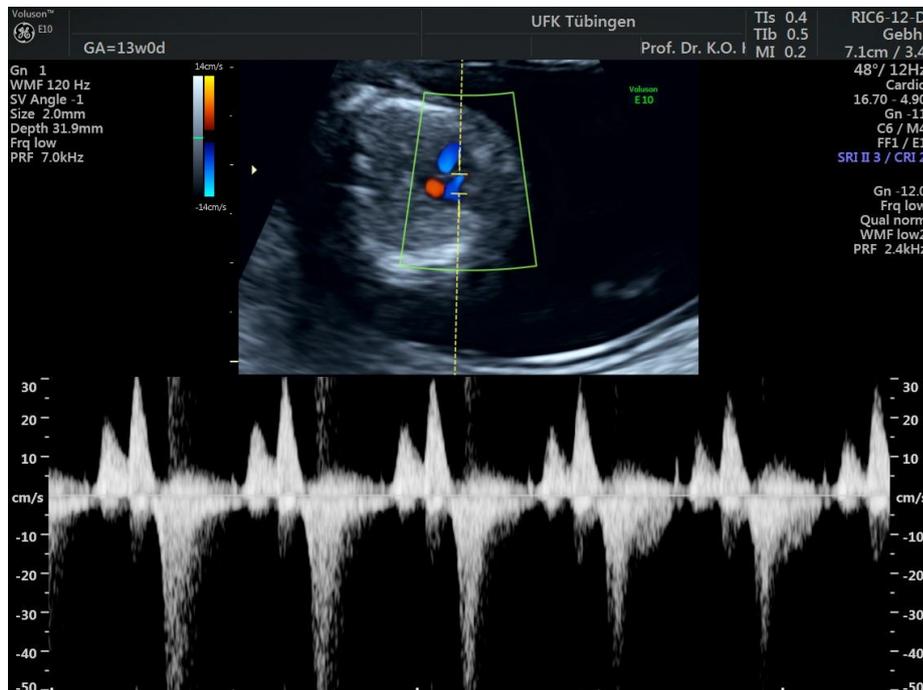
1.5.2.5.2 Double Test

Beim Double Test werden zwei maternale Blutwerte in der 10.-14. Schwangerschaftswoche analysiert. Zum einen die freie β -Kette des Choriongonadotropins und zum anderen das Schwangerschaftsassozierte Plasmaprotein A (=PAPP-A). Ein niedriger PAPP-A Wert geht mit verschiedenen fetalen Chromosomenstörungen einher. Das β -hCG ist bei Vorliegen einer Trisomie 21 oft erhöht, während es bei Vorliegen einer Trisomie 18 oft erniedrigt vorliegt. Eine Studie von Alldred et al. zeigt, dass durch den Double Test unter Einbeziehung des Alters der Schwangeren 68% der Schwangerschaften entdeckt werden, die von Trisomie 21 betroffen sind. Eine Untersuchung von mehr als zwei Markern wird nicht befürwortet. In dieser Studie wurden 18 verschiedene Marker im Blut von insgesamt über 204.000 Schwangeren analysiert. Die Marker können sowohl einzeln oder in Kombination betrachtet werden. Die Analysen umfassten somit 78 verschiedene Screenings zur Erkennung einer Trisomie 21³³.

1.5.2.6 Erweitertes Ersttrimesterscreening

Das erweiterte Screening bezieht sich auf die sonographische Untersuchung des Ungeborenen über die Nackenfaltenmessung hinaus. In Kombination mit dem Ersttrimesterscreening kann so ein ganzheitlicher Eindruck vom körperlichen Zustand und eventuellen Auffälligkeiten gewonnen werden.

Abb 7 Dopplersonographische Aufzeichnung einer Trikuspidalregurgitation



Eine Trikuspidalregurgitation kommt in 65% der Feten mit Trisomie 21 vor.

1.5.2.7 Zellfreie fetale DNA / NIPT

Als zellfreie fetale DNA (cffDNA) bezeichnet man fetale DNA, die sich außerhalb der fetalen Körperzellen nachweisen lässt. Besonders interessant wird dies in der Pränataldiagnostik, da zellfreie DNA plazentagängig ist und somit als Serumparameter im Blut der Mutter nachgewiesen werden kann. Mit zunehmender Gestationsdauer steigt der Anteil der zellfreien DNA im maternalen Blut weiter an. Ab der 10. Schwangerschaftswoche beträgt der Gesamtanteil kindlicher zellfreier DNA im Blut der Mutter in etwa 10%. Dies reicht aus, um eine vorliegende Chromosomenstörung diagnostizieren zu können. Ein häufiger Zeitpunkt zur Testdurchführung liegt in der 11. bis 13. Schwangerschaftswoche nach durchgeführtem Ersttrimesterscreening. Es ist möglich bis zum Ende der Schwangerschaft auf zellfreie fetale DNA zu testen. Aufgrund der derzeit noch sehr hohen Kosten empfiehlt die International Society for Prenatal Diagnosis den Bluttest aktuell ausschließlich Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine Chromosomenstörung. Die größte Studie zu nicht-invasiven Pränataltests umfasst ein Patientengut von 18.500 Schwangeren. Die sogenannte NEXT-Studie (Non-Invasive Examination of Trisomy) schloss Schwangere mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 12,5 Wochen ein. Bei allen Patientinnen wurde sowohl NIPT als auch das Ersttrimesterscreening durchgeführt. Die Detektionsrate des NIPT lag bei 100%. Im Vergleich dazu lag die Detektionsrate beim Ersttrimesterscreening bei 79%. Die Falschpositivrate des NIPT lag bei 0,06% und war damit 90-mal niedriger

als die Falschpositivrate des Ersttrimesterscreenings (5,4%)³⁵. Auch die Studie von Bianchi et al. zeigte, dass die Falschpositivrate bei Trisomie 21 im Vergleich zum konventionellen Screening von 3,6% auf 0,3% gesenkt werden konnte. Bei der Trisomie 18 konnte die Falschpositivrate von 0,6% auf 0,2% gesenkt werden. Der Test detektierte 100% der Aneuploidien. Der negative prädiktive Wert (Erkennen falschnegativer Befunde) betrug 100%³⁶. Somit könnte möglicherweise zukünftig bei negativem Test auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden. Eine Meta-Analyse von Mackie et al. untersuchte anhand der Ergebnisse von 117 Studien die Genauigkeit der zellfreien fetalen DNA als nicht invasiven Pränataltest im Hinblick auf unterschiedliche Bedingungen (Geschlecht, Rhesusfaktor, Trisomie 21, 18, 13 und Monosomie X). Bei 148.344 Untersuchungen ergab sich eine Detektionsrate von 99,4% für die Trisomie 21. 146.940 Untersuchungen ergaben eine Detektionsrate von 97,7% für die Trisomie 18. Die Trisomie 13 wurde bei 134.691 Untersuchungen zu 90,6% detektiert. Monosomie X wurde zu 92,9% detektiert (6.712 Untersuchungen)³⁷.

1.6 Der Ductus venosus im Ersttrimesterscreening

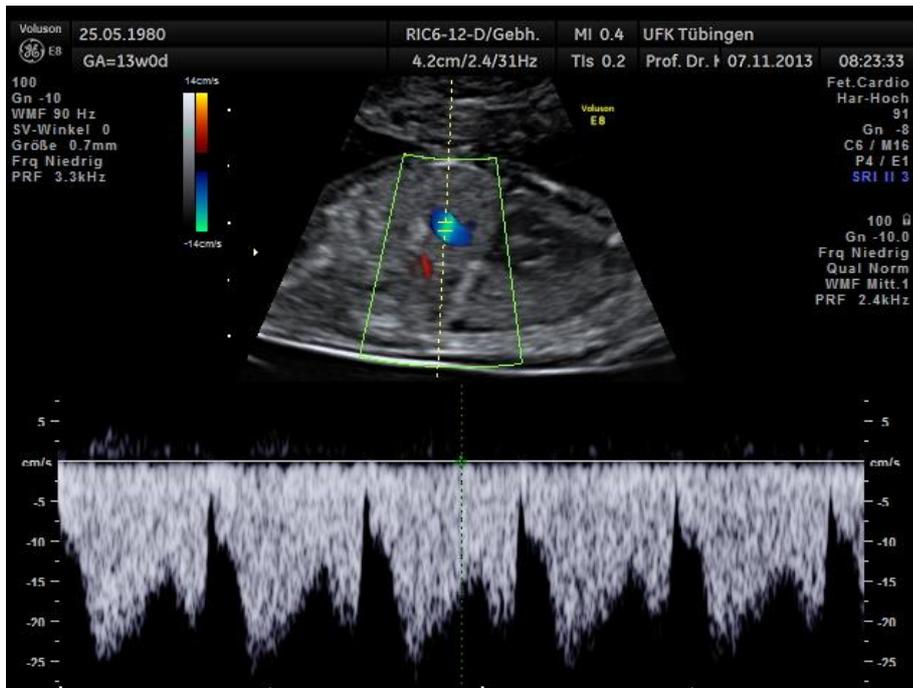
Der Ductus venosus agiert als wichtiger Regulator im fetalen Blutkreislauf. Er leitet als Shunt mit hoher Geschwindigkeit einen Großteil des sauerstoffreichen Blutes der Vena umbilicalis an der Leber vorbei in die Vena cava inferior zum rechten Vorhof. Von dort gelangt der Großteil des Blutvolumens durch das Foramen ovale in den linken Vorhof. Über die Mitralklappe gelangt das Blut in den linken Ventrikel um von hier aus, wie beim Erwachsenen, über die Aorta den systemischen Kreislauf zu perfundieren³⁸. Beim gesunden Erwachsenen obliteriert der DV und ist nur noch als Ligamentum venosum residuell auffindbar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine zusätzliche Messung des fetalen Blutflusses im Ductus venosus die Spezifität des Ersttrimesterscreenings verbessert³⁹⁻⁴¹. Ein fehlender Fluss im Ductus venosus oder gar ein Rückfluss während der Vorhofkontraktion können auf eine gestörte Herzfunktion hindeuten⁴². Auch Komplikationen wie intrauterine Wachstumsstörungen, fetale Anämie oder das fetofetale Transfusionssyndrom können sich in einem auffälligen Flussmuster widerspiegeln⁴³.

1.6.1 Messmethoden

Von allen präkardialen Venen gibt der Ductus venosus die beste und sicherste Auskunft über die myokardiale Hämodynamik und die Funktion des fetalen Herzens. Um rasch einen guten Überblick zu bekommen, sollte zunächst der intrahepatische

Verlauf der Vena umbilicalis aufgesucht und eingestellt werden. In der Verlängerung der Nabelschnurvene kann nun der Abgang des Ductus venosus aufgesucht werden. Am sogenannten Isthmus verengt er sich (0,5 mm bis $\frac{1}{4}$ der Größe der Vena umbilicalis) und wird dann bis zur Einmündung in die Vena cava immer breiter. So entsteht sonographisch ein trichterförmiges Bild des Ductus venosus. Der Durchmesser liegt meist bei etwa 2 mm, die Länge beträgt bis 20 mm. Für die korrekte Messung sollte der fetale Rumpf in mittlerer sagittaler Ebene dargestellt und vergrößert werden. Da die Blutflussgeschwindigkeit des Ductus venosus, aufgrund des viel geringeren Durchmessers, 3- bis 4-fach höher als die der Vena umbilicalis ist, lässt sich der Unterschied mithilfe der Farbkodierung deutlich nachweisen. Der Farbumschlag, als Ort der höchsten Geschwindigkeit, wird als Aliasing-Phänomen bezeichnet. Zur Ableitung der Strömungssignale sollte das Dopplerfenster direkt im Bereich des Aliasings positioniert werden. Die normale Dopplerflusskurve des Ductus venosus weist einen kontinuierlichen triphasischen Vorwärtsfluss auf⁴⁴(Abb 8). Zur Beurteilung der zweigipfeligen Dopplerkurve werden die maximalen Flussgeschwindigkeiten während der ventrikulären Systole (s-Welle) herangezogen. Während der Diastole wird die d-Welle aufgezeichnet und entspricht dem AV-Einfluss. Auf die Diastole folgt eine Einkerbung, die man als a-Welle bezeichnet ein Korrelat für die Vorhofkontraktion während der späten Diastole. Die Flussgeschwindigkeit erreicht nun ihren niedrigsten Wert⁴⁵. Die a-Welle ist in der Regel positiv, da ein antegrader AV-Fluss vorliegt. Diese Phasen spiegeln hämodynamisch den zeitlich rasch wechselnden Druckgradienten zwischen Vena umbilicalis und rechtem Vorhof. Der höchste Druckgradient zwischen Ductus venosus und rechtem Vorhof zeigt sich während der ventrikulären Systole und entsteht durch das Tiefertreten der AV-Klappen. Es entwickelt sich ein antegrader Fluss, der in einer Füllung der Vorhöfe resultiert.

Abb 8 Physiologisches Flussprofil des Ductus venosus beim gesunden, euploiden Feten in der 14. SSW



Zu erkennen ist die zweigipfelige Dopplerkurve mit der d-Welle als Korrelat für den AV-Einfluss während der Diastole und der a-Welle als Korrelat für die Vorhofkontraktion während der späten Diastole.

Ein fehlender oder retrograder Fluss im Ductus venosus spiegelt sich in einer negativen a-Welle wider (Abb 9). Er entsteht durch einen erhöhten Druck im rechten Vorhof und weist häufig auf eine veränderte kardiale Funktion hin.

Abb 9 Retrograder Fluss im Ductus venosus bei einem Feten mit Trisomie 21 in der 14. SSW (Abb 9a + 9b)

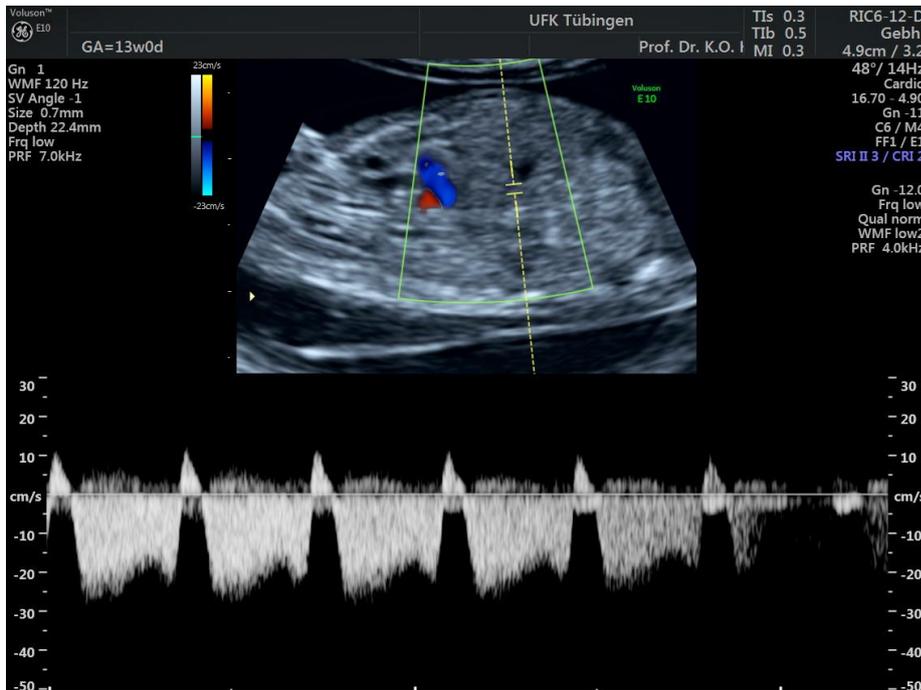


Abb 9a Zu erkennen ist der retrograde Fluss im Ductus venosus anhand der negativen a-Welle.

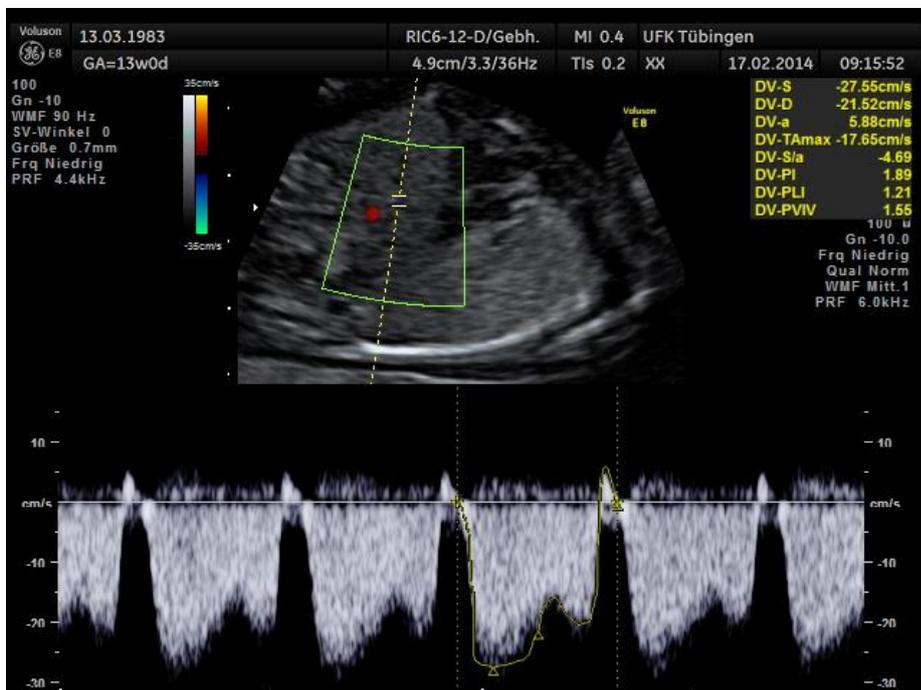


Abb 9b Exemplarische Darstellung der Messung des PIV beim selben Feten wie in Abb 9a

In den nur wenige Millimeter entfernten Lebervenen ist die a-Welle physiologischerweise negativ. In der Vena cava inferior können sowohl positive als auch negative Flussmuster vorkommen. Eine Überlagerung mit diesen Gefäßen kann also eine negative a-Welle des Ductus venosus vortäuschen⁴⁶.

In mehreren Studien wurde ein negativer Fluss signifikant häufiger bei Trisomie 21, Trisomie 13, Trisomie 18 und Herzfehlern nachgewiesen⁴⁷⁻⁵¹. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der kardialen Funktion.

Man kann den Blutfluss im Ductus venosus auf zwei unterschiedliche Arten messen. Die gängigere Messmethode beruht auf der bereits erwähnten Erfassung der a-Welle. Diese Methode bringt jedoch auch Nachteile mit sich. Eine große prospektive Studie von Maiz et al. untersuchte über 10.000 Patienten in der 11. bis 13+6 Schwangerschaftswoche. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Chromosomenstörungen, Herzfehler und fetalen Tod wiesen in der dopplersonographischen Untersuchung eine negative a-Welle auf. In 80% der Fälle, in denen eine negative a-Welle gemessen wurde, war das Outcome der Schwangerschaft jedoch völlig normal⁵². Die dichotome Messmethode ist stark untersucherabhängig und bei mehrdeutigen Ergebnissen der Doppleruntersuchung kann keine klare Aussage über die Pathologie getroffen werden. Die alternative Messmethode liegt in der Bestimmung des Pulsatilitätsindex des Ductus venosus (PIV). Der PIV repräsentiert den gesamten Flusszyklus des Ductus venosus und nicht nur die a-Welle. Eine kombinierte Messung von DV und PIV ergab in einer Studie mit 44.756 Schwangeren eine Detektionsrate von 94% und eine Falschpositivrate von 1,6%⁴⁰. Auch diese Studie untersuchte die kombinierte Messung von DV und PIV im Ersttrimesterscreening bei 5.280 euploiden und 127 Feten mit Trisomie 21. Mit der alleinigen Messung des DV und des PIV in Kombination mit dem mütterlichen Alter und der fetalen Nackentransparenz konnten jeweils Detektionsraten von 87% bei einer Falschpositivrate von 3% erzielt werden. Wurden die Untersuchungsmethoden des Ductus venosus kombiniert mit einbezogen konnte dadurch die Detektionsrate nicht angehoben werden⁵³.

Eine Studie von Teixeira et. al fasste die Daten von 843 untersuchten Feten zusammen, um Referenzkurven zur Messung des Blutflusses des Ductus venosus im Ersttrimesterscreening zu erstellen und mit bestehenden Kurven zu vergleichen. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Einlingsschwangerschaft, eine Scheitel-Steiss-Länge (SSL) zwischen 34 mm und 84 mm, sowie ein Geburtsgewicht, welches zum Gestationsalter passt. Frühgeburten, sowie Feten mit Anomalien wurden ausgeschlossen. Es wurden die s-Welle, d-Welle, a-Welle, TAMXV und PIV gemessen. Die Datenanalyse zeigte einen Anstieg der s-Welle, d-Welle, a-Welle und der TAMXV mit dem größer werden der SSL. Der PIV stieg bis zu einer SSL von 63 mm an und fiel danach wieder ab⁵⁴.

1.6.2 Screening auf Chromosomenstörungen

Bei Feten mit chromosomalen Auffälligkeiten lässt sich häufig eine abnorme a-Welle verzeichnen⁵⁵. Eine kombinierte Datenauswertung aus insgesamt 8 verschiedenen Studien zeigte einen veränderten Blutfluss im Ductus venosus in 3,7% der euploiden Feten und in 69,1%, 71,3%, 64,5% und 76,2% der Feten mit Trisomie 21, 18, 13 und Turner Syndrom^{41,51,56-62}.

In einer Studie mit 19.614 Schwangeren konnte belegt werden, dass eine zusätzliche Messung des Blutflusses im Ductus venosus die Spezifität des Ersttrimesterscreenings verbessern kann. Die Detektionsrate für Trisomie 21 beträgt ohne zusätzliche Messung 90% und die Falschpositivrate 5%. Durch zusätzliche Messung des Blutflusses im Ductus venosus konnte die Detektionsrate auf 96% erhöht werden. Die Falschpositivrate wurde sogar halbiert. Bei Trisomie 18, 13 und dem Turner-Syndrom konnte die Detektionsrate auf 92%, 100% und 100% erhöht werden⁴¹.

1.6.3 Screening auf Herzfehler

Liegt eine gestörte Herzfunktion, zum Beispiel im Rahmen einer Chromosomenstörung, vor, so kann man dies ebenfalls an Abweichungen des typischen Flussmusters bei der dopplersonographischen Darstellung feststellen. Eine Studie von Borrell et al., welche 12.800 gesunde Feten und 37 mit schweren Herzfehlern einschloss, erbrachte mittels der Messung des Blutflusses im Ductus venosus eine Detektionsrate von 40%⁶³. Eine Meta-Analyse von Papatheodorou et al., welche neun Studien umfasste und mehr als 50.000 gesunde Feten und 194 mit schweren Herzfehlern einschloss zeigte, dass in der Hälfte der Fälle ein gestörtes Flussmuster im Ductus venosus zu verzeichnen war⁶⁴. Das Risiko eines Herzfehlers verdreifacht sich bei euploiden Feten mit auffälliger Nackentransparenz, wenn die Ductus venosus Messung einen fehlenden oder retrograden Blutfluss ergeben hat. Eine Halbierung des Risikos ergab sich hingegen, wenn die Messung des Blutflusses keine Auffälligkeiten ergeben hatte^{62,65}. Auch einige Herzfehler, welche erst postnatal zum Herzversagen führen, äußern sich in einer negativen a-Welle im ersten Trimenon^{42,49,66}.

1.6.4 Screening auf FFTS bei monochorial angelegter Geminigravidität

Das fetofetale Transfusionssyndrom (FFTS) ist eine schwerwiegende Komplikation bei monochorial angelegten Mehrlingsschwangerschaften. Bedingt durch plazentare Anastomosen der Gefäße der Feten kann es zu einem Ungleichgewicht in den

Blutkreisläufen kommen, sodass einer der Zwillinge mit Blut überversorgt wird (Akzeptor), während der andere an einer Unterversorgung leidet (Donor). Matias et al. nahm an, dass ein abnormer Blutfluss im Ductus venosus bei monochorial angelegten Gemini im ersten Trimester ein Prädiktor für ein FFTS sein könnte. Die Studie umfasste 11 monochooriale Schwangerschaften. Insgesamt entwickelten 2 Gemini ein FFTS und wiesen zusätzlich eine negative a-Welle auf. Keine der Schwangerschaften mit normalen Messungen des Blutflusses im Ductus venosus entwickelte ein FFTS⁶⁷. Eine etwas größere Studie von Maiz et al. zeigte in 10 von 26 der untersuchten Geminigraviditäten die im Verlauf ein FFTS entwickelten eine negative a-Welle⁶².

1.6.5 Screening auf schlechtes Outcome einer Schwangerschaft im Allgemeinen

Eine Studie von Matias et al. untersuchte ob die Messung des Blutflusses im Ductus venosus im ersten Trimester genutzt werden kann, um ein schlechtes Outcome der Schwangerschaft vorherzusagen. Von 185 Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt oder intrauterinem Fruchttod im Verlauf war in 11% eine negative a-Welle zu verzeichnen⁵².

1.7 Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist mittels retrospektiver Datenanalyse zu untersuchen, inwiefern die Qualität des Ersttrimesterscreenings durch die Kombination zweier verschiedener sonographischer Messmethoden verbessert werden kann.

Durch die Kombination der Beurteilung der a-Wellen und der weniger untersucherabhängigen, kontinuierlichen Messung des Pulsatilitätsindexes soll untersucht werden, inwiefern die Detektionsrate für das Vorliegen einer Trisomie 21 angehoben werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkonzept und Einschlusskriterien

Die retrospektive Datenanalyse wurde an der Universitätsfrauenklinik Tübingen (UFK), einem tertiären Referenzzentrum, durchgeführt. Mit Hilfe der digitalen Datenbank der UFK (Viewpoint, GE Healthcare, München/Deutschland) wurden alle Einlingsschwangerschaften ausgesucht, welche zwischen 2007 und 2016 zum Ersttrimesterscreening vorstellig waren. In die Studie eingeschlossen wurden diejenigen, bei denen alle Informationen vollständig vorlagen (maternales Alter und Gewicht, geburtshilfliche Vorgeschichte, SSL, NT, DV, PIV, Klassifikation der a-Welle des DV). Bestand der Verdacht auf eine Chromosomenstörung, wurde der entsprechende Karyotyp entweder pränatal oder postnatal zytogenetisch analysiert. Alle Neugeborenen wurden von einem Pädiater klinisch untersucht. Wenn phänotypisch keine Auffälligkeiten vorlagen, wurde von einem normalen Karyogramm ausgegangen.

Das Ersttrimesterscreening findet in der 11+0 bis 13+6 Schwangerschaftswoche statt. Die SSL liegen dann zwischen 45 und 84 mm. Routinemäßig werden an der UFK die SSL, NT sowie zusätzliche sonographische Parameter, die den Blutfluss im Ductus venosus enthalten, gemessen. Des Weiteren wird eine gründliche anatomische Untersuchung jedes Feten durchgeführt^{26,68}. Die Untersuchungsgeräte (GE E8, GE E10, Philips IU22 und Philips Epiq 7) verfügen über einen automatischen Messalgorithmus zur Bestimmung des PIV. Die Beurteilung der a-Welle erfolgte jeweils durch den Untersucher. Die Ersttrimesterscreenings wurden durch neun verschiedene Untersucher durchgeführt. Alle Untersucher sind durch die Fetal Medicine Foundation UK (FMF) zertifiziert. Alle Messungen wurden in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Richtlinien durchgeführt. Manche Fälle, die in diese Studie eingeschlossen wurden, wurden ebenfalls in eine andere, bereits veröffentlichte Studie eingeschlossen⁶⁸.

Der PIV ist definiert als⁶⁹:

$$\frac{(\text{systolischer Spitzenfluss} - \text{Spitzenfluss der a-Welle})}{\text{zeitlich gemittelte Maximalgeschwindigkeit (TAMXV)}}$$

Diese Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt (Projektnummer: 157/2017BO2).

2.2 Ausschlusskriterien

Schwangerschaften mit anderen Chromosomenstörungen als Trisomie 21 wurden nicht eingeschlossen.

2.3 Statistische Analysen

Die PIV-Verteilung, sowie die 95. Perzentile, die in dieser Studie verwendet wurde, basieren auf veröffentlichten Daten der FMF UK⁴⁰. Die PIV Messungen wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste alle diejenigen, die unter der 95. Perzentile lagen. Die zweite Gruppe umfasste diejenigen, die über der 95. Perzentile lagen. An der 95. Perzentile ändert sich der Wahrscheinlichkeitsquotient für Trisomie 21 von <1 auf >1 . Diese beiden Gruppen wurden dann bezüglich der Prävalenz einer negativen a-Welle miteinander verglichen. Zur Untersuchung, ob die Richtung der a-Welle unabhängig vom kalkulierten Risiko für Trisomie 21 dazu beiträgt, wurden mehrere logistische Regressionsanalysen verwendet.

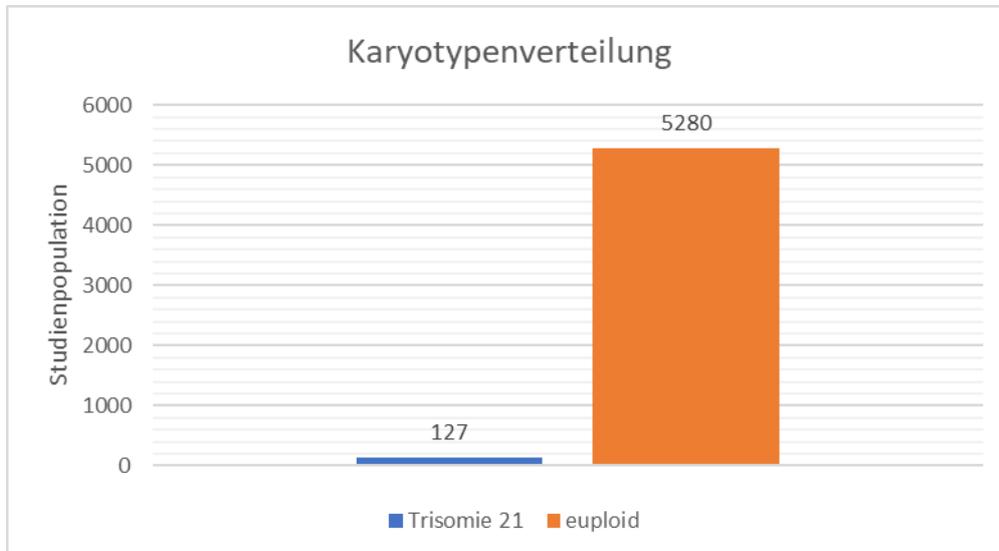
Bei jedem Patienten wurde das Risiko für die eingeschlossene Chromosomenstörungen basierend auf mütterlichem Alter und Gewicht, Gestationsalter, fetale Nackenfaltendicke, und dem Blutfluss im Ductus venosus (entweder Klassifikation anhand der a-Welle oder die Messung des PIV) berechnet^{8,24,40,70-72}. Außerdem wurde das auf dem maternalen Alter, der fetalen Nackendichte und des PIV basierende Risiko, mit den entsprechenden positiven oder negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnissen multipliziert, je nachdem ob die a-Welle negativ war oder nicht⁴¹. Anhand dieser Analysen konnte das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21 basierend auf dem mütterlichen Alter, der fetalen Nackendichte und dem Blutfluss im Ductus venosus (als PIV, als dichotome Klassifikation, oder beide Methoden in Kombination) miteinander verglichen werden. Außerdem wurde das Risiko einer Trisomie 21 aus den drei zuvor genannten Parametern, ohne Einbezug der Nackentransparenzmessung, berechnet, um den alleinigen Effekt des Blutflusses im Ductus venosus besser zu evaluieren. Alle Risiken wurden basierend auf den aktuellen Daten der FMF UK Algorithmen zur Erfassung des PIV (2012) und der a-Wellen Evaluation berechnet (2009)^{40,70}. Die verschiedenen Untersuchungsstrategien wurden mittels ROC-Kurven analysiert.

Statistische Signifikanz ist bei $p = 0,05$ gegeben.

3 Ergebnisse

Insgesamt konnten 5.407 schwangere Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. In der Karyotypisierung zeigten sich 97,7% der untersuchten Feten euploid (n=5.280), wiederum 2,3% (n=127) wiesen eine Trisomie 21 auf. (Abb 10).

Abb 10 Grafische Darstellung der Karyotypenverteilung der Feten



Von 5.407 in die Studie eingeschlossenen Schwangerschaften wiesen 127 Feten eine Trisomie 21 auf, 5.280 Feten waren euploid.

3.1. Maternale Daten

Tabelle 1 Maternale Daten⁵³

	Trisomie 21			Euploid		
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum
mütterliches Alter in Jahren	36,6	19,7	46	33,7	15,9	52,6
Mütterliches Gewicht vor der SS in kg	66	44,6	113	63,8	35	174
Größe der Mutter in cm						
Gestationsalter in Wochen	13,1	12,6	13,5	12,9	12,6	13,3

In der euploiden Kohorte lag das mediane maternale Alter bei 33,9 Jahren und in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 36,9 Jahren. Das Altersmaximum der Mütter mit euploiden Feten lag bei 52,6 Jahren, bei Müttern mit Feten mit Trisomie 21 bei 46,0

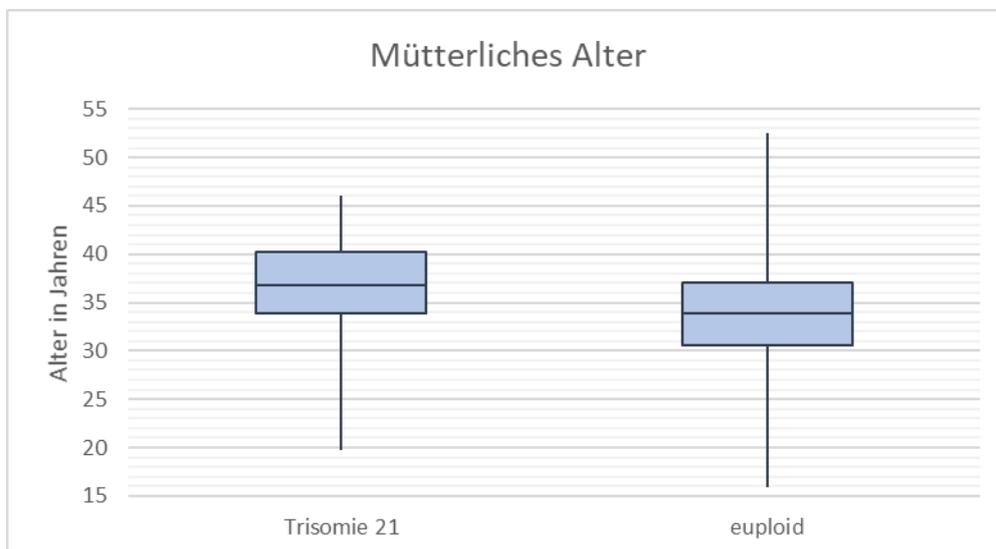
Jahren. In der euploiden Kohorte lag das Altersminimum bei 16,0 Jahren, während es in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 19,7 Jahren lag.

Das mediane mütterliche Gewicht vor der Schwangerschaft lag in der euploiden Kohorte bei 63,8 kg und in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 66,0 kg. Das Höchstgewicht in der euploiden Kohorte betrug 174 kg und 113 kg in der Kohorte mit Trisomie 21. Das niedrigste Gewicht lag in der euploiden Kohorte bei 35 kg und in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 44,6 kg.

Die Körpergröße lag in der gesamten Studienpopulation im Median bei 167 cm. Das Maximum der Körpergröße betrug 200 cm, das Minimum 135 cm.

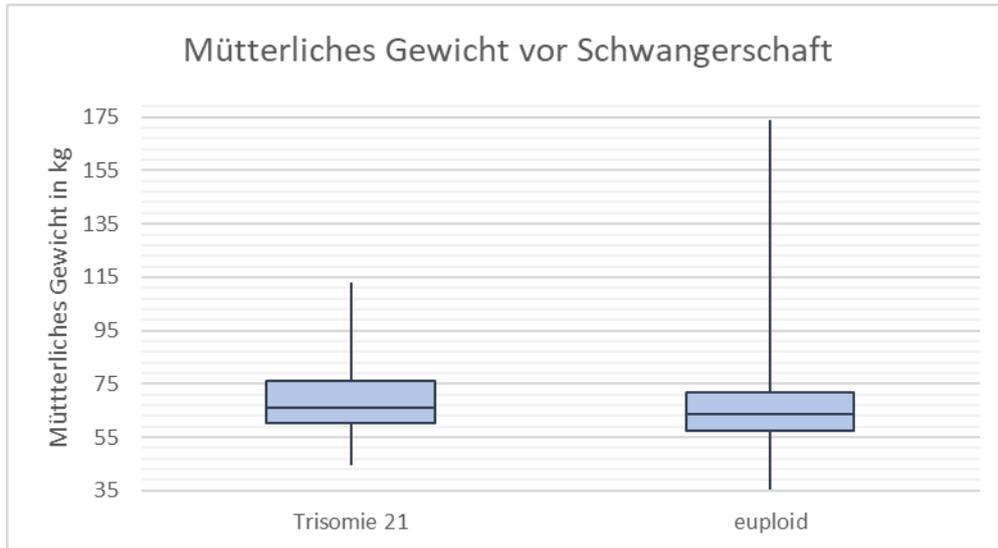
Das mediane Gestationsalter lag in der euploiden Kohorte bei 12,9 Wochen und bei 13,1 Wochen in der Kohorte mit Trisomie 21. Das Maximum betrug in der euploiden Kohorte 13,3 Wochen, in der Kohorte mit Trisomie 21 13,5 Wochen. Das Minimum lag bei 12,6 Wochen in beiden Studienpopulationen.

Abb 11 Vergleich des maternalen Alters beider Kohorten



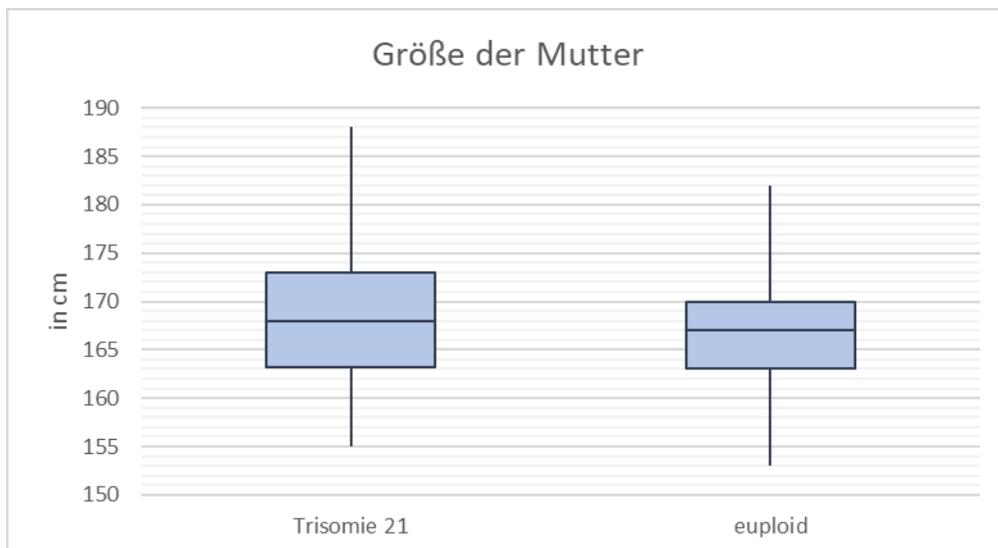
Das mediane mütterliche Alter lag in der euploiden Kohorte bei 33,9 Jahren (Min.:16,0; Max.:52,6). In der Kohorte mit Trisomie 21 waren die Mütter im Median 36,9 Jahre (Min.: 19,7; Max.: 46,0) alt.

Abb 12 Körpergewichtsverteilung der beiden Kohorten vor der Schwangerschaft



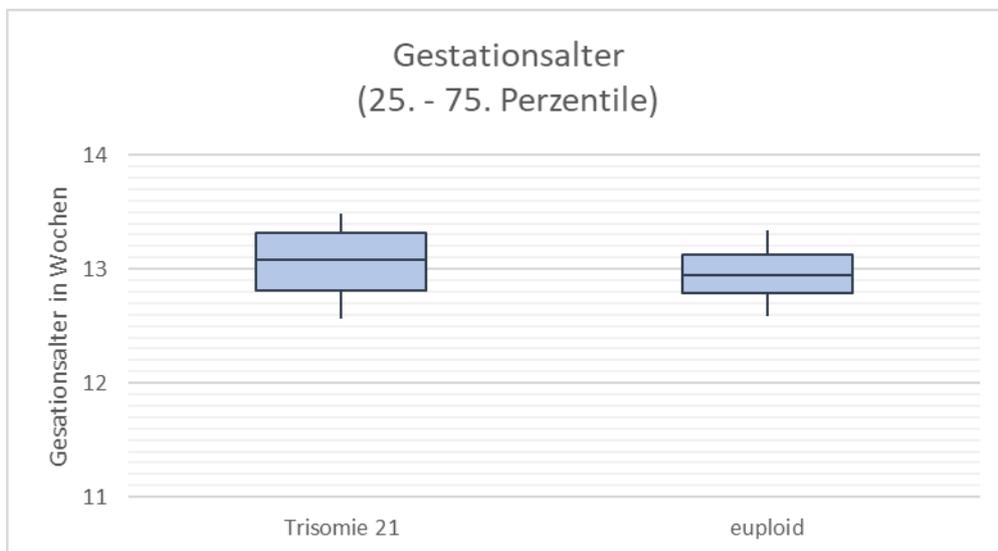
Das mediane Körpergewicht vor der Schwangerschaft lag in der euploiden Kohorte bei 63,8 kg (Min.:35 kg; Max.:174 kg). In der Kohorte mit Trisomie 21 wogen die Mütter im Median 66 kg (Min.:44,6 kg; Max.:113 kg).

Abb 13 Größenverteilung beider Kohorten



Die mediane Körpergröße der gesamten Studienpopulation lag bei 167 cm (Min.:135 cm; Max.:200 cm).

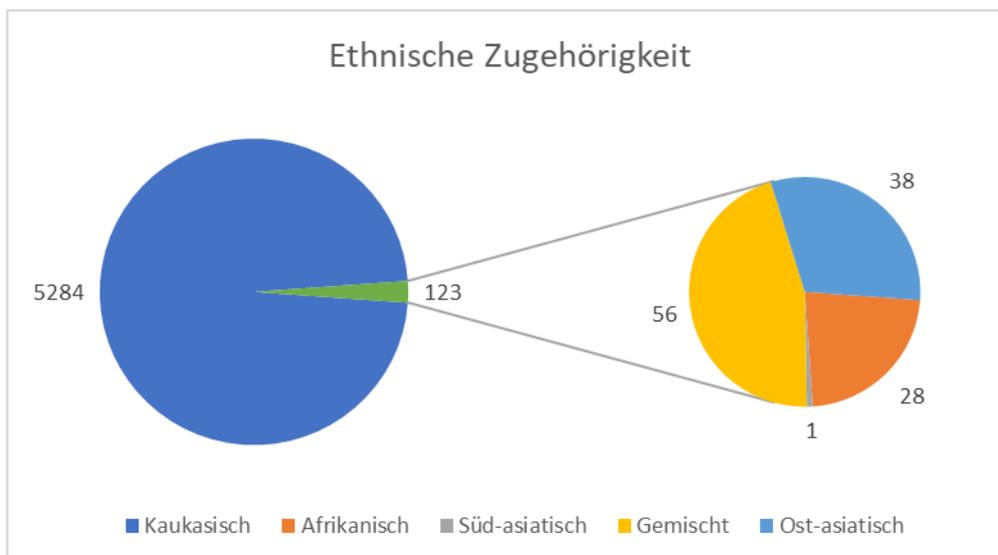
Abb 14 Vergleich des Gestationsalters beider Kohorten



Im Median lag das Gestationsalter in der euploiden Kohorte bei 12,9 Wochen (Max.: 13,3 Wochen; Min.: 12,6 Wochen) und bei 13,1 Wochen (Max.: 13,5 Wochen; Min.: 12,6 Wochen) in der Kohorte mit Trisomie 21.

Die ethnische Zugehörigkeit ließ sich in 5 Gruppen unterteilen: Kaukasisch, Afrikanisch, Süd-asiatisch, Gemischt und Ost-asiatisch (Abb 15). Der Anteil der kaukasischen Studienpopulation lag bei 97,7% (n=5.284). 1,03% der Mütter waren gemischter Herkunft (n=56). 0,7% Mütter hatten ost-asiatische Wurzeln (n=38). 0,5% stammten aus Afrika (n=28).

Abb 15 Ethnische Zuordnung



97,7% der Studienpopulation hatte kaukasische Wurzeln (n=5.284).

3.2 Fetale Daten

Tabelle 2 Fetale Daten⁵³

	Trisomie 21			Euploid		
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum
Fetale HF in bpm	160	138	184	158	77	221
SSL	68,5	61,3	74,3	66,6	61,7	72,1
NT	3,95	3,4	6,1	1,83	1,61	2,09
ΔNT	2,3	1,5	4,3	0,05	-0,15	0,27
PIV	1,59	0,80	3,75	1,07	0,19	4,29

Die mediane fetale Herzfrequenz lag in der euploiden Gruppe bei 158 bpm und bei 160 bpm in der Kohorte mit Trisomie 21. Das Maximum betrug 221 bpm bei den Euploiden und 184 bpm bei den Feten mit Trisomie 21. Die Minimalwerte lagen bei 77 bpm (euploid) und 138 bpm (Trisomie 21).

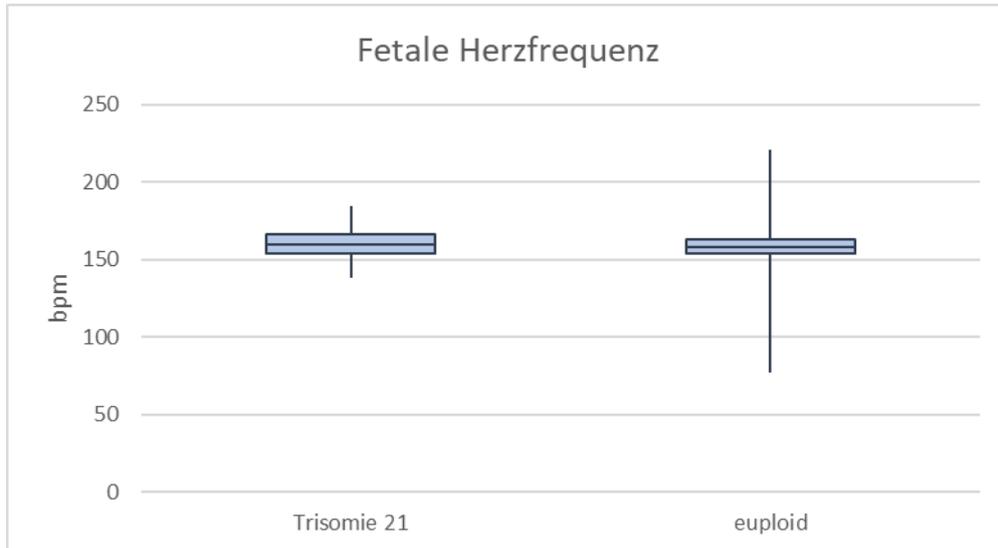
Die mediane SSL lag in der euploiden Kohorte bei 66,6 mm und in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 68,5 mm. Das Maximum betrug in der euploiden Kohorte 72,1 mm und in der Kohorte mit Trisomie 21 74,3 mm. Das Minimum lag bei 61,7 mm in der euploiden Gruppe, in der Kohorte mit Trisomie 21 bei 61,3 mm.

Die mediane fetale Nackentransparenz lag bei 1,8 mm in der euploiden Kohorte, und bei 4,0 mm in der Kohorte mit Trisomie 21. Die maximalen Messwerte lagen jeweils bei 2,1 mm in der euploiden Kohorte und bei 6,1 mm in der Kohorte mit Trisomie 21. Die niedrigsten Werte betragen in der euploiden Kohorte 1,6 mm und in der Kohorte mit Trisomie 21 3,4 mm.

Korrespondierend hierzu ergaben die delta-NT Messungen im Median 0,1 mm in der euploiden Kohorte, beziehungsweise 2,3 mm in der Kohorte mit Trisomie 21. Der höchste Messwert betrug in der euploiden Kohorte 0,3 mm und 4,3 mm in der Kohorte mit Trisomie 21. Das Minimum lag jeweils bei -0,2 mm und 1,5 mm in der euploiden Kohorte und der Kohorte mit Trisomie 21.

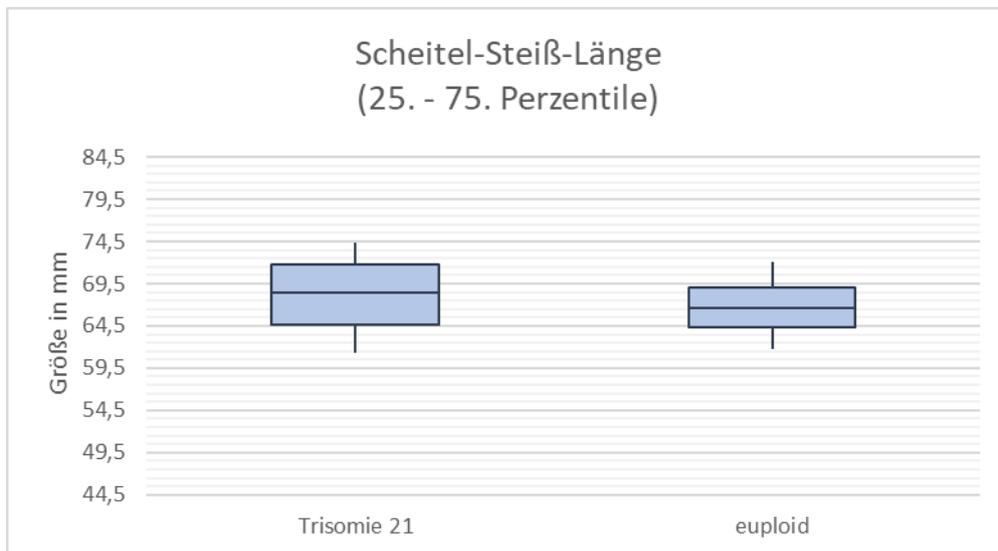
Der mediane PIV in diesen Kohorten lag bei 1,07 (euploid) beziehungsweise 1,6 (Trisomie 21). Der maximale PIV betrug in der euploiden Kohorte 4,3 und in der Kohorte mit Trisomie 21 3,6. Der minimale PIV lag bei 0,2 in der euploiden Kohorte und bei 0,8 in der Kohorte mit Trisomie 21.

Abb 16 Vergleich der Herzfrequenzen von Feten mit Trisomie 21 und euploiden Feten



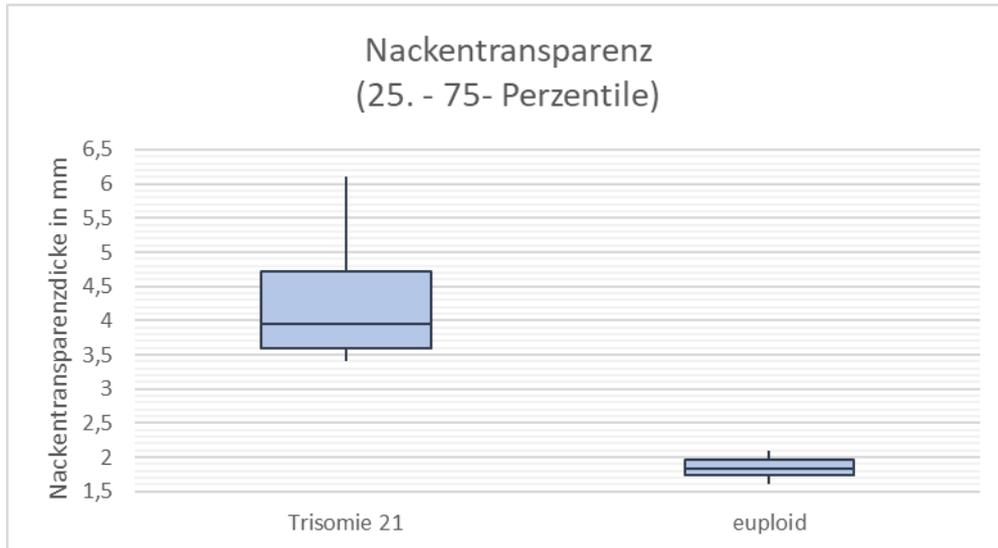
Im Median lag die fetale Herzfrequenz in der euploiden Kohorte bei 158 bpm (Max.: 221 bpm; Min.: 77 bpm) und bei 160 bpm (Max.: 184 bpm; Min.: 138 bpm) in der Kohorte mit Trisomie 21.

Abb 17 Vergleich der SSL beider Kohorten



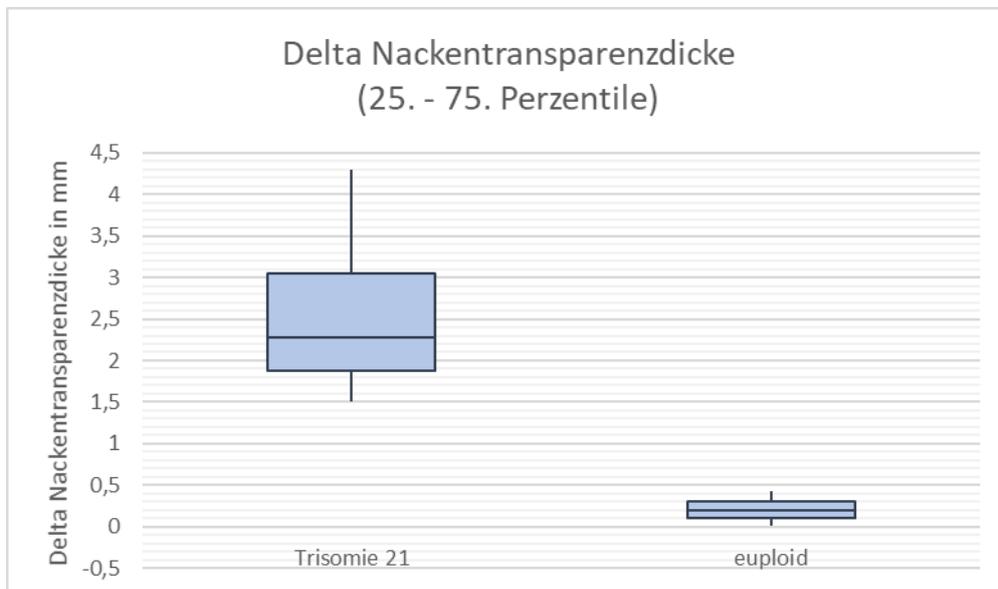
Im Median lag die SSL in der euploiden Kohorte bei 66,6 mm (Max.: 72,1 mm; Min.: 61,7 mm) und bei 68,5 mm (Max.: 74,3 mm; Min.: 61,3 mm) in der Kohorte mit Trisomie 21.

Abb 18 Vergleich der Nackentransparenzmessungen beider Kohorten



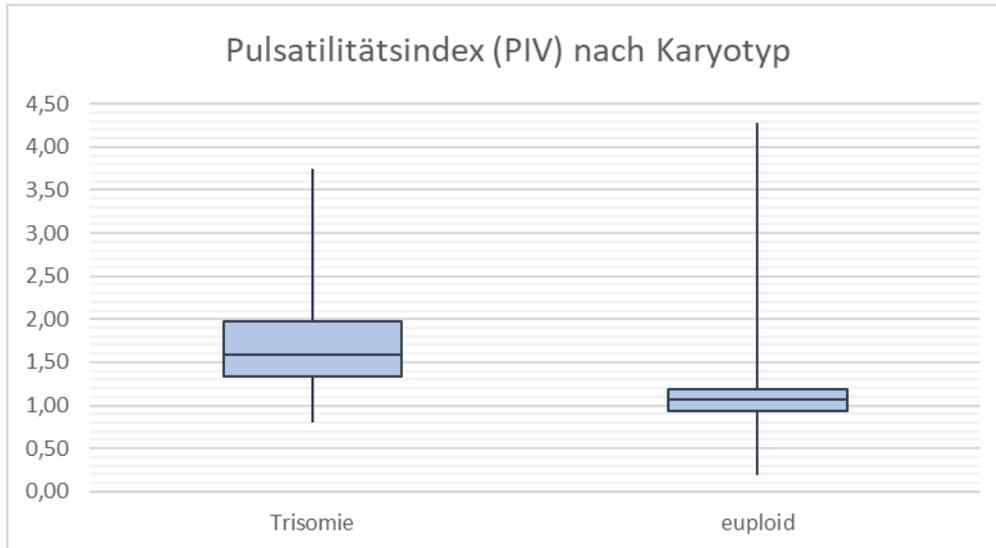
Im Median lag die Dicke der Nackentransparenz in der euploiden Kohorte bei 1,8 mm (Max.: 2,1 mm; Min.: 1,6 mm) und bei 4,0 mm (Max.: 6,1 mm; Min.: 3,4 mm) in der Kohorte mit Trisomie 21.

Abb 19 Vergleich der delta-NT Messungen beider Kohorten



Im Median lag die Dicke der delta-NT in der euploiden Kohorte bei 0,1 mm (Max.: 0,3 mm; Min.: -0,2 mm) und bei 2,3 mm (Max.: 4,3 mm; Min.: 1,5 mm) in der Kohorte mit Trisomie 21.

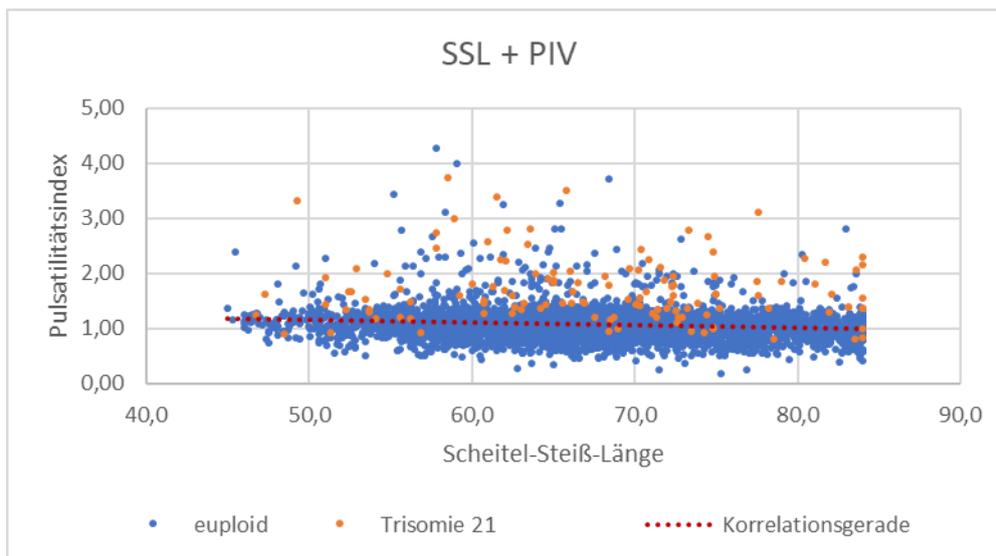
Abb 20 Vergleich der PIV Messungen beider Kohorten



Im Median betrug der PIV in der euploiden Kohorte 1,07 (Max.: 4,3; Min.: 0,2) und 1,6 (Max.: 3,6; Min.: 0,8) in der Kohorte mit Trisomie 21.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten von SSL und PIV, ergab eine negative Korrelation ($C = -0,13$). Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen der SSL und dem PIV nachgewiesen werden.

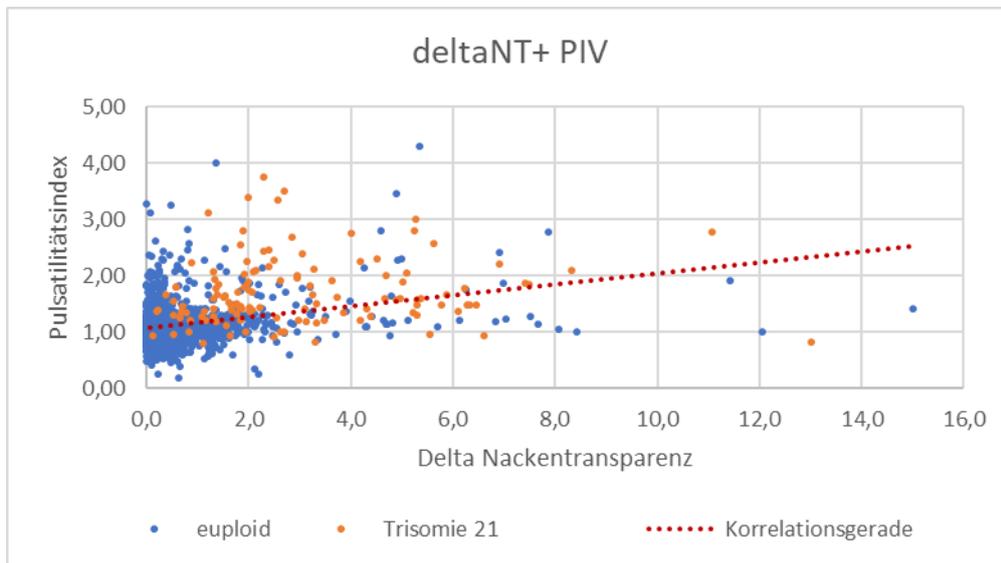
Abb 21 Korrelation der SSL mit dem PIV



Grafische Darstellung der negativen Korrelation zwischen SSL und PIV ($C = -0,13$).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten von delta-NT und PIV ergab $C = 0,3$. Es besteht also ein positiver Zusammenhang.

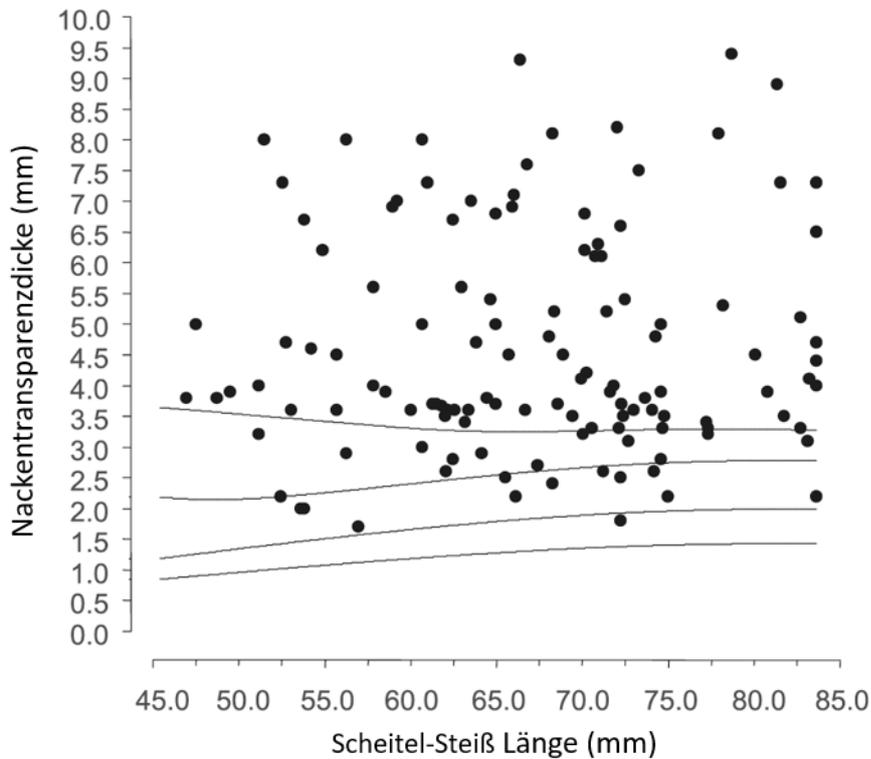
Abb 22 Korrelation von delta-NT mit dem PIV



Grafische Darstellung der positiven Korrelation von delta-NT und PIV (C=0,3).

Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Nackentransparenzmessungen bei Feten mit Trisomie 21.

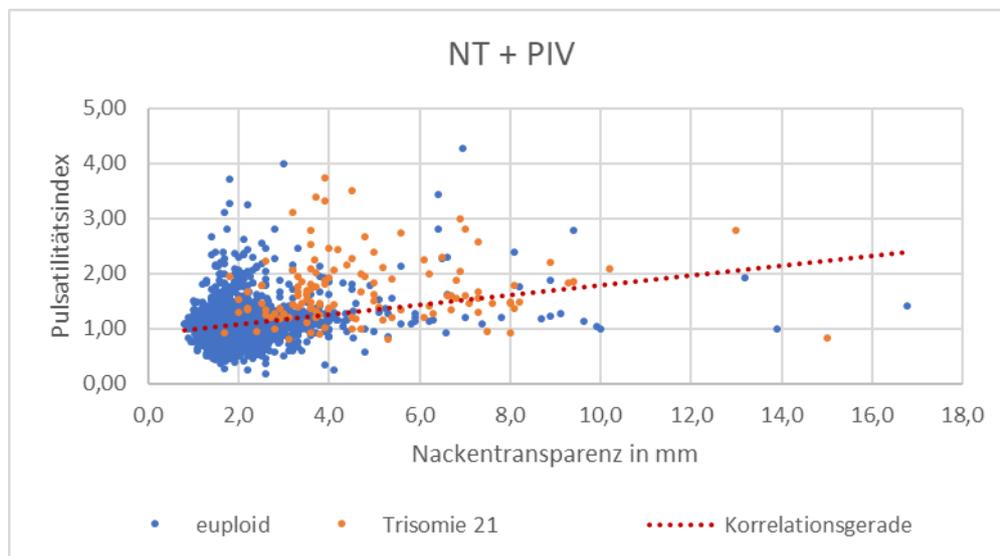
Abb 23 Verteilung der Nackentransparenzmessungen bei Feten mit Trisomie 21



Die Linien repräsentieren die 5. Perzentile, den Median, die 95. und 99. Perzentile der Normalverteilung euploider Feten⁵³.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten von fetaler Nackentransparenz und PIV, ergab eine positive Korrelation (C= 0,3) (Abb 24).

Abb 24 Korrelation der fetalen Nackentransparenz mit dem PIV

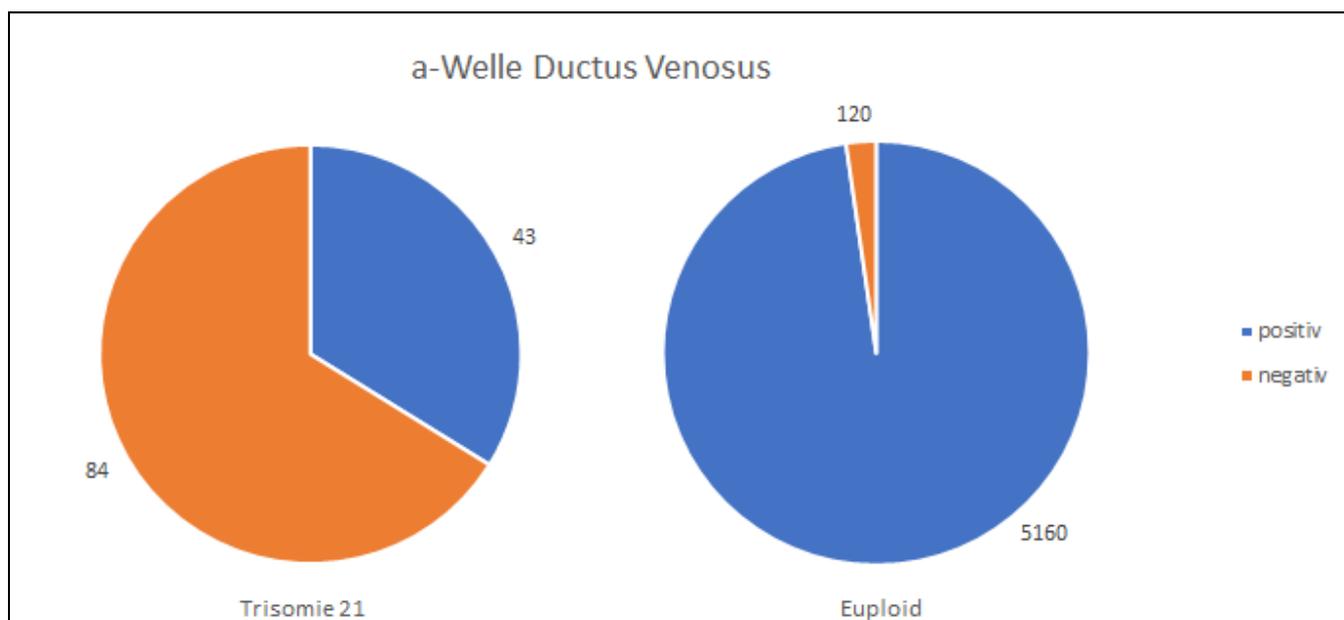


Darstellung der positiven Korrelation zwischen fetaler Nackentransparenz und PIV ($C=0,3$). Die orangenen Punkte beziehen sich auf die Kohorte mit Trisomie 21.

3.3 Ductus venosus Messungen

In 2,3% der Fälle ($n=120$) der euploiden Kohorte wurde eine negative a-Welle gemessen. In der Kohorte mit Trisomie 21 wiesen 66,1% der Feten ($n=84$) eine negative a-Welle in der Ductus venosus Messung auf (Abb 25).

Abb 25 a-Wellen Verteilung beider Kohorten in der Ductus venosus Messung

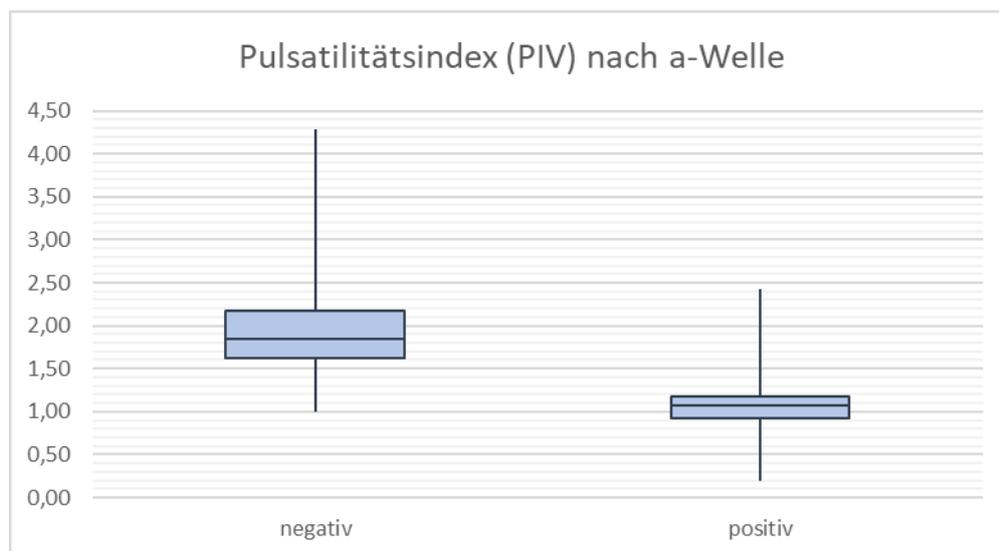


In der Kohorte mit Trisomie 21 wurde bei 84 Feten (66,1%) eine negative a-Welle gemessen. In der euploiden Kohorte lag der Anteil der Feten mit negativ gemessener a-Welle bei 2,3% ($n=120$).

Im Median lag der PIV bei negativ gemessener a-Welle bei 1,8 und bei positiver a-Welle bei 1,07 (Abb 26). Der maximale ermittelte PIV bei negativer a-Welle betrug

4,3 und bei positiver a-Welle 2,4. Der minimale PIV lag bei 1,0 wenn die a-Welle negativ war und bei 0,2, wenn eine positive a-Welle verzeichnet wurde.

Abb 26 Vergleich der PIV Messungen in Abhängigkeit von der a-Welle



Im Median betrug der PIV bei negativ gemessener a-Welle 1,8 (Max.: 4,3; Min.: 1,0) und 1,07 (Max.: 2,4; Min.: 0,2), wenn gleichzeitig eine positive a-Welle verzeichnet wurde.

In der euploiden Kohorte lag die PIV Messung bei 438 (8,3%) beziehungsweise 98 (77,2%) in der Kohorte mit Trisomie 21 auf oder oberhalb der 95. Perzentile (orientiert an der Standardverteilung der FMF UK) (Tab 3).

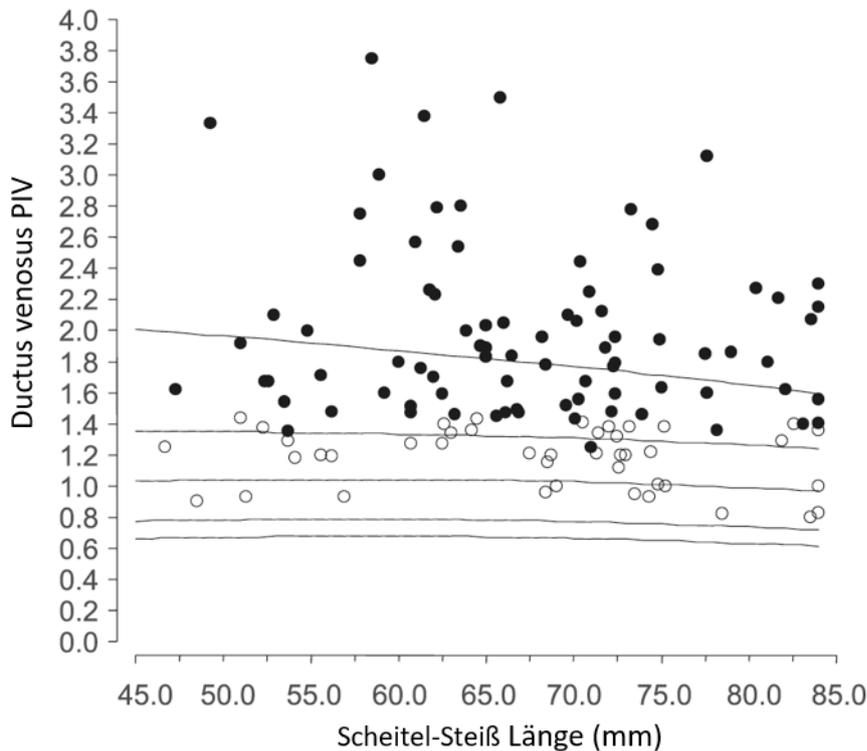
Tabelle 3 PIV und a-Wellen-Messung in euploiden Schwangerschaften und Schwangerschaften mit Trisomie 21⁵³

	Dichotome Ductus venosus Messung	
	a-Welle positiv	a-Welle negativ
Euploid Ductus venosus PIV < 95. Perzentile	4.837 (91.6)*	5 (0.1)*
Euploid Ductus venosus PIV ≥ 95. Perzentile	323 (6.1)*	115 (2.2)*
Trisomie 21 Ductus venosus PIV < 95. Perzentile	28 (22.1)**	1 (0.7)**
Trisomie 21 Ductus venosus PIV ≥ 95. Perzentile	15 (11.8)**	83 (65.4)**

* Anteil aus 5.280 euploiden Schwangerschaften, ** Anteil aus 127 Schwangerschaften mit Trisomie 21

In 115 (26,3%) Fällen wurde in der euploiden Kohorte eine negative a- Welle gemessen, wenn der PIV auf oder oberhalb der 95. Perzentile lag. In der Kohorte mit Trisomie 21 wiesen 83 (84,7%) eine negative a-Welle auf, wenn der PIV erhöht war (Abb 27).

Abb 27 PIV Messungen des Ductus venosus in Feten mit Trisomie 21

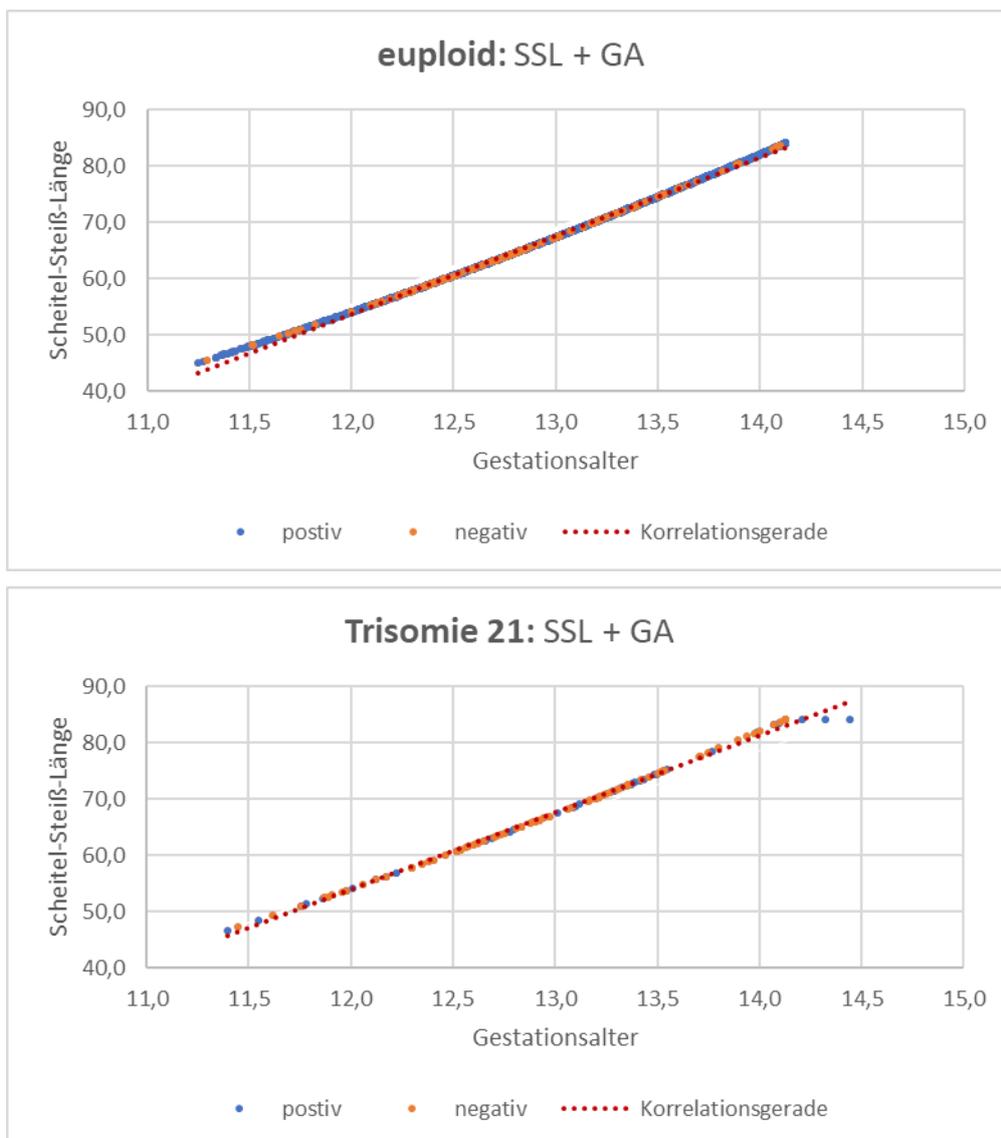


Die weißen Kreise repräsentieren die Messungen mit einer positiven a-Welle. Die schwarzen Kreise stehen für negativ gemessene a-Wellen. Die Linien repräsentieren die 5. Perzentile, den Median, die 95. und 99. Perzentile der Normalverteilung euploider Feten⁵³.

Unter allen Feten mit einem PIV auf oder oberhalb der 95. Perzentile (n=198) lag der Anteil an Feten mit Trisomie 21 bei 41,9% (n=83), wenn zusätzlich die a- Welle negativ war. Bei positiver a-Welle und erhöhtem PIV (n=338) lag der Anteil lediglich bei 4,4% (n=15).

Die Gruppentrennte Korrelation von SSL und Gestationsalter ergab einen Korrelationskoeffizienten von C=1 in der euploiden als auch in der Kohorte mit Trisomie 21. Ein Unterschied der Verteilung der Feten, bei denen eine positive, beziehungsweise negative a-Welle gemessen wurde, konnte nicht erkannt werden.

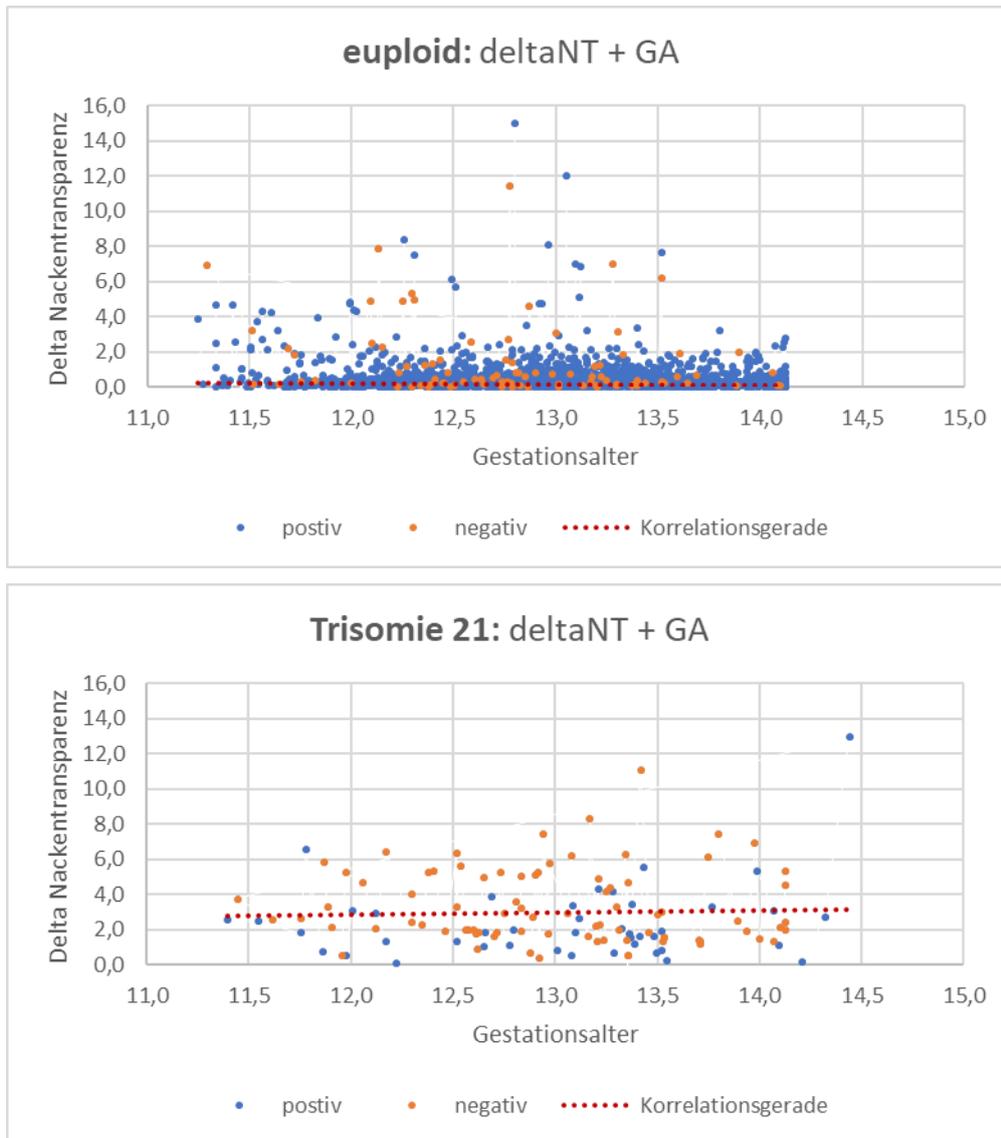
Abb 28, 29 Gruppengenrente Korrelation der SSL mit dem Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiver/negativer a-Welle



Darstellung der positiven Korrelation von SSL und Gestationsalter der euploiden Kohorte ($C=1$) und der Kohorte mit Trisomie 21 ($C=1$). Die blauen Punkte repräsentieren eine positiv gemessene a-Welle, die orangenen Punkte repräsentieren eine negativ gemessene a-Welle.

Die Gruppengenrente Korrelation von delta-NT und Gestationsalter ergab einen Korrelationskoeffizienten von $C=-0,05$ in der euploiden Kohorte und $C=0,04$ in der Kohorte mit Trisomie 21. Ein Unterschied der Verteilung der Feten, bei denen eine positive, beziehungsweise negative a-Welle gemessen wurde, konnte nicht erkannt werden.

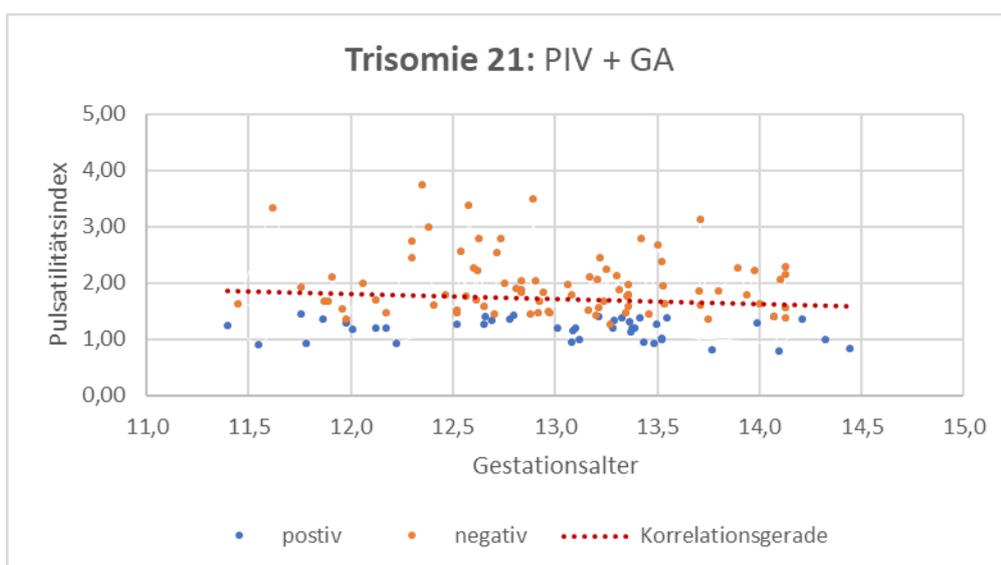
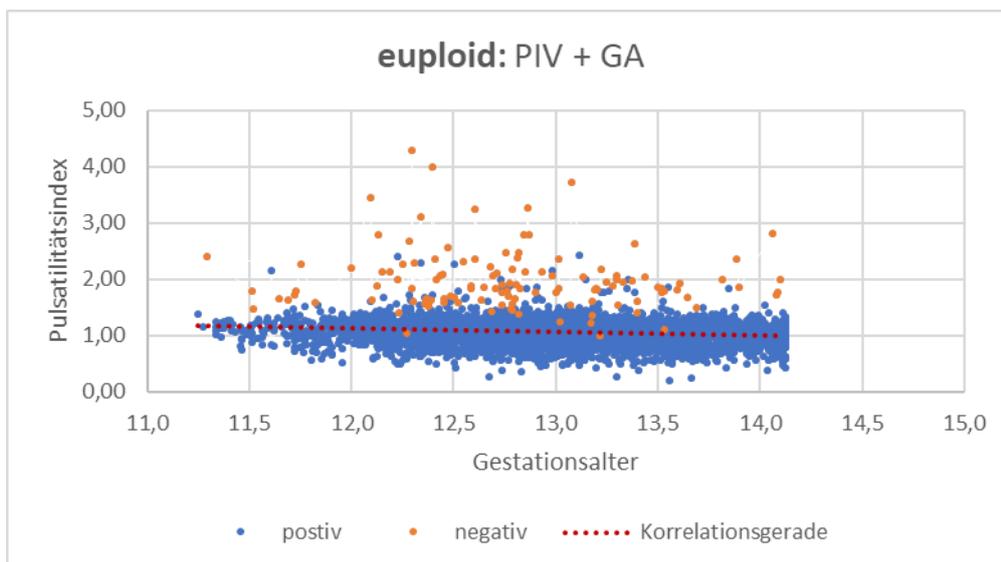
Abb 30, 31 Gruppengetrennte Korrelation von delta-NT und Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle



Darstellung der Korrelation von delta-NT und dem Gestationsalter der euploiden Kohorte ($C=-0,05$) und der Kohorte mit Trisomie 21 ($C=0,04$). Die blauen Punkte repräsentieren eine positiv gemessene a-Welle, die orangenen Punkte repräsentieren eine negativ gemessene a-Welle.

Die Gruppengetrennte Korrelation des PIV mit dem Gestationsalter ergab einen Korrelationskoeffizienten von $C=-0,14$ in der euploiden Kohorte und $C=-0,11$ in der Kohorte mit Trisomie 21. Bei den Feten, bei denen eine negative a-Welle gemessen wurde, war der PIV im Vergleich zu den Feten mit positiver a-Welle deutlich größer.

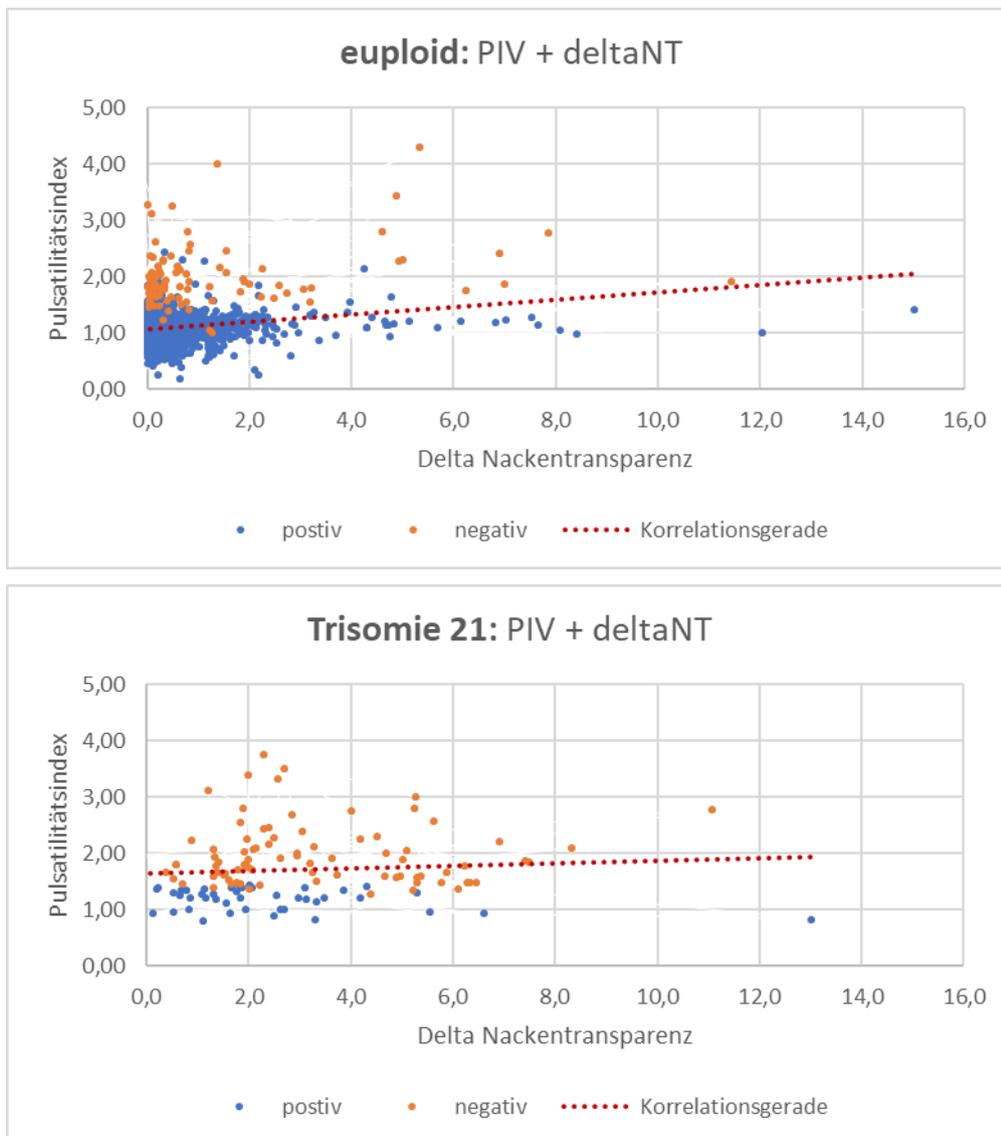
Abb 32, 33 Gruppengetrennte Korrelation des PIV mit dem Gestationsalter mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle



Darstellung der Korrelation von PIV und dem Gestationsalter der euploiden Kohorte ($C=-0,14$) und der Kohorte mit Trisomie 21 ($C=-0,11$). Die blauen Punkte repräsentieren eine positiv gemessene a-Welle, die orangenen Punkte repräsentieren eine negativ gemessene a-Welle. Bei den Feten mit negativer a-Welle wurden im Vergleich zu den Feten mit positiver a-Welle höhere PIV-Werte ermittelt.

Die Gruppengetrennte Korrelation von delta-NT und PIV ergab einen Korrelationskoeffizienten von $C=0,18$ in der euploiden Kohorte und $C=0,09$ in der Kohorte mit Trisomie 21. Bei den Feten, bei denen eine negative a-Welle gemessen wurde, war der PIV im Vergleich zu den Feten mit positiver a-Welle deutlich größer.

Abb 34, 35 Gruppengenetzte Korrelation des PIV mit delta-NT mit farblicher Unterscheidung der Feten mit positiv/negativ gemessener a-Welle



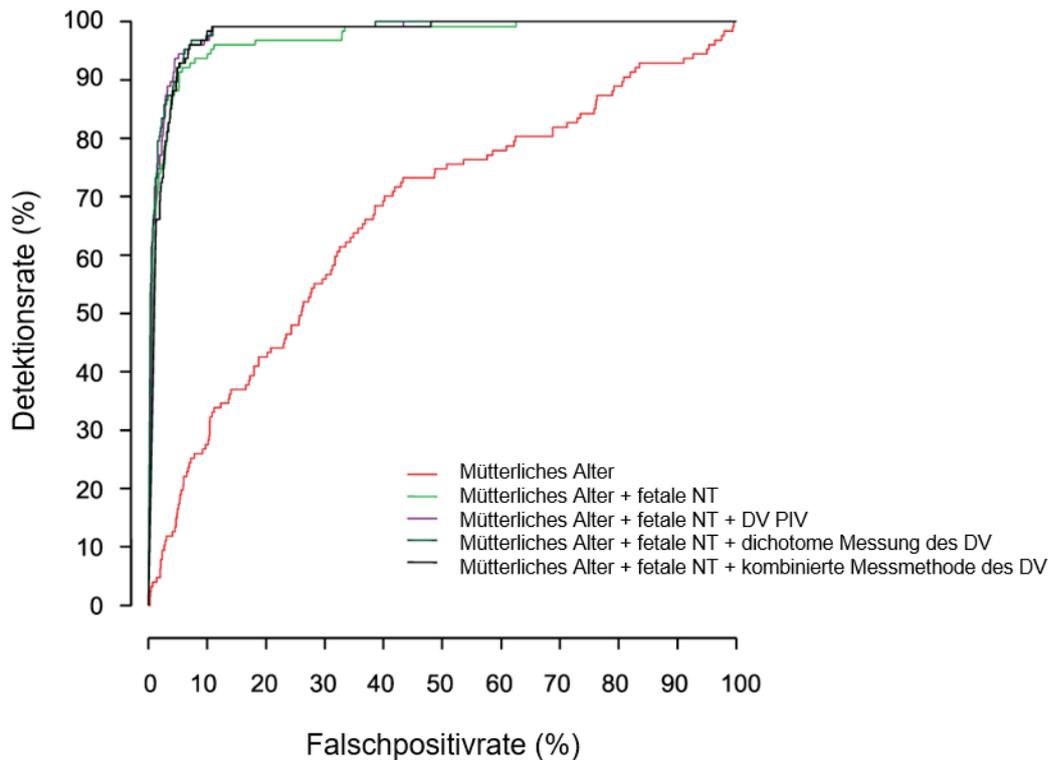
Darstellung der Korrelation von PIV und delta-NT der euploiden Kohorte (C=0,18) und der Kohorte mit Trisomie 21 (C=0,09). Die blauen Punkte repräsentieren eine positiv gemessene a-Welle, die orangenen Punkte repräsentieren eine negativ gemessene a-Welle. Bei den Feten mit negativer a-Welle wurden im Vergleich zu den Feten mit positiver a-Welle höhere PIV-Werte ermittelt.

3.4 Kombination unterschiedlicher Messmethoden und deren Auswirkungen auf die Detektionsrate

Abbildung 36 zeigt ROC-Kurven von Screenings auf Trisomie 21 basierend auf dem maternalen Alter, fetaler Nackentransparenz und der zusätzlichen Untersuchung des Ductus venosus mittels Ausrichtung der a-Welle, mittels PIV oder beidem. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Messmethoden festgestellt werden (area under the curve (AUC): mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + PIV: 0,983 (95%-Konfidenzintervall 0,975-0,991); mütterliches Alter + fetale

Nackentransparenz + a-Wellen-Ausrichtung: 0,984 (95%-Konfidenzintervall 0,977-0,991); mütterliches Alter + fetale Nackentransparenz + beide Messmethoden: 0,987 (95%-Konfidenzintervall 0,970-0,986).

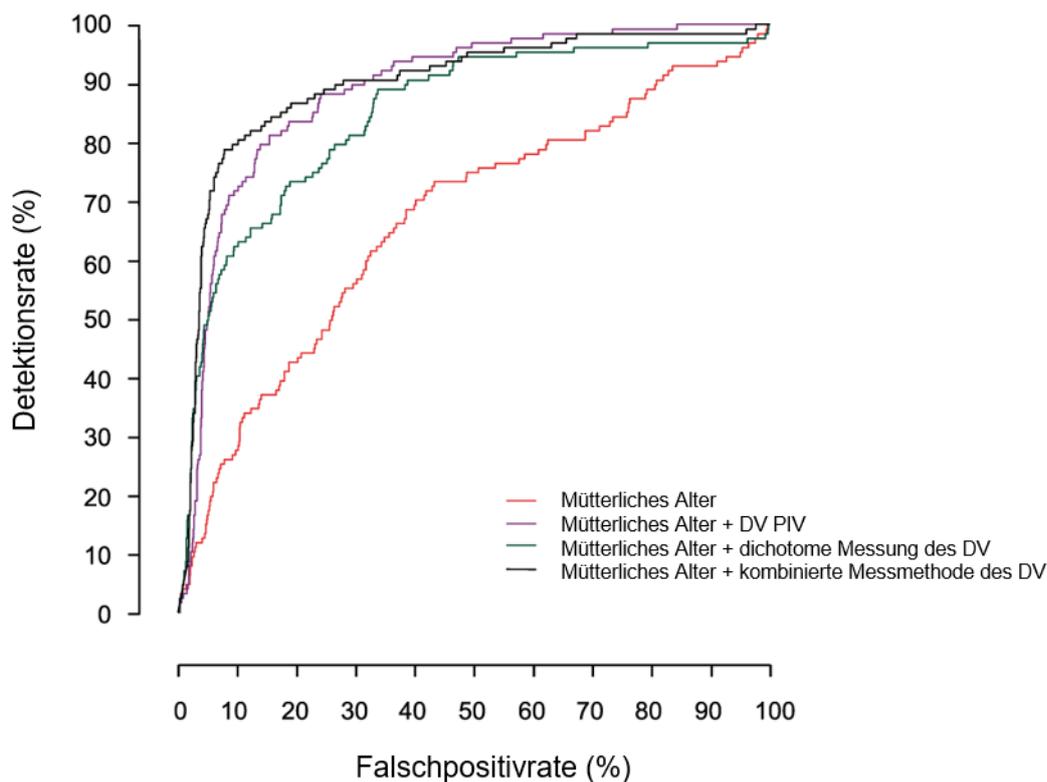
Abb 36 ROC-Kurvenanalyse im Screening auf Trisomie 21 mittels mütterlichen Alters, NT und DV Messmethoden



Verschiedene Messmethoden des Blutflusses im Ductus venosus wurden zum Screening auf Trisomie 21 mittels mütterlichen Alters und der Nackentransparenzmessung ergänzt. Zwischen den drei DV Messmethoden konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden⁵³.

Um kleinere Unterschiede zwischen den Messmethoden auf den Effekt des Screenings auf Trisomie 21 feststellen zu können, wurden ROC-Kurven ohne den Parameter der Nackentransparenz erstellt (Abb 37). Die größte AUC zeigte sich in der Einbeziehung aller drei Parameter (maternales Alter, a-Wellen Ausrichtung und PIV). Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch auch hier nicht feststellen (AUC: mütterliches Alter + PIV: 0,888 (95%-Konfidenzintervall 0,862-0,914); mütterliches Alter + a-Wellen-Ausrichtung: 0,846 (95%-Konfidenzintervall 0,808-0,883); mütterliches Alter + beide Messmethoden: 0,898 (95%-Konfidenzintervall 0,868-0,929).

Abb 37 ROC-Kurvenanalyse im Screening auf Trisomie 21 mittels maternalen Alters und DV Messmethoden



Verschiedene Messmethoden des Blutflusses im Ductus venosus wurden zum Screening auf Trisomie 21 mittels maternalen Alters als alleiniger Parameter ergänzt. Zwischen den drei DV Messmethoden konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden⁵³.

Tabelle 4 gibt die Detektionsraten für festgesetzte Falschpositivraten an. Für eine 3%ige Falschpositivrate beträgt die Detektionsrate im Screening auf Trisomie 21, basierend auf dem maternalen Alter, geburtshilfliche Vorgeschichte, Gestationsalter, fetale NT, und des Blutflusses im Ductus venosus, 87%, unabhängig davon welche DV Messmethode angewendet wurde. Die Kombination der Messmethoden (a-Wellen-Ausrichtung und PIV) hat zwar das Screening auf Trisomie 21 nicht verbessert, jedoch die Falschpositivrate auf 3% verringert. Wenn die fetale Nackentransparenzmessung ausgeschlossen wird, ist es besser beide DV Messmethoden durchzuführen, anstatt jede Untersuchung für sich allein. Dieser Ansatz ist allerdings insofern nicht sinnvoll, als dass der Ausschluss der fetalen Nackentransparenz die Detektionsraten drastisch senken würde.

Tabelle 4 Detektionsraten und Falschpositivraten im Screening auf Trisomie 21 basierend auf unterschiedlichen Untersuchungsmethoden⁵³

Untersuchungsparameter	Detektionsrate für eine festgesetzte Falschpositivrate		
	1%	3%	5%
Mütterliches Alter	3.9	11.0	16.5
Mütterliches Alter + fetale NT	56.7	78.7	88.2
Mütterliches Alter + fetale NT + PIV	66.1	87.4	93.7
Mütterliches Alter + fetale NT + a-Wellen-Ausrichtung	67.7	86.6	92.1
Mütterliches Alter + fetale NT + PIV + a-Wellen-Ausrichtung	66.1	79.5	92.1
Mütterliches Alter + PIV	6.3	38.6	49.6
Mütterliches Alter + a-Wellen-Ausrichtung	6.3	38.6	49.6
Mütterliches Alter + PIV + a-Wellen-Ausrichtung	7.9	43.3	67.7

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf der Untersuchung von 5.407 Schwangeren. Bei 5.280 Schwangerschaften lag ein euploider Chromosomensatz vor (97,7%), 127 Feten waren an Trisomie 21 erkrankt (2,3%).

Die Mütter, deren Kinder gesund zur Welt kamen waren im Schnitt 33,9 Jahre alt. Das mediane Alter der Mütter, deren Feten an Trisomie 21 erkrankt waren lag bei 36,9 Jahren. Mit zunehmendem Alter der Mutter steigt das Risiko, dass das Kind an Trisomie 21 erkrankt an.^{8,22,23}

Die mediane fetale Nackentransparenz lag bei 1,8 mm in der euploiden Kohorte, und bei 4,0 mm in der Kohorte mit Trisomie 21. Das Risiko einer Chromosomenstörung steigt mit der Zunahme der Dicke der Nackentransparenz.²⁸⁻³⁰

Diese wissenschaftlich oft belegten Zusammenhänge werden durch die Daten dieser Arbeit bestätigt.

Der mediane PIV lag in der euploiden Kohorte bei 1,07. In der Kohorte mit Trisomie 21 wurden deutlich höhere PIV gemessen. Im Median lagen diese bei 1,6. In der euploiden Kohorte lag die PIV Messung bei 438 (8,3%) beziehungsweise 98 (77,2%) in der Kohorte mit Trisomie 21 auf oder oberhalb der 95. Perzentile.

Auch Korrelation von delta-NT und PIV ergibt einen positiven Zusammenhang. Bei erhöhter Nackentransparenz wird oft zusätzlich ein erhöhter PIV gemessen. Liegt eine Trisomie 21 vor, lassen sich sowohl eine erhöhte Nackentransparenz als auch ein erhöhter PIV messen. Die positive Korrelation bestätigt diesen Gesichtspunkt.

Eine negative a-Welle in der Ductus venosus Messung wird häufig bei Feten mit Trisomie 21 beobachtet⁵². Die Auswertung dieser Daten bestätigt dies. Bei 120 Feten der euploiden Kohorte wurde eine negative a-Welle gemessen (2,3%). In der Kohorte mit Trisomie 21 wiesen 84 Feten eine negative a-Welle in der Ductus venosus Messung auf (66,1%).

Auch die PIV-Messungen erbrachten beim Vorliegen einer negativen a-Welle höhere Werte. Im Median lag der PIV bei negativ gemessener a-Welle bei 1,8 und bei positiver a-Welle bei 1,07. In 115 (26,3%) Fällen wurde in der euploiden Kohorte eine negative a-Welle gemessen, wenn der PIV auf oder oberhalb der 95. Perzentile lag.

In der Kohorte mit Trisomie 21 wiesen 83 (84,7%) eine negative a-Welle auf, wenn der PIV erhöht war.

Die Parameter des maternalen Alters und der fetalen Nackentransparenz wurden mit den Ergebnissen verschiedener Vorgehensweisen zur Messung des Blutflusses im Ductus venosus kombiniert. (dichotome Messung der a-Welle und PIV). So wurde die Qualität des Ersttrimesterscreenings hinsichtlich der Detektionsrate für Trisomie 21 untersucht. Beide Messmethoden führten zu ähnlichen Detektionsraten (87% für eine festgesetzte Detektionsrate von 3%). Die parallele Erhebung beider Ductus venosus Messmethoden in Kombination mit den Parametern des mütterlichen Alters und der fetalen Nackentransparenz erbrachte keine höhere Detektionsrate.

4.2 Diskussion der Methoden

Die Ausrichtung der a-Welle wurde bereits in zahlreichen früheren Studien untersucht. In dieser Studie wiesen von 5.280 euploiden Schwangerschaften 2,3% eine negative a-Welle auf, während von 127 Schwangerschaften mit Trisomie 21 66,1% eine negative a-Welle gemessen wurde. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit vielen vorangegangenen Studien vereinbaren. In einer großen Studie von Maiz et al. wiesen von 22.000 euploiden Schwangerschaften 3,2% und von 122 Schwangerschaften mit Trisomie 21 66% eine negative a-Welle auf⁴¹. Die Studiengruppe fasste außerdem die Ergebnisse einiger vorangegangener Studie mit insgesamt über 6.800 euploiden Schwangerschaften und 185 Schwangerschaften mit Trisomie 21 zusammen: bei 5,2% der euploiden Feten und bei 71% der Feten mit Trisomie 21 war die a-Welle negativ. In einer Studie von Timmerman et al. wurden 72 Feten mit Trisomie 21 untersucht. Bei 67% wurde eine negative a-Welle gemessen⁷³. Auch die Studiengruppe von Borrell et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen. Von 48 Schwangerschaften mit Trisomie 21 wurde bei 58% eine negative a-Welle festgestellt⁵⁹.

Weniger Studien konzentrierten sich hingegen auf die Messung des Ductus venosus PIV im Screening auf Trisomie 21. In einer großen Studie von Maiz et al. wurde der Ductus venosus PIV bei knapp 45.000 euploiden Feten und bei 202 Feten mit Trisomie 21 gemessen⁴⁰. Sie entwickelten einen Algorithmus für das Ersttrimesterscreening welcher unter anderem die Messung des PIV beinhaltete. Mittels mütterlichen Alters, fetaler Nackentransparenz und PIV konnten 90,7% der Feten mit Trisomie 21 identifiziert werden. Die Falschpositivrate lag bei 3,2%. Unter Einschluss eben dieser Parameter beobachteten wir in unserer Studie ähnliche

Ergebnisse. Bei einer Falschpositivrate von 3% konnte eine Detektionsrate von 87% erreicht werden. Timmerman et al. untersuchten den Ductus venosus PIV im Hochrisikokollektiv für das Vorliegen einer Trisomie 21. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 479 Feten, bei denen entweder eine isolierte erhöhte Nackentransparenz gemessen wurde, oder bei denen ein erhöhtes Risiko aufgrund der Kombination der Parameter des maternalen Alters, der Dicke der Nackenfalte und des Ergebnisses des Double Testes ermittelt wurden. In 80% der Fälle lag der PIV oberhalb der 95. Perzentile⁷³. Borrell et al. kam bei der Untersuchung einer unselektierten Screeningpopulation zu ähnlichen Ergebnissen. Untersucht wurden 1.718 Patientinnen mit niedrigem Risiko ein Kind mit Trisomie 21 zu bekommen und 1.664 Schwangere, bei denen aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Schwangerschaft mit Trisomie 21, eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt wurde. Bei den Feten mit Trisomie 21 lag der PIV in 75% oberhalb der 95. Perzentile⁵⁹. Timmerman et al. und Borrell et al. verglichen die beiden Messmethoden für den Blutfluss im Ductus venosus miteinander. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die PIV Messmethode höhere Detektionsraten lieferte als die Messung der a-Welle. Es wurden allerdings keine Risiken für Trisomie 21 ermittelt. In unserer Studie wurde das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21 mittels beider Messmethoden in Kombination mit den Parametern des mütterlichen Alters und der fetalen Nackentransparenz ermittelt. Der Screeningerfolg war ähnlich dem der Studiengruppen von Timmerman et al. und Borrell et al..

Grundsätzlich sollte die Messung einer kontinuierlichen Variablen, wie der Ductus venosus PIV, präferiert werden, da somit die resultierenden Likelihood ratios, sowie die errechneten Risiken, ebenfalls kontinuierlich ansteigen. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Messung kann man bei der dichotomen Messung nur das Vorhandensein beziehungsweise Nichtvorhandensein einer Variablen feststellen. Wenn also die a-Welle negativ gemessen wird, deutet dies auf ein erhöhtes Risiko für Trisomie 21 hin, bei positiver a-Welle besteht eher ein niedrigeres Risiko. Eine falsche Messung hätte somit eine weitaus größere Auswirkung auf die Gesamtkalkulation als bei der kontinuierlichen Messung.

Eine der Hauptschwächen dieser Studie ist die retrospektive Erhebung der Daten. Außerdem könnte man kritisieren, dass die errechneten Risiken nicht die wahren Risiken repräsentieren, weil die Algorithmen für PIV Messung und die a-Wellen-Messung zur Vereinfachung in Kombination verwendet wurden. Da allerdings in allen

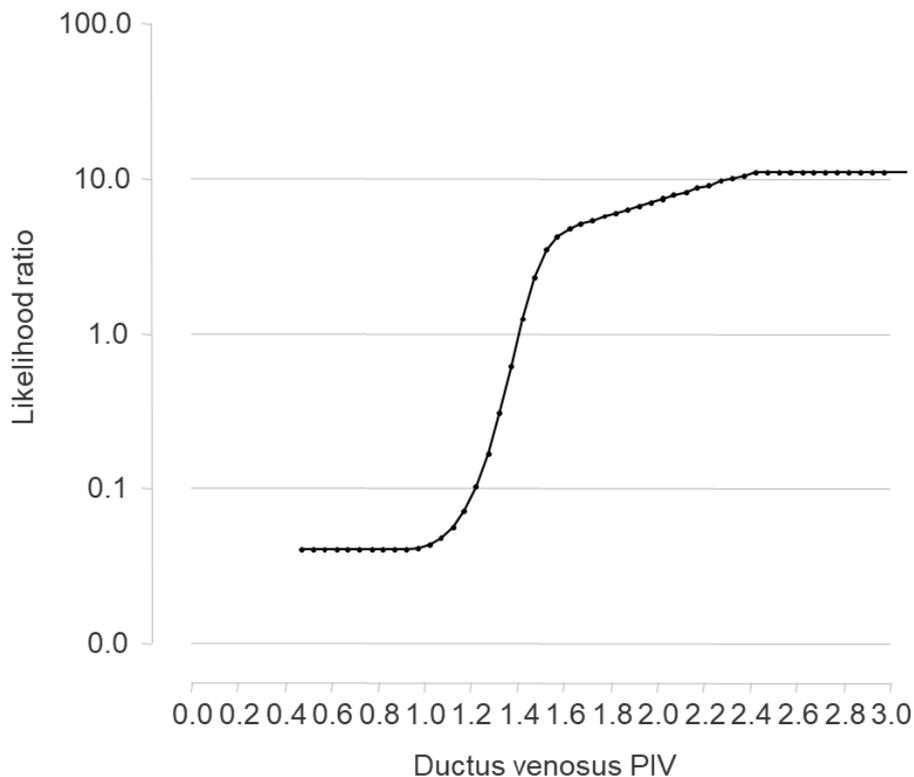
Fällen dieselben Algorithmen verwendet wurden, ist dieser Kritikpunkt zwar gerechtfertigt, aber die Ergebnisse dieser Studie können insgesamt trotzdem als valide bezeichnet werden.

Eine der Hauptstärken ist die große Fallzahl von 5.407 Schwangerschaften. In einer früheren Studie der UFK wurde der Erfolg des Ersttrimesterscreenings basierend auf den Parametern des maternalen Alters, der fetalen Nackentransparenz und der a-Wellen-Ausrichtung untersucht. In dieser Studie konnte bei einer Falschpositivrate von 3%, eine Detektionsrate von 79% verzeichnet werden⁶⁸. Eingeschlossen waren allerdings weit weniger Fälle, als in dieser Studie und die Messungen wurden an Schwangeren durchgeführt, die sich aufgrund einer bevorstehenden invasiven Diagnostik vorgestellt hatten und somit präselektioniert wurden. Der Hauptgrund der Vorstellung war eine erhöhte Nackentransparenz bei gleichzeitig erhöhtem maternalen Alter. Es handelte sich also um Frauen, die einem Hochrisikokollektiv zuzuordnen sind. In unsere Studie wurden alle verfügbaren Fälle eingeschlossen, um eine größere Aussagekraft bezogen auf die Allgemeinbevölkerung zu erhalten. Es muss allerdings angemerkt werden, dass sich an der UFK gehäuft Schwangere vorstellen, die ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 haben. Bestätigt wird diese Anmerkung durch die hohe Zahl an Feten mit erhöhter Nackentransparenz.

Eine weitere Stärke dieser Studie war die geringe Anzahl der Untersucher und die strenge Standardisierung der Untersuchungen. Die Ersttrimesterscreenings wurden durch neun verschiedene Untersucher durchgeführt. Alle Untersucher sind durch die Fetal Medicine Foundation UK (FMF) zertifiziert. Alle Messungen wurden in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Richtlinien durchgeführt.

Die PIV Wertebereiche für euploide Feten wurden von der Fetal Medicine Foundation, UK festgesetzt. Als Bestandteil des aktuellen FMF-Algorithmus wurde sich an diesen Werten orientiert⁴⁰. In anderen Studien wurden ähnliche Werte für euploide Feten veröffentlicht⁵⁴. Die 95. Perzentile hängt vom Gestationsalter ab. Unabhängig vom Gestationsalter der Schwangerschaften betrug der PIV der 95. Perzentile in dieser Studie jedoch relativ konstant 1,4. In diesem Bereich ändert sich die Likelihood ratio von <1 zu >1 (Abb 38) Messungen unterhalb der 95. Perzentile implizieren somit ein geringeres Risiko für das Auftreten einer Trisomie 21, Messungen oberhalb davon ein steigendes.

Abb 38 Ductus venosus PIV und korrespondierende Likelihood ratio für Trisomie 21 (SSL= 65 mm)



Im Bereich der 95. Perzentile betrug der PIV unabhängig vom Gestationsalter 1,4. In diesem Bereich übersteigt die Likelihood ratio den Wert 1. Messungen >1,4 implizieren damit ein höheres Risiko für Trisomie 21.

Es wurde 1,4 als PIV-Grenzwert genutzt und das Verhältnis der Feten oberhalb und unterhalb dieses Wertes, bei denen eine negative a-Welle gemessen wurde miteinander verglichen. Bei PIV Messungen oberhalb des Grenzwertes und gleichzeitig negativ gemessener a-Welle war das Risiko für das Auftreten einer Trisomie 21 8-mal höher, als beim Vorliegen einer positiven a-Welle. Grundsätzlich beruht die Stärke der Risikoabschätzung im Ersttrimesterscreening in der Kombination mehrerer verschiedener Parameter. Diese Studie zeigt, dass die Art und Weise der Ductus venosus Messung in einem kombinierten Screening Modell, wie diesem, bestehend aus mütterlichem Alter und Anamnese, fetaler Nackentransparenz und Blutfluss im Ductus venosus, keinen Unterschied macht.

4.3 Untersuchung von cfDNA im Ersttrimesterscreening

Die Untersuchung zellfreier fetaler DNA im maternalen Blut liefert die höchsten Detektionsraten für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie im Vergleich zu allen anderen Screeningmethoden⁷⁴. Eine Meta-Analyse von Nicolaidis et al. wertete Daten aus 35 Studien aus. Eingeschlossen waren insgesamt 223.932 euploide Feten, 1.963 Feten mit Trisomie 21, 563 Feten mit Trisomie 18, 119 Feten mit

Trisomie 13 und 36 Feten mit Ullrich-Turner-Syndrom. Die Datenanalyse ergab eine Detektionsrate von >99% für Trisomie 21, 98% für Trisomie 18, 99% für Trisomie 13 und 96% für Monosomie X. In derselben Studie wurden von 24

Zwillingsschwangerschaften mit Trisomie 21 100% detektiert. Besonders die Ergebnisse für Zwillingsschwangerschaften klingen vielversprechend, allerdings ist die Fallzahl noch zu klein, um aussagekräftig genug zu sein⁷⁵.

Eine Studie von Kagan et al. untersuchte die Falschpositivrate im Ersttrimesterscreening basierend auf der Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden (kombiniertes Ersttrimesterscreening + Ultraschallmarker und Ultraschallmarker + cfDNA). Die Ergebnisse der Screenings bei denen zusätzlich zum klassischen Ersttrimesterscreening (mütterliches Alter, fetale Nackentransparenz, freies β -hCG und PAPP-A als Serummarker) weitere sonographische Marker evaluiert wurden (Messung des fetalen Nasenbeins, Blutfluss über der Trikuspidalklappe, Blutfluss im Ductus venosus) wurden verglichen mit den Ergebnissen der Screenings bei denen Ultraschallparameter und cfDNA evaluiert wurden. Insgesamt wurden 1.400 Schwangerschaften untersucht und in die zwei Untersuchungsgruppen aufgeteilt. Das mediane Risiko für Trisomie 21 lag bei 1:6.418 in der Gruppe in welcher zusätzlich zum Ersttrimesterscreening drei Ultraschallmarker erhoben wurden. Die Falschpositivrate lag bei 0,9%. In der Gruppe in welcher zusätzlich zu den Ultraschallmarkern, cfDNA gewonnen wurde lag das Risiko bei nur 1:10.000. Alle Fälle von Trisomie 21 konnten detektiert werden, sodass keine Falschpositivrate in diesem Studienarm vorlag.⁷⁶

Selbst wenn die Untersuchung der cfDNA im maternalen Blut immer mehr an Stellenwert gewinnen wird, bleibt die sorgfältige Untersuchung im Rahmen des Ersttrimesterscreenings, insbesondere die Beurteilung des Blutflusses im Ductus venosus, immer ein wichtiges Werkzeug in den Händen der Pränataldiagnostik. In einer Studie mit 86.917 euploiden Feten und 491 Feten mit Trisomie 21 konnte gezeigt werden, dass die Detektionsrate für das Vorliegen einer Trisomie 21 bei 96% liegt, wenn man ausschließlich bei den Frauen, die einem Hochrisikokollektiv angehören die zellfreie fetale DNA untersucht. Die restlichen Frauen, bei denen kein erhöhtes Risiko vorliegt sollten weiterhin mithilfe der Parameter des mütterlichen Alters, der fetalen Nackentransparenz und der Ductus venosus Messungen untersucht werden, da die Kosten für die Analyse der cfDNA nach wie vor noch sehr hoch sind⁷⁷. Wenn man bei allen Frauen die zellfreie fetale DNA untersuchen würde, könnte man die Detektionsrate für Trisomie 21 zwar auf 99% erhöhen. Die Kosten, pro Patient, würden allerdings auf ca. 500 € ansteigen. Die cfDNA-Testung ist damit

350 € kostenintensiver als das gewöhnliche Ersttrimesterscreening, welches etwa 100 € pro Patient kostet⁷⁷. Auch die Kostenanalyse von Cuckle et al. macht deutlich, dass die Detektionsrate für Trisomie 21 mittels cf-DNA-Testung mit 99,3% im Vergleich zum Ersttrimesterscreening (82,2%) zwar deutlich höher liegen, die Kosten für eine breite Anwendung allerdings noch viel zu hoch sind. Eine gelegentliche Anwendung bei Frauen mit auffälligen Parametern (10-20%) im Ersttrimesterscreening ist weitaus kosteneffektiver⁷⁸. Auch eine Studie von Kagan et al. zeigte, dass die Untersuchung der cfDNA aus maternalem Blut in Kombination mit dem Ersttrimesterscreening die Falschpositivrate für Trisomie 21 signifikant senken konnte. Insgesamt wurden 1.518 Schwangere im Rahmen des Ersttrimesterscreenings untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 1.376 Frauen, die mittels Randomisierung zwei Gruppen zugeteilt wurden. Eine Gruppe erhielt neben der sonographischen Untersuchung eine cfDNA Analyse, während die andere Gruppe neben dem Ultraschall eine Untersuchung der biochemischen Laborparameter PAPP-A und β -hCG erhielt. In der ersten Gruppe konnte die Falschpositivrate auf 0% gesenkt werden, während sie in der zweiten Gruppe bei 2,5% lag⁷⁹.

Eine ausgiebige sonographische Untersuchung sollte auch aus dem Grund durchgeführt werden, da es in 2% der Untersuchungen der cfDNA zu fehlerhaften Tests kommt. Die Fehlerquellen können beispielsweise administrativer Natur sein, bei der Arbeit im Labor kann es zu technischen Fehlern, zum Beispiel bei der RNA-Extraktion kommen, oder aber im entnommenen mütterlichen Blut ist keine fetale Fraktion enthalten⁷⁴. Sollte dies der Fall sein und es wurden keinerlei weitere Untersuchungen durchgeführt, kann das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21 nachträglich nicht aussagekräftig kalkuliert werden.

In einer weiteren Studie mit 20.803 euploiden Feten und 249 Feten mit abnormem Karyogramm konnte außerdem gezeigt werden, dass mittels Ersttrimesterscreening einige seltenere fetale Anomalien detektiert werden konnten, die mittels cfDNA-Testung unentdeckt geblieben wären, wie zum Beispiel 47,XXY, 47,XYY oder Triploidien^{80,81}.

4.4 weitere Argumente für die Wichtigkeit der Messung des Blutflusses im Ductus venosus

Die Messung des Blutflusses im Ductus venosus scheint nicht nur im Ersttrimesterscreening einen äußerst hohen Stellenwert einzunehmen. Auch im

Screening auf angeborene Herzfehler und andere Schwangerschaftskomplikationen erwies sie sich als nützlicher Parameter. In einer großen Meta-Analyse von Papatheodorou et al. konnten Daten aus insgesamt 9 Studien zusammengefasst werden. Von mehr als 50.000 Feten hatten 194 einen angeborenen Herzfehler und bei der Hälfte der Erkrankten Feten konnte unabhängig von der Dicke der Nackentransparenz ein abnormer Blutfluss im Ductus venosus gemessen werden.⁶⁴ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen in einer aktuelleren Studie Borrell et al.: Von 12.800 Feten hatten 37 einen schweren Herzfehler. Allein mittels Ductus venosus Messung konnte eine Detektionsrate von 40% erzielt werden⁶³. In der Studie von Pereira et al. wurde der Screeningenerfolg mittels der Kombination der Ductus venosus Messung, Nackentransparenzdicke und Blutfluss über der Trikuspidalklappe untersucht. In 58% der Fälle mit schwerem Herzfehler war einer dieser Parameter auffällig und nur in 8% der gesunden Feten lagen abnorme Werte für einen der drei Parameter vor⁸².

In einer Studie von Wagner et al. wurde der Blutfluss im Ductus venosus in Feten mit Herzfehlern im Vergleich mit Feten ohne Herzfehler untersucht. Insgesamt wurden hierbei 480 anatomisch gesunde Feten und 48 Feten mit einem Herzfehler untersucht. In der Gruppe mit den gesunden Feten war in 3,1% die a-Welle negativ und in 5,2% lag der DV-PIV oberhalb der 95. Perzentile. In der Gruppe mit den Feten mit Herzfehler war die a-Welle bei allen Messungen negativ und der DV-PIV lag bei 54,2% oberhalb der 95. Perzentile.⁸³

In einer Studie von Matias et al. wurde angedeutet, dass ein abnormer Blutfluss im Ductus venosus auf das Vorliegen eines fetofetalen-Transfusionssyndroms bei monochorial angelegten Zwillingen hinweisen könnte⁶⁷. Die Studiengruppe von Maiz et al. untersuchte 179 monochoriale Zwillingsschwangerschaften. Bei 26 dieser Schwangerschaften entwickelte sich ein Fetofetales-Transfusionssyndrom und bei 10 dieser Schwangerschaften (38,5%) konnte eine negative a-Welle gemessen werden^{62,70}.

Auch im Hinblick auf das Outcome einer Schwangerschaft im Allgemeinen untersuchte die Studiengruppe von Maiz et al. den Blutfluss im Ductus venosus. In 11% der Schwangerschaften, die in einer Fehlgeburt endeten war die a-Welle negativ⁵².

5 Zusammenfassung

Beim Ersttrimesterscreening handelt es sich um eine kombinierte Screeningmethode. Zum einen wird per Ultraschall die Nackentransparenz des Ungeborenen gemessen und zum anderen werden mit dem sogenannten Double Test zwei biochemische Laborwerte analysiert. In Kombination mit dem mütterlichen Alter, dem genauen Gestationsalter, der Breite der Nackentransparenz und der Konzentration der Werte aus dem Double-Test lässt sich ein individuelles Risiko für eine Chromosomenstörung berechnen. 90-95% der Schwangerschaften mit einem Down-Syndrom können auf diese Weise erkannt werden. Die Falschpositivrate liegt bei 3-5%^{26,27}. Das Screening wird in den Schwangerschaftswochen 11+0 bis 13+6 durchgeführt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine zusätzliche Messung des fetalen Blutflusses im Ductus venosus die Spezifität des Ersttrimesterscreenings verbessert³⁹⁻⁴¹. Man kann den Blutfluss im Ductus venosus auf zwei unterschiedliche Arten messen. Die gängigere Messmethode beruht auf der dichotomen Bestimmung der Flussrichtung der a-Welle. Ein fehlender oder retrograder Fluss im Ductus venosus spiegelt sich in einer negativen a-Welle wider. Er entsteht durch einen erhöhten Druck im rechten Vorhof und weist häufig auf eine unspezifisch veränderte kardiale Funktion hin. In mehreren Studien wurde ein negativer Fluss signifikant häufiger bei Trisomie 21, Trisomie 13, Trisomie 18 und angeborenen Herzfehlern nachgewiesen⁴⁷⁻⁵¹. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der kardialen Funktion. Die dichotome Messmethode ist stark untersucherabhängig und bei mehrdeutigen Ergebnissen der Doppleruntersuchung kann keine klare Aussage über die Pathologie getroffen werden. Die alternative Messmethode liegt in der Bestimmung des Pulsatilitätsindex. Der PIV repräsentiert den gesamten Flusszyklus des Ductus venosus und nicht nur die a-Welle. In dieser Arbeit wird mittels retrospektiver Datenanalyse untersucht, inwiefern die Qualität des Ersttrimesterscreenings durch die Kombination dieser zwei sonographischen Messmethoden verbessert werden kann. Die retrospektive Datenanalyse wurde an der Universitätsfrauenklinik Tübingen, einem tertiären Referenzzentrum, durchgeführt. Es wurden alle Einlingsschwangerschaften ausgesucht, welche zwischen 2007 und 2016 zum Ersttrimesterscreening vorstellig waren. Die Untersuchungsgeräte verfügen über einen automatischen Messalgorithmus zur Erhebung des PIV. Die Beurteilung der a-Welle erfolgte jeweils durch den Untersucher. Alle Untersucher sind durch die Fetal Medicine Foundation UK zertifiziert. Alle Messungen wurden in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten

Richtlinien durchgeführt. Insgesamt konnten 5.407 schwangere Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Bei jeder Patientin wurde das Risiko für die eingeschlossenen Chromosomenstörungen basierend auf maternalem Alter und Gewicht, Gestationsalter, fetale Nackenfaltendicke, und dem Blutfluss im Ductus venosus (entweder Klassifikation anhand der a-Welle oder die Messung des PIV) berechnet^{8,24,40,70-72}. Außerdem wurde das auf dem maternalen Alter, der fetalen Nackendichte und des PIV basierende Risiko, mit den entsprechenden positiven oder negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnissen multipliziert, je nachdem ob die a-Welle negativ war oder nicht⁴¹. Anhand dieser Analysen konnten das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21 basierend auf dem mütterlichen Alter, der fetalen Nackendichte und dem Blutfluss im Ductus venosus (als PIV, als dichotome Klassifikation, oder beide Methoden in Kombination) miteinander verglichen werden. Des Weiteren wurde die Nackentransparenzmessung aus den drei zuvor berechneten Risiken ausgeschlossen, um so den alleinigen Effekt des Blutflusses im Ductus venosus zu untersuchen. In der Karyotypisierung zeigten sich 97,7% der untersuchten Feten euploid (n=5.280), wiederum 2,3% (n=127) wiesen eine Trisomie 21 auf.

Mittels ROC-Kurven von Screenings auf Trisomie 21, basierend auf dem maternalen Alter, fetaler Nackentransparenz und der zusätzlichen Untersuchung des Ductus venosus mittels Ausrichtung der a-Welle, mittels PIV oder beidem, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden festgestellt werden. Beide Messmethoden führten zu ähnlichen Detektionsraten (87% für eine festgesetzte Detektionsrate von 3%). Die parallele Erhebung beider Ductus venosus Messmethoden in Kombination mit den Parametern des maternalen Alters und der fetalen Nackentransparenz erbrachte keine höhere Detektionsrate.

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) 2016.
2. Weyerstahl T. SM. Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe, 4. Auflage 2013.
3. Kiechle. Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage. 2007.
4. Rempfen A, Chaoui R, Hausler M, et al. Quality Requirements for Ultrasound Examination in Early Pregnancy (DEGUM Level I) between 4+0 and 13+6 Weeks of Gestation. *Ultraschall Med* 2016;37:579-83.
5. Kowalcek I. Stress and anxiety associated with prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:221-8.
6. Bundesärztekammer. Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. *Dtsch Arztebl International* 2003.
7. R.J. MKinlay Gardner GRS, and Lisa G. Shaffer. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2011.
8. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167-70.
9. Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'Souza H, et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Res* 2016;5.
10. Dundar M, Uzak AS, Erdogan M, Akbarova Y. Prediction, prevention and personalisation of medication for the prenatal period: genetic prenatal tests for both rare and common diseases. *EPMA J* 2011;2:181-95.
11. Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr* 2013;31:111-20.
12. Marion RW, Chitayat D, Hutcheon RG, et al. Trisomy 18 score: a rapid, reliable diagnostic test for trisomy 18. *J Pediatr* 1988;113:45-8.
13. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60.
14. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003;111:777-84.
15. Hook EB. Rates of 47, + 13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparison with rates in fetal deaths and at amniocentesis. *Am J Hum Genet* 1980;32:849-58.
16. Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 1988;34:366-72.
17. Peroos S, Forsythe E, Pugh JH, Arthur-Farraj P, Hodes D. Longevity and Patau syndrome: what determines survival? *BMJ Case Rep* 2012;2012.
18. Attout L, Noel MP, Nassogne MC, Rousselle L. The role of short-term memory and visuo-spatial skills in numerical magnitude processing: Evidence from Turner syndrome. *PloS one* 2017;12:e0171454.
19. Urbach A, Benvenisty N. Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. *PloS one* 2009;4:e4175.
20. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, et al. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:38-44.
21. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:16-26.
22. Kagan KO, Schmid M, Hoopmann M, Wagner P, Abele H. Screening Performance and Costs of Different Strategies in Prenatal Screening for Trisomy 21. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:244-50.

23. Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenatal diagnosis* 1994;14:543-52.
24. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. 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 Gynaecol* 1987;94:387-402.
25. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:6-11.
26. Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:446-51.
27. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24.
28. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
29. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8.
30. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:216-26.
31. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
32. Rath W. *Geburtshilfe und Perinatologie*. 1998:95-6.
33. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011975.
34. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7.
35. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589-97.
36. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370:799-808.
37. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017;124:32-46.
38. Kiserud T. Hemodynamics of the ductus venosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:139-47.
39. Ekelund CK, Petersen OB, Sundberg K, Pedersen FH, Vogel I, Tabor A. Screening performance for trisomy 21 comparing first trimester combined screening and a first trimester contingent screening protocol including ductus venosus and tricuspid flow. *Prenatal diagnosis* 2012;32:783-8.
40. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy* 2012;31:221-9.
41. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:512-7.
42. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.

43. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Barros H. Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:171-6.
44. Schmidt W. Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag 2000.
45. Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Steiner E, Welter C. Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices. *Prenatal diagnosis* 2000;20:623-34.
46. Steiner H, Schneider, K.-T.M. Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie 2008.
47. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenatal diagnosis* 2004;24:688-92.
48. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188:727-33.
49. Gembruch U, Meise C, Germer U, Berg C, Geipel A. Venous Doppler ultrasound in 146 fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:345-50.
50. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94.
51. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:380-4.
52. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;112:598-605.
53. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenatal diagnosis* 2017;37:680-5.
54. Teixeira LS, Leite J, Viegas MJ, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the first trimester: a new finding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:261-5.
55. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:265-8.
56. Antolin E, Comas C, Torrents M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:295-300.
57. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy* 2002;17:308-14.
58. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal diagnosis and therapy* 2002;17:52-7.
59. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenatal diagnosis* 2003;23:921-6.
60. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, et al. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:341-5.
61. Prefumo F, Sethna F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester ductus venosus, nasal bones, and Down syndrome in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2005;105:1348-54.

62. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal diagnosis and therapy* 2010;28:65-71.
63. Borrell A, Grande M, Bennasar M, et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:51-7.
64. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JP. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1438-45.
65. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:256-60.
66. Hung JH, Fu CY, Lu JH, Hung CY. Ductus venosus blood flow resistance and congenital heart defects in the second trimester. *J Clin Ultrasound* 2008;36:72-8.
67. Matias A, Montenegro N, Loureiro T, et al. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:142-8.
68. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenatal diagnosis* 2015;35:1182-6.
69. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:381-90.
70. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009;113:860-5.
71. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:376-83.
72. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493-502.
73. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post JA, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:661-7.
74. Grati FR, Kagan KO. Rate of no result in cell-free DNA testing and its influence on test performance metrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:134-7.
75. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:302-14.
76. Kagan KO, Maier V, Sonek J, et al. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. *Fetal diagnosis and therapy* 2019;45:317-24.
77. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:42-7.
78. Cuckle H, Benn P, Pergament E. Maternal cfDNA screening for Down syndrome--a cost sensitivity analysis. *Prenatal diagnosis* 2013;33:636-42.
79. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:437-44.
80. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozłowski P. Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall Med* 2015;36:40-6.

81. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH. Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal diagnosis and therapy* 2014;35:174-84.
82. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011;117:1384-91.
83. Wagner P, Eberle K, Sonek J, et al. First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:663-8.

Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, unter Betreuung von Prof. Dr. Kagan durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Kagan.

Sämtliche Messungen und die damit verbundene Datenerhebung wurde im Rahmen der normalen Ultraschalluntersuchungen durch das ärztliche Team der Abteilung für Pränataldiagnostik durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

(Jessica Klein)

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Autoren

Philipp Wagner, Jiri Sonek, Jessica Klein, Markus Hoopmann, Harald Abele, Karl Oliver Kagan

Titel

First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment

Zeitschrift

Prenatal Diagnosis

Jahr

2017

Band

37

Seiten

680-685

Danksagung

Die vorliegende Studie wurde im März 2017 von der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen als Dissertation angenommen.

Es ist nun an der Zeit mich bei all denjenigen zu bedanken, die mich in den vergangenen zweieinhalb Jahren unterstützt haben, diese wissenschaftliche Arbeit zu erstellen.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater und erstem Gutachter, Herrn Professor Dr. Kagan, danken, der es mir ermöglichte an dieser Studie mitzuwirken. Ich bedanke mich insbesondere für die Zeit, die er investiert hat und für seine Unterstützung und seinen fachlichen Rat.

Meinem Ehemann Constantin Klein danke ich für das wiederholte Lesen und Korrigieren dieser Arbeit, sowie die Überwindung mancher technischer Schwierigkeiten. Immer wieder schöpfte ich Motivation, meine eigene Promotion vor der seinen abzuschließen.

Meinen Eltern Frank und Petra Hauer danke ich für ihre lieben und motivierenden Worte. Sie haben mich immer bestärkt meine Ziele zu verfolgen und meine Träume zu verwirklichen.

Meinem Bruder Nikolai Hauer möchte ich von ganzem Herzen danken für seine statistische Expertise, sein offenes Ohr und seine Zeit, die er mit mir zusammen in diese Arbeit gesteckt hat. Meine größte Motivation die Promotion abzuschließen verdanke ich meinem Bruder und widme ihm als großes Zeichen meiner Dankbarkeit diese Arbeit.