

Diplomarbeit

**Evaluierung spezifischer Ultraschallauffälligkeiten in der
Pränataldiagnostik als Risikofaktoren für
Chromosomenveränderungen**

eingereicht von

Elisabeth Jungwirth

03.06.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Humangenetik Graz

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Jochen Bernd Geigl

Sen.Scientist Dr.med.univ. Werner Emberger

Graz, am 23.10.2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Gendergerechte Formulierung

Zur Erleichterung der Lesbarkeit und aus Gründen der Praktikabilität wurden in der vorliegenden Arbeit geschlechtsneutrale Formulierungen bzw. das generische Maskulinum verwendet. In dieser Schreibweise wurden ausdrücklich sowohl männliche als auch weibliche Personen eingeschlossen, soweit nicht zu einer differenzierten Betrachtung explizit nur die männliche oder weibliche Wortform gewählt wurde.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Werner Emberger für die Betreuung der Diplomarbeit sowie seinen akademischen Rat bedanken.

Auch Herrn Professor Jochen Geigl bin ich für die konstruktive Kritik und die Begutachtung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Ich möchte mich bei Barbara bedanken, die mir im Endspurt immer zur Seite stand und meine moralische Stütze war.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Christian. Ohne sie wäre dieses Studium nicht möglich gewesen. Danke für den Rückhalt und Euer unendliches Vertrauen in mich!

Zusammenfassung

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass eine ausgeprägte Assoziation zwischen Anomalien im pränatalen Ultraschall (PUAs) und Chromosomenaberrationen besteht. In den letzten beiden Jahrzehnten haben sich einerseits durch die technische Entwicklung (höhere Auflösung in der Sonographie), andererseits durch die breite Akzeptanz des pränatalen Ultraschalls die Rahmenbedingungen in der Schwangerschaftsbegleitung stark verändert. Sonographische Softmarker (z.B. Plexus choroideus Zyste, Ventrikulomegalie, White spot, hyperechogener Darm und Hydronephrose) werden als hinweisend für chromosomale Veränderungen angesehen und stellen häufig eine Indikation zur invasiven Pränataldiagnostik dar.

Es soll untersucht werden, inwieweit die Anzahl der PUAs Einfluss auf die Häufigkeit eines pathologischen Karyotyps hat, insbesondere, ob bei isoliertem Auftreten eine Assoziation mit chromosomalen Störungen nachgewiesen werden kann. Es soll weiters die Frage geklärt werden, ob mehrfache Ultraschallauffälligkeiten oder eine übergreifende Organsystembeteiligung einen überproportionalen Anstieg des chromosomalen Risikos bedeuten.

Für diese Studie wurden 469 Schwangerschaften herangezogen. Alle wiesen PUAs auf und alle Frauen unterzogen sich einer invasiven Pränataldiagnostik, die immer eine Karyotypisierung beinhaltet. Die diagnostizierten PUAs wurden in 11 organbezogene Kategorien unterteilt und ihr qualitativer und quantitativer Einfluss analysiert.

18,6% dieser Schwangerschaften zeigten einen pathologischen Karyotyp. Mit zunehmender Anzahl an PUAs konnte ein beinahe linearer Anstieg des Risikos für Chromosomenaberrationen beobachtet werden. Dieses präsentierte sich bei Vorliegen von 5 und mehr PUAs als massiv erhöht. Organsystemübergreifende multiple PUAs wiesen noch höhere Werte auf.

Unter den isoliert auftretenden PUAs zeigten fetale Ödembildungen (erhöhte Nackentransparenz, Hygroma colli, Hydrops fetalis) das höchste Aneuploidie-Risiko. Alle weiteren isolierten PUAs sowie PUAs in nur einem betroffenen Organsystem wiesen ein geringes Risiko auf. Die häufigsten einzeln auftretenden PUAs waren Plexus choroideus Zyste und Ventrikulomegalie mit einem sehr geringen Risiko für Chromosomenanomalien.

SCHLUSSFOLGERUNG:

Aufgrund des Zusammenhanges der Anzahl an PUAs/betroffenen Organsystemen und chromosomalen Veränderungen, sollte jedem Auftreten von Ultraschallauffälligkeiten ein umfangreiches Screening folgen. Dies dient der Abklärung eventuell vorhandener Begleit'anomalien, welche auf das chromosomale Risiko einen bedeutenderen Einfluss haben als die Art der Veränderung selbst.

Isolierte Softmarker, wie Plexus choroideus Zyste und Ventrikulomegalie gehen mit einem sehr geringen chromosomalen Risiko einher.

Abstract

Various fetal abnormalities detected by prenatal ultrasound are well established markers for fetal chromosomal aberrations. Technical development (higher resolution in sonography) and the broad acceptance of prenatal ultrasound in pregnancy management have changed the diagnostic conditions within the last two decades.

Some of these well established markers (e.g. choroid plexus cysts, ventriculomegaly, white spot, hyperechogenic bowel) are a frequent indication for invasive prenatal diagnosis.

Beside evaluation of frequent prenatal ultrasound abnormalities (PUAs), we were mainly interested in the impact of the number of PUAs and/or certain affected organ systems on the pathologic karyotype correlation rates.

469 pregnancies with suspect ultrasound findings which subsequently underwent invasive prenatal diagnosis were karyotyped. We assigned PUAs to 11 organ specific categories and the impact of quantitative and qualitative subgroup involvement was analyzed.

Pathologic karyotypes were found in 18.6% of these pregnancies. An almost linear increase of chromosomal abnormalities with the number of PUAs was found with very high chromosomal abnormality rate when 5 or more PUAs were present. Multiple subgroup involvement showed even higher rates.

Single detected PUAs within the subgroups were qualitatively analyzed and the highest incidence of pathologic karyotypes was found amongst single detected hygromas or hydrops. Isolated PUAs in all other subgroups and PUAs in only one affected organ system show a low risk for fetal chromosomal aberrations. The most frequent, single reported PUAs were choroid plexus cysts and ventriculomegaly. They are rarely associated with a chromosomal abnormality.

Conclusion:

Due to the high impact of the number of detected PUAs and the number of affected organ systems on chromosomal abnormality rates any detection of PUAs should lead to an extensive screening for further fetal anomalies. If certain abnormalities such as choroid plexus cysts (CPC) and ventriculomegaly are found solitarily, the risk for chromosomal abnormalities remains very low.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
2 Literaturstudium	3
2.1 Chromosomensatz	3
2.2 Chromosomenaberrationen	3
2.2.1 Numerische Chromosomenaberrationen	3
2.2.2 Strukturelle Chromosomenaberrationen	4
2.2.3 Entstehung und Ursachen von Chromosomenaberrationen	4
2.2.4 Risiko für Chromosomenaberrationen beim Feten	5
2.3 Pränataldiagnostik (PND)	6
2.3.1 Methoden und Indikationen	6
2.3.2 Nicht invasive Methoden	7
2.3.3 Invasive Methoden	9
2.4 Häufige Fehlbildungen im pränatalen Ultraschall	11
2.4.1 Schädel- und Gehirnefehlbildungen	11
2.4.2 Gesichtsfehlbildungen	16
2.4.3 Ödembildungen	18
2.4.4 Fehlbildungen thorakaler Organe	21
2.4.5 Veränderungen des Gastro-Intestinal-Traktes	23
2.4.6 Bauchwandveränderungen	24
2.4.7 Fehlbildungen des Harntraktes	27
2.4.8 Skelettfehlbildungen	29
2.4.9 Auffälligkeiten von Plazenta und Uterus	31
2.4.10 Fruchtwasserauffälligkeiten	32

2.4.11	Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	35
2.5	Die häufigsten Chromosomenaberrationen	36
2.5.1	Down-Syndrom (Trisomie 21)	36
2.5.2	Edwards-Syndrom (Trisomie 18)	38
2.5.3	Patau-Syndrom (Trisomie 13)	39
2.5.4	Turner- Syndrom (45,X)	40
2.5.5	Triploidie (69,XXX, 69,XXY, 69,XYY)	41
3	Patientinnen und Methoden	42
3.1	Patientinnen	42
3.2	Methoden	42
3.2.1	Diagnostik:	42
3.2.2	Einteilung und Auswertung der PUAs	45
3.2.3	Statistische Erhebung der chromosomalen Risikos	46
4	Ergebnisse	47
4.1	Allgemeines	47
4.1.1	Gesamtrisiko	47
4.1.2	Maternales Alter	48
4.1.3	Verteilung der chromosomalen Veränderungen	48
4.2	Statistische Auswertung der Anzahl an PUAs sowie der Organsystembeteiligung (OSB)	49
4.2.1	Anzahl an PUAs	49
4.2.2	Anzahl an betroffenen Organsystemen	50
4.2.3	Sonderfall Subgruppe 3	52
4.2.4	Häufige Softmarker	53
5	Diskussion	56
6	Schlussfolgerung	60
	Literaturverzeichnis	61

Glossar und Abkürzungen

AC	Amniozentese
Abb.	Abbildung
AFP	α -Feto-Protein
a.p.	anterior-posterior
bzw.	beziehungsweise
cf-DNA	zellfreie DNA
CT	Combined-Test
CPC	Plexus choroideus Zyste
CVS	Chorionzottenbiopsie
DR	Detektionsrate
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FHEB	fetaler hyperechogener Darm
FPR	falsch positive Rate
hCG	human Chorionic Gonadotropin
ICEF	intrakardialer echogener Fokus
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
ISCN	International Standard of Cytogenetic Nomenclature
OSB	Organsystembeteiligung
PAPP-A	pregnancy-associated Plasma Protein A
PND	Pränataldiagnostik
PUA	pränatale Ultraschallauffälligkeit
SGA	small for gestational age
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
uE	unkonjugiertes Estradiol
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 CPC, ~20. SSW, parasagittaler Schnitt
- Abb. 2 Ventrikulomegalie, 32 SSW
- Abb. 3a Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 22. SSW
- Abb. 3b Lippen-Kiefer-Gaumenspalte im 3D-Ultraschall, 22. SSW
- Abb. 4 erhöhte NT, 12. SSW
- Abb. 5a zystisches Hygrom, 13. SSW
- Abb. 5b zystisches Hygrom im 3D-Ultraschall, 13. SSW
- Abb. 6 Abb. 6: Hydrops fetalis mit Hautödem und Pleuraerguss, 15. SSW, axialer Schnitt
- Abb. 7 White spot, 20. SSW
- Abb. 8 Omphalozele, 22 SSW
- Abb. 9a Gastroschisis, 20. SSW
- Abb. 9b Gastroschisis im 3D-Ultraschall, 20. SSW
- Abb. 10 Hydronephrose beidseits, 31. SSW, axialer Schnitt
- Abb. 11 verkürzter Femur, 32 SSW
- Abb. 12 Anhydramnion, der Kopf befindet sich neben der Plazenta, 17. SSW
- Abb. 13 Polyhydramnion bei Feto-Fetalem-Transfusions-Syndrom, 23. SSW
- Abb. 14a Risikoberechnung des Gesamtkollektivs
- Abb. 14b Risikoberechnung des Gesamtkollektivs mit Ausnahme von Subgruppe 3
- Abb. 15 Anzahl der Feten mit PUAs/Chromosomenstörungen in Bezug auf das mütterliche Alter
- Abb. 16 Verteilung der Chromosomenanomalien der 78 Feten mit pathologischem Karyotyp
- Abb. 17a Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an PUAs
- Abb. 17b Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an PUAs mit Ausnahme von Subgruppe 3
- Abb. 18a Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an betroffenen Organsystemen
- Abb. 18b Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an betroffenen Organsystemen mit Ausnahme von Subgruppe 3
- Abb. 19a Risikoberechnung der Subgruppe 3

Abb. 19b	Risikoberechnung der Feten mit erhöhter NT
Abb. 19c	Risikoberechnung der Feten mit zystischen Hygroms
Abb. 19d	Risikoberechnung der Feten mit Hydrops fetalis
Abb. 20a	Risikoberechnung der Feten mit CPC
Abb. 20b	Risikoberechnung der Feten mit White spots
Abb. 20c	Risikoberechnung der Feten mit hyperechogenem Darm
Abb. 20d	Risikoberechnung der Feten mit Hydronephrose
Abb. 20e	Risikoberechnung der Feten mit Ventrikulomegalie
Abb. 21	Verteilung des Risikos isolierter PUAs

Die Abbildungen 1-13 mit freundlicher Genehmigung von Prof. Häusler; Klinische Abteilung für Geburtshilfe/ LKH Graz

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten (Murken et al, 2006)

Tab. 2: Referenzwerte Amnion-fluid-index (Strauss 2008)

Tab. 3: organspezifische Einteilung der PUAs

1 Einleitung

Die Sonographie spielt bei der Detektion von fetalen Fehlbildungen eine zentrale Rolle. Zwar können chromosomale Störungen beim Feten hierdurch nicht diagnostiziert werden, jedoch sind Anomalien im pränatalen Ultraschall (PUAs) mit Chromosomenaberrationen assoziiert und stellen dadurch häufig eine Indikation zur invasiven Pränataldiagnostik dar.

Durch den technischen Fortschritt wurde die Auflösung der Geräte erhöht, wodurch immer geringgradigere Anomalien erfasst werden können. Neben den Routine-Ultraschalluntersuchungen im ersten und zweiten Trimenon bietet das Organscreening in der 20. bis 22. SSW die beste Möglichkeit sonographische Marker zu detektieren. Auch die sogenannten Softmarker (Plexus choroideus Zyste, Ventrikulomegalie, White spot, hyperechogener Darm und Hydronephrose) können auf diese Weise mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Ein isoliertes Vorliegen dieser Auffälligkeiten bedeutet postnatal zwar meist keine klinische Konsequenz (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012), ist aufgrund publizierter Assoziation (Rizzo et al. 1990a, Berner 2001, Snijders, Nicolaides 1996) zu Chromosomenanomalien jedoch häufig Grund einer invasiven Abklärung, welche mit einem Abortrisiko von 0,5-1% (Weichert, Eckmann-Scholz 2012a) einhergeht.

ZIEL UND FRAGESTELLUNGEN DER ARBEIT

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst 469 Schwangerschaften, die im Zeitraum von zehn Jahren erhoben wurden. Alle wiesen PUAs auf und unterzogen sich einer invasiven Pränataldiagnostik sowie einer Karyotypisierung. Die diagnostizierten PUAs wurden in 11 organbezogene Kategorien unterteilt und ihr qualitativer und quantitativer Einfluss analysiert. Anhand der Ergebnisse sollen folgende Fragestellungen geklärt werden?

- *Hat die Anzahl der PUAs Einfluss auf das Risiko für einen pathologischen Karyotyp?*
- *Kann bei isoliertem Auftreten eine Assoziation zu chromosomalen Störungen nachgewiesen werden?*

- *Kann bei übergreifender Organsystembeteiligung oder mehrfachen Ultraschallauffälligkeiten ein überproportionaler Anstieg des chromosomalen Risikos beobachtet werden?*

2 Literaturstudium

2.1 Chromosomensatz

Der menschliche Chromosomensatz wird durch eine von der „International Standard of Cytogenetic Nomenclature“ (ISCN-Nomenklatur) festgelegte Karyotyp-Formel beschrieben. In dieser 1960 festgelegten Beschreibung des Chromosomensatzes wird zuerst die Anzahl der Chromosomen, danach, getrennt durch ein Komma, die Geschlechtschromosomen-Konstellation angegeben. Eventuell auftretende numerische oder strukturelle Störungen können ebenso exakt beschrieben werden (Shaffer 2012).

46 Autosomen und 2 Gonosomen definieren einen normalen diploiden Chromosomensatz beim Menschen. Autosomen bestehen aus 22 homologen Paaren, während Gonosomen bei weiblichen Individuen homolog (XX), bei männlichen nicht homolog (XY) auftreten. Somit lautet der normale Karyotyp für Männer 46,XY, der für Frauen 46,XX.

2.2 Chromosomenaberrationen

Chromosomenstörungen können als numerische oder strukturelle Veränderungen des normalen diploiden Chromosomensatzes auftreten. Beide Untergruppen führen häufig zu Fehlbildungen und Spontanaborten. Die Spontanabortrate wird auf 50% geschätzt (Sadler 2003). Es wird weiters angenommen, dass im 1. Trimenon 50-80% dieser durch chromosomale Veränderungen (vor allem durch Turner-Syndrom, Trisomie 6 und Triploidie) bedingt sind (Queißer-Luft, Spranger 2006, Skrzypczak et al. 2010).

2.2.1 Numerische Chromosomenaberrationen

Numerische Chromosomenaberrationen stellen eine Abweichung der Gesamtzahl der Chromosomen dar. Ein überzähliges Autosom führt zur Trisomie (Hyperploidie). Ist der haploide Chromosomensatz verdreifacht spricht man von Triploidie, ist er vervierfacht von Tetraploidie (Polyploidie). Das Fehlen eines Chromosoms wird als Monosomie (Hypoploidie) bezeichnet. Sowohl Polyploidien als auch autosomale Monosomien verlaufen grundsätzlich letal. Individuen mit partieller Monosomie (Deletion = strukturelle Anomalie) können allerdings lebensfähig sein. Autosomale Trisomien sind nur dann mit dem Leben vereinbar, wenn die Chromosomen 13, 18 oder 21 betroffen sind. Sie gehen

allerdings immer mit einer deutlichen mentalen und physischen Retardierung einher, wobei die Trisomie 21 im Vergleich zu Trisomie 13 und Trisomie 18 eine weitaus geringfügigere Entwicklungseinschränkung darstellt (Murken et al. 2006). Turner-Syndrom (Monosomie X), Klinefelter-Syndrom (XXY), Diplo-Y-Syndrom (XYY) und das Triple-X-Syndrom (XXX) zählen nach den Trisomien zu den häufiger auftretenden Aneuploidien (Graw 2010).

Chromosomenaberrationen können auch als Mosaik-Aneuploidien auftreten. Hierbei finden sich 2 oder mehr Zelllinien in einem Individuum. Dies kann zu einer abgeschwächten Ausprägung des Phänotyps führen (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012).

Bei Zugewinn oder Verlust von Autosomen bzw. Gonosomen wird dies in der Karyotyp-Formel vermerkt. Es wird z.B. der Chromosomensatz eines Knaben mit Trisomie 21 mit 47, XX, +21, der eines Mädchens mit Turner-Syndrom mit 45,X beschrieben (Murken et al. 2006).

2.2.2 Strukturelle Chromosomenaberrationen

Diese gehen mit einer Abweichung der Chromosomenstruktur einher. Zu den häufigsten strukturellen Veränderungen zählen die Translokation (t/der), die Deletion (del), die Inversion (inv), die Insertion (ins), die Duplikation (dup), das Ringchromosom (r) und das Isochromosom (i). Kommt es dabei zum Verlust oder Zugewinn von Chromosomenmaterial, hat dies eine unbalancierte Aberration zur Folge. Laut ISCN werden in der Karyotyp-Formel nach der Chromosomengesamtzahl und der Gonosomen-Konstellation die Art der Aberration (Kürzel) sowie das betreffende Chromosom und die beteiligten Bruchpunkte vermerkt (Murken et al. 2006).

2.2.3 Entstehung und Ursachen von Chromosomenaberrationen

Die Entstehung numerische Chromosomenanomalien ist durch eine Fehlverteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen bedingt. Aneuploidien als Spontanmutationen entstehen meist durch Nondisjunction, die vor allem während der ersten und zweiten meiotischen Teilung stattfindet. Dieses Nichtauseinanderweichen während der elterlichen Keimzellreifung bedingt in den entstehenden Tochterzellen mehr als zwei homologe Chromosomen oder einfach vorliegende Chromosomen.

Chromosomenaberrationen in somatischen Zellen bilden somatische Mosaik. Strukturelle Chromosomenstörungen entstehen durch Chromosomenbrüche und den daraus entstehenden inter- oder intrachromosomalen Verlagerungen des Chromosomenmaterials. Es gibt vielfältige exogene Ursachen für Chromosomenaberrationen. Diese können sowohl durch ionisierende Strahlung, chemische Substanzen, als auch durch Viren und Mykoplasmen hervorgerufen werden (Sadler 2003, Murken et al. 2006).

2.2.4 Risiko für Chromosomenaberrationen beim Feten

„Die Angaben zur Prävalenz großer Fehlbildungen liegen zwischen drei bis vier Prozent (passive Erfassungssysteme) und sechs bis acht Prozent (aktive Erfassungssysteme) aller Neugeborenen. Ungefähr ein Fünftel davon sind schwer und lebensbedrohlich“ (Queißer-Luft, Spranger 2006).

Mit zunehmendem maternalen Alter steigt das Risiko für fetale Aneuploidien. Altersabhängige Aneuploidien sind zum Beispiel Trisomien, während Monosomie-X, Diplo-Y-Syndrom sowie strukturelle de novo Fehlverteilungen nicht vom mütterlichen Alter abhängig sind. Bei Schwangerschaften im Alter von 20 Jahren liegt das Risiko für lebendgeborene Kinder mit Trisomie 21 bei 1:1441, mit 35 Jahren bei 1:338 und mit 40 Jahren bereits bei 1:84 (Firth, Hurst & Hall 2005).

Chromosomale Fehlverteilungen in bereits vorangegangenen Schwangerschaften gehen darüber hinaus mit einem geringgradig erhöhten Wiederholungsrisiko von 1% einher. Weiters von Bedeutung sind familiäres Auftreten von Chromosomenstörungen und balancierte Chromosomenaberrationen der Eltern. Letztere können zu unbalancierten Translokationen beim Kind führen. Bei maternaler Robertson-Translokation liegt das Risiko für eine Translokations-Trisomie 21 bei 10-15%, bei paternaler nur bei 1-2% (die Ursache hierfür ist unklar). Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall sowie auffällige Screeninguntersuchungen können ebenso hinweisend auf chromosomale Anomalien sein (Aichinger, Zerres & Grimm 2008).

Chromosomenaberrationen	Häufigkeit (bei Lebendgeburten)
perizentrische Inversion	1:100
balancierte Translokation	1:500
Trisomie 21	1:700
47,XXY	1:2000 (Männer)
47,XYY	1:2000 (Männer)
47,XXX	1:1000 (Frauen)
45,X	1:2000 (Frauen)
Trisomie 18	1:3000
Trisomie 13	1:5000

Tab. 1: Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten (Murken et al, 2006, Seite 182)

2.3 Pränataldiagnostik (PND)

2.3.1 Methoden und Indikationen

In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich sowohl durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, als auch durch die breite Akzeptanz dieser, das Spektrum detektierbarer fetaler Anomalien beträchtlich erweitert. War bis in den 1980er Jahren die Altersindikation zur Risikoselektion die Methode der Wahl, erlauben heute die Sonographie sowie biochemische Tests eine deutlich individuellere und situativ angepasste Risikoeinschätzung (Crombach, Tutschek 2004).

Diesen nicht invasiven, für den Feten ungefährlichen Diagnostikverfahren können invasive Methoden gegenübergestellt werden. Zwar gehen letztere mit einem geringen Abortrisiko einher, zeigen jedoch aufgrund der Gewinnung und Auswertung fetaler Zellen die größte Sensitivität in Bezug auf chromosomale Veränderungen. Somit ist die invasive PND an eine Indikation mit definiert bestehendem Risiko gebunden. Im Allgemeinen stellen erhöhtes maternales Alter (>35 Jahre), pathologische Serummarker oder Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall eine Indikation dar. Weitere Gründe für die Durchführung einer invasiven Diagnostik können vorangegangene Schwangerschaften mit

Chromosomenstörungen und bestimmte hereditäre Erkrankungen sein (Murken et al. 2006).

2.3.2 Nicht invasive Methoden

2.3.2.1 Humangenetisches Beratungsgespräch

Durch die Zunahme an diagnostischen Möglichkeiten und durch die steigende Anfrage bezüglich genetischer Abklärung, nimmt das humangenetische Aufklärungsgespräch einen immer größeren Stellenwert in der PND ein.

Werdenden Eltern oder Personen mit Kinderwunsch können diese nicht-direktive Beratung in Anspruch nehmen. Anlass dafür sind häufig altersbedingte Risiken, eine vorangegangene Schwangerschaft mit Entwicklungsretardierung, hereditäre Erkrankungen bzw. Entwicklungsstörungen eines Elternteils oder Familienangehöriger. Die humangenetische Beratung soll eine individuelle Entscheidungshilfe hinsichtlich Möglichkeiten pränataler Untersuchungsmöglichkeiten darstellen, aber auch die Grenzen dieser aufzeigen. Es sollen Ziele, Risiko und Zuverlässigkeit der PND, aber auch die daraus resultierenden Konsequenzen besprochen werden. Das Gespräch wird vor allem von Fachärzten für Humangenetik, aber auch von Fachärzten für Gynäkologie und Pädiatrie durchgeführt. Die Trias „Beratung- Diagnostik- Beratung“ sollte dabei stets eingehalten werden (Murken et al. 2006).

2.3.2.2 Sonographie

2.3.2.2.1 Basisdiagnostik

Zur Überwachung der Gravidität und der embryonalen Entwicklung können im Verlauf der Schwangerschaft drei Basis-Ultraschall-Untersuchungen (8. SSW-12. SSW, 18. SSW-22. SSW, 28. SSW-32. SSW) angeboten werden (Krampl, Steiner & Wiesenthal 2005). Fetale Chromosomenanomalien können zwar mittels Sonographie nicht diagnostiziert werden, jedoch spielt der vorgeburtliche Ultraschall eine zentrale Rolle bei der Detektion von pränatalen Fehlbildungen und stellt häufig die Indikation zur invasiven PND dar.

2.3.2.2 Organscreening (Feinultraschall)

Das Organscreening (18. SSW-22. SSW) stellt eine weiterführende detaillierte pränatale Untersuchung dar. Dieser besonders hochauflösende Ultraschall bietet die beste Möglichkeit Fehlbildungen der fetalen Organe, sogenannte sonographische Marker zu detektieren. Ein multiples Auftreten von Softmarkern kann hinweisend für chromosomal bedingte syndromale Veränderungen sein. Hardmarker sind im Allgemeinen schwere strukturelle Anomalien, die auch bei unauffälligem Karyotyp in der Regel eine hohe Morbidität und Mortalität bedeuten (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012).

2.3.2.3 Serumscreening

2.3.2.3.1 Combined Test (CT)

Der Combined-Test wird zwischen der 11. SSW und 14. SSW durchgeführt. Er kombiniert die Ergebnisse des pränatalen Ultraschalls mit dem Serummarkernachweis (Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A) und das human Chorionic Gonadotropin (hCG)) und dem maternalen Alter und ergibt das individuelle Risiko. Sonographisch wird die Dicke der Nackenfalte gemessen, wobei die Scheitel-Steißlänge zwischen 45 und 84 mm liegen muss (Murken et al. 2006, Tercanli et al. 2002).

Laut einer Studie, die 2008 in *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* veröffentlicht wurde, liegt die Detektionsrate (DR) für Trisomie 21 bei Durchführung des CT in der 12. SSW bei 85-90%. Bei Serumbestimmung in der 10. SSW und Nackentransparenz-Messung in der 12. SSW konnte sogar eine DR von 94-96% erreicht werden (Kagan et al. 2008).

Durch den CT kann Schwangeren über 35 Jahren vor Durchführung einer invasiven Diagnostik eine sensitive Risikoeinschätzung angeboten werden, aber auch jüngere Schwangere mit erhöhtem Risiko können detektiert werden.

2.3.2.3.2 Integriertes Screening

Integrierte Testung (CT + Quadruple-Test) beinhaltet neben den im 1. Trimenon ermittelten Markern zusätzlich die in der 15. bis zur 18. SSW bestimmten Serummarker α -Feto-Protein (AFP), unkonjugiertes Estradiol (uE), hCG und Inhibin A. Durch die

Bestimmung dieser weiteren Blutwerte im 2. Trimenon liegt die DR für Trisomie 21 bei 96% (Malone et al. 2005).

Da ein Ergebnis erst im 2. Trimenon mit der nahezu gleichen Sensitivität der des CTs vorliegt, stellt das Integrierte Screening heute keine „state-of-the-art“-Methode mehr dar.

2.3.2.4 Fetale DNA im maternalen Serum

Das mütterliche Blut enthält frei zirkulierende DNA. Ein geringer Teil dieser zellfreien DNA stammt vom Feten (cf-DNA) und kann bereits in der Frühschwangerschaft nachgewiesen werden. Zwischen 10. und 20. SSW beträgt der Anteil fetaler Fragmente durchschnittlich 10-15%, ist aber hohen Schwankungen unterworfen (Lo et al. 1997, Canick et al. 2013).

Next-Generation-Sequencing bietet die Möglichkeit, zellfreie DNA-Fragmente im maternalen Blut qualitativ und quantitativ zu analysieren (Geigl, JB, Speicher 2011, Tsui, Lo 2013).

„Durch den Einsatz digitaler PCR und Next-Generation-Sequencing (NGS) Technologien gelingt mittlerweile auch der sichere quantitative Nachweis von mutierten Allelen sowie von klinisch relevanten Aneuploidien (Trisomie 13, 18 und 21) aus fetaler DNA im mütterlichen Blut“ (Stumm, Wegner & Hofmann 2012).

Der große Vorteil gegenüber den invasiven Diagnostikverfahren besteht darin, dass die DNA-Gewinnung mittels Blutabnahme kein Fehlgeburtenrisiko birgt. Jedoch beschränkt sich die Beurteilung in nahezu allen Zentren auf die Chromosomen 13, 18 und 21, wodurch eventuelle Aneuploidien anderer Chromosomen nicht erfasst werden.

Nicolaides und seine Arbeitsgruppe publizierten in ihrer Studie über nichtinvasive PND mittels zellfreier Plasma-DNA für die Detektion der Trisomien 21 und 18 eine FPR von 0,1%. Das Patientenkollektiv umfasste 2049 Schwangere einer routinemäßig untersuchten Population (Nicolaides et al. 2012).

2.3.3 Invasive Methoden

Invasive Untersuchungen in der PND ermöglichen durch die Gewinnung fetaler Zellen eine zytogenetische Diagnostik und somit eine fetale Chromosomenanalyse, die Aufschluss über numerische und strukturelle Anomalien gibt.

Der invasive Eingriff geht jedoch mit einem gewissen Abortrisiko einher, das bei Chorionzottenbiopsie im 1. Trimenon und AC im 2. Trimenon bei 0,5-1% liegt (Weichert, Eckmann-Scholz 2012b).

2.3.3.1 Amniozentese (AC)

Nach der fetalen Geschlechtsbestimmung aus Amnionzellen im Jahre 1956, der Bestimmung des vollständigen fetalen Chromosomensatzes durch Steele und Berg 1966, folgte 1968 anhand Amnionzellen der erste Nachweis von Trisomie 21 durch Valeti. Fand die AC in den 1960er Jahren ohne Ultraschall –mit entsprechend hohen Komplikationsraten- statt, wird heute die Nadelspitze unter ständiger Real-time-Sonographiekontrolle geführt (24 Kainer, Franz 2012).

Die Punktion der Fruchthöhle erfolgt über die Bauchdecke und wird in der Regel nach vollendeter 16. SSW durchgeführt. Die aus dem Fruchtwasser gewonnenen Amnionzellen stammen von der Dermis, dem Magen-Darm-Trakt und dem Urogenitalsystem des Fetus. Eine Schnelltestung mittels quantitativer Polymerase Ketten Reaktion (PCR) kann ein Ergebnis innerhalb von 24 Stunden liefern. Es werden die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y analysiert. Das Resultat der Langzeitkultur benötigt rund 14 Tage (Murken et al. 2006).

2.3.3.2 Chorionzottenbiopsie (CVS)

Mohr beschrieb 1968 erstmals eine transvaginale CVS mittels Hysteroskop. 1984 wurde eine abdominelle Technik mit geringerem Eingriffsrisiko von Smid-Jensen und Hahnemann veröffentlicht und die CVS etablierte sich als alternative Methode zur AC (Kainer 2012).

Die CVS kann bereits in der 11. SSW bis zur 14. SSW transabdominal oder transzervikal durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Abortrate der AC im 1. Trimenon ist die CVS zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft Methode der Wahl. Die gewonnenen Chorionzellen können innerhalb von 24 Stunden durch Direktpräparation analysiert werden, in Langzeitkultur nach ca. 14 Tagen (Murken et al. 2006, Kainer 2012).

Auch wenn die Ergebnisse der Chromosomenanalyse zu 98% mit dem fetalen Chromosomensatz übereinstimmen, liegt in 1-2% ein Plazentamosaik vor (Wapner 2005). In diesen Fällen kann meist nur durch eine erneute Punktion (AC) eine Aussage über den

fetalen Karyotyp getroffen werden. Die CVS hat zwar den Vorteil einer Diagnosestellung zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft, jedoch kann durch die AC eine bessere Erfolgsrate des Zellwachstums verzeichnet werden.

2.4 Häufige Fehlbildungen im pränatalen Ultraschall

2.4.1 Schädel- und Gehirnfehlbildungen

2.4.1.1 Plexus choroideus Zysten (CPCs)

Der Plexus choroideus bezeichnet ein in den Ventrikel ragendes Konvolut von Gefäßzotten, das für die Liquorproduktion zuständig ist. Dieses gelangt aus dem Gefäßsystem des Plexus durch die Epithelien in den Ventrikel. In der 5. SSW beginnt die Einstülpung des Plexus in die Endhirnbläschen. Der bereits verdünnte an der medialen Hemisphärenfläche liegende Wandabschnitt (Lamina choroidea) wird durch außen anliegende Gefäßschlingen der Pia mater in den Ventrikel vorgedrängt. Die am Beginn der Entwicklung umgebende Hemisphärenwand wandelt sich schließlich in das Plexusepithel um, welches zusammen mit dem gefäßhaltigen Bindegewebe der Pia mater den Plexus choroideus bildet (Kahle, Frotscher 2009, Drews 2006).



Abb. 1: CPC (Pfeil), ~20. SSW, parasagittaler Schnitt im Ultraschall

Zysten des Plexus choroideus entstehen durch Faltung des Neuroepithels mit Einschließung von Sekretionsprodukten und abgeschliffenen Zellen. Histologisch zeigen sich Zysten ohne Epithelauskleidung, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt sind und eventuell Zelltrümmer enthalten. CPCs sind häufig im Atriumbereich lokalisiert. Sie treten unilateral oder bilateral, vereinzelt oder multipel auf und zeigen sich meist als asymptomatische, diskrete echoarme Zysten im Plexus choroideus. Ihr Durchmesser beträgt ≥ 3 mm (durchschnittlich 4,5 mm bis hin zu 25 mm), wobei bei sehr große Zysten die Gefahr eines Hydrocephalus besteht (Dähnert 2011).

Die bei ca. 1% der Feten in der 16.-24. SSW diagnostizierten CPCs, können in 90% der Fälle ab der 26.-28. SSW nicht mehr nachgewiesen werden (Snijders, Nicolaidis 1996). Somit zählen sie zu den sogenannten Softmarkern im pränatalen Ultraschall.

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

CPCs können mit Aneuploidien assoziiert sein. Davon treten 76% bei Trisomie 18, 17% bei Trisomie 21 und 7% bei Triploidie und Klinefelter-Syndrom auf. Allerdings stehen weder Größe sowie Lateralität der CPC, noch Gestationsalter im Zusammenhang mit syndromalen Veränderungen (Dähnert 2011).

Benacerraf konnte in seiner Studie bei 30-50% der Feten mit Trisomie 18 CPCs nachweisen, wobei in den meisten Fällen schwerwiegende Begleitfehlbildungen auftraten. Es wird für Feten mit CPCs ein Trisomie 18-Risiko von 1:100 angegeben, wobei dieses bei isoliertem Auftreten unter 1:400 sinkt (Benacerraf 2008).

2.4.1.2 Ventrikulomegalie und Hydrocephalus

Ein dilatierter fetaler Lateralventrikel tritt bei 1-2 von 1000 Neugeborenen (Signorelli et al. 2004) auf und ist als erweiterter Durchmesser des Hinterhorns der Seitenventrikel definiert. Gemessen wird am dorsalen Ende des Plexus choroideus quer zur Längsachse des Ventrikels ab der 14. SSW bis zur Geburt (Langolf 2010).

Die Ventrikulomegalie kann als sonographischer Softmarker für viele pathologische Veränderungen stehen. Pathogenetisch können eine Obstruktion im Liquorzirkulationssystem und/oder eine Überproduktion an Liquor cerebrospinalis

vorliegen. Ventrikulomegalie kann postnatal einen Hydrocephalus darstellen, der mit vergrößertem Kopfumfang und meist einer Erhöhung des Hirndrucks einhergeht (Langolf 2010, D'Addario 2004). Zu unterscheiden ist ein Hydrocephalus aufgrund einer Atresie des Foramen Magendii und des Foramen Luschkae, von einer Aquäduktstenose oder kongenitalen Missbildungen (Witkowski, Ullrich 1999).

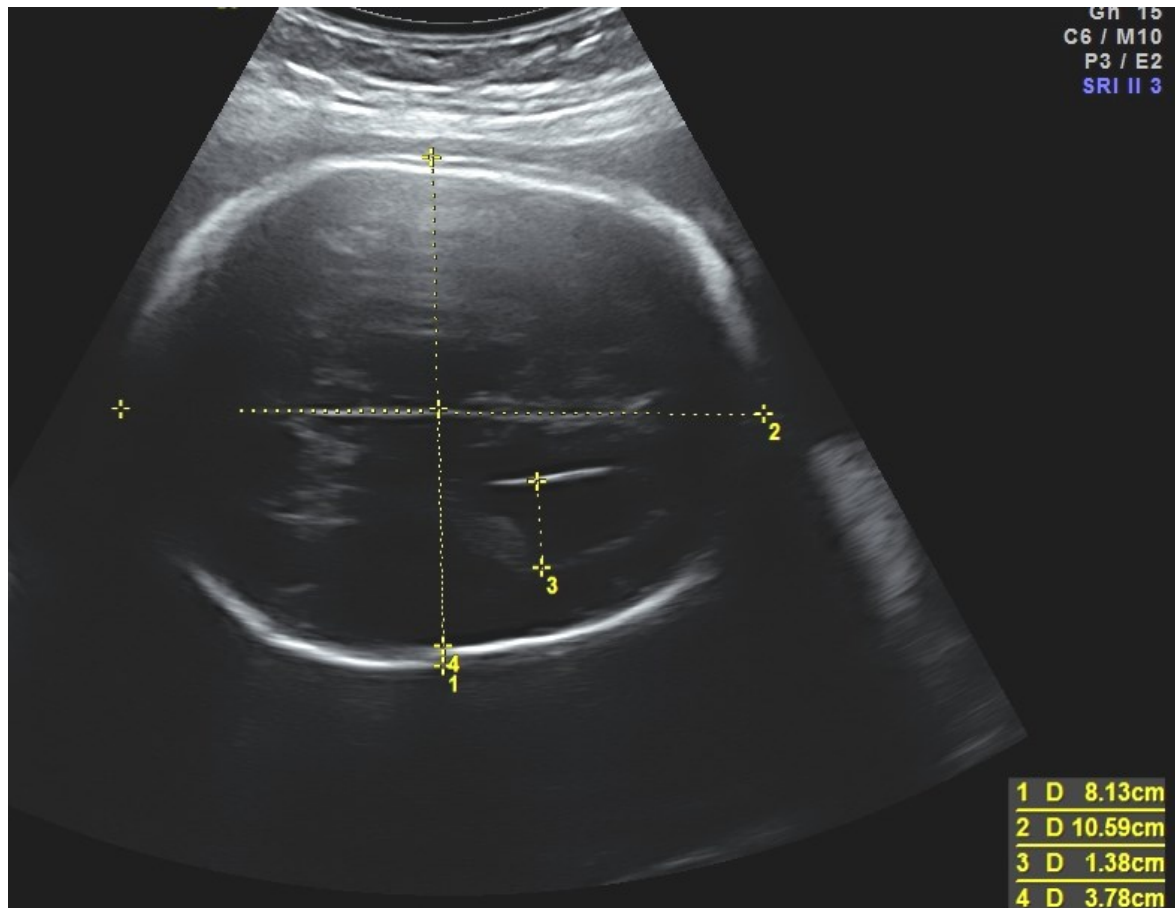


Abb. 2: Ventrikulomegalie, 32. SSW

Eine Lateralventrikelweite von 10-12 mm wird als Borderline-Ventrikulomegalie bezeichnet. Bei einer Weite von 12-15 mm besteht eine milde Ventrikulomegalie, die eine Häufigkeit von 1:675 aufweist. Eine Ventrikelweite >15 mm stellt eine schwere Ventrikulomegalie dar (Amato, Howald & Von Muralt 2008).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

In einer von Snijders und Nicolaidis publizierten Studie treten Chromosomenanomalien häufiger bei milder Ventrikulomegalie auf. Das bedeutet, je größer die Abweichung der Ventrikelweite vom Normwert (>97,5. Perzentile) ist, desto unwahrscheinlicher ist das

Vorliegen einer Chromosomenaberration. Insgesamt wiesen 19% der 420 Feten mit pränatal diagnostizierter Ventrikulomegalie Chromosomenstörungen auf. Während in 22% der Fälle mit einer Standardabweichung des Hinterhornventrikel-Hemisphären-Verhältnisses von 2-6 über dem Normwert Aneuploidien diagnostiziert wurden, traten diese bei Feten mit schwerwiegenderer Ventrikulomegalie nur in 6% auf (Snijders, Nicolaidis 1996).

Die Studie von Langolf umfasste 252 Fälle mit im Zeitraum zwischen 1998 und 2006 pränatal diagnostizierter Ventrikulomegalie. Die Feten wurden je nach Ventrikelweite in zwei Gruppen unterteilt: Weite zwischen 10 und 14,9 mm und >15 mm. Anhand dieser Fälle zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an Chromosomenstörungen in beiden Gruppen. Ventrikulomegalie zwischen 10 und 14,9 mm zeigte ein Risiko von 19,4% gegenüber der zweiten Gruppe mit 18,2%. Während Feten mit Lateralventrikelweite unter 15 mm mit 9,2% am häufigsten eine Trisomie 21 aufwiesen, wurden bei Ventrikulomegalie über 15 mm vorwiegend eine Trisomie 13 diagnostiziert. Strukturelle Chromosomenanomalien konnten mit 6% zu 3% in der Gruppe mit geringerer Ventrikelweite öfter nachgewiesen werden. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Ventrikelweite von >15 mm mit 70% häufiger Begleitfehlbildungen aufwies, als geringere Ventrikelweiten mit 48%. Am häufigsten konnten Spina bifida, Agenesie des Corpus callosum und die Dandy-Walker-Malformation diagnostiziert werden (Langolf 2010).

2.4.1.3 Microcephalie

Ein um 3 Standardabweichungen zu kleiner Kopfumfang definiert eine Microcephalie. Grund dafür ist ein insuffizientes Hirnwachstum. Es zeigt sich eine Entwicklungsstörung des knöchernen Gehirnschädels mit fliehender Stirn bei meist normalem Gesichtsschädel (Witkowski, Ullrich 1999).

Microcephalie tritt mit einer Inzidenz von 1,6:1000 Neugeborenen auf. Ätiologisch können intrauterine Infektionen, frühzeitige Craniosynostosis, Aneuploidien (Trisomie 13, 18, 21) und syndromale Veränderungen (Meckel-Gruber-Syndrom, Roberts-Syndrom, Bloom-Syndrom) genannt werden. Microcephalie ist häufig mit Macrogyrie, Pachygyrie,

verminderter dendritischer Verzweigung und Holoprosencephalie assoziiert (Strauss 2008, Dähnert 2011).

Mit Ausnahme einiger Syndrome wird die Microcephalie meist erst ab der 36. SSW detektiert. Nur sehr schwere Fälle mit einer Standardabweichung <12 können vor der 20. SSW diagnostiziert werden. Die primäre Microcephalie geht mit einer Verminderung der Neuronenzahl einher, während die sekundäre Form auf eine Reduktion dendritischer Vorgänge und synaptischer Verbindungen sowie klastischen Läsionen mit Entwicklung im späten 2. und 3. Trimenon zurückzuführen ist (Firth, Hurst & Hall 2005, Govaert, De Vries 2010).

Können syndromale sowie umweltbedingte Ursachen ausgeschlossen werden und zeigt sich in der Bildgebung ein strukturell unauffälliges Gehirn, ist eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer primär autosomal rezessiven Microcephalie gegeben, welche ein Wiederholungsrisiko von 15-20% für zukünftige Schwangerschaften bedeutet. Die Prognose der Microcephalie reicht in Abhängigkeit vom Schweregrad der intrakraniellen Pathologie von milder bis schwerer mentaler Retardierung (Firth, Hurst & Hall 2005).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Nicolaides und Mitarbeiter berichteten anhand 52 Fällen mit Microcephalie über ein Auftreten von Chromosomendefekten in 12%. Das Gesamtkollektiv der Studie betrug 2086 Feten mit fetalen Fehlbildungen (Nicolaides et al. 1992).

2.4.1.4 Holoprosencephalie

Holoprosencephalie stellt eine komplexe Fehlbildung mit Beteiligung von Gehirn und Gesicht dar. Sie entsteht durch eine gestörte Teilung des Prosencephalon in Dienzephalon und Telezephalon in der 5.-6. SSW. Mittellinienstrukturen wie der Bulbus olfactorius, der Bulbus opticus, die Thalami, die Neurohypophyse und das Corpus callosum sind betroffen. Das Septum pellucidum fehlt immer. Der Schweregrad der Holoprosencephalie variiert je nach Typ. Bei der alobären und schwersten Form bleibt die Vorderhirntrennung vollständig aus. Die semilobäre und lobäre Form zeigen eine partielle Teilung der

Großhirnhemisphären, wobei beim lobären Typ diese fast vollständig vollzogen ist, die Mittellinienstrukturen allerdings entwickelt und darstellbar sind. Die Dysgenesen reichen von Zyklopie, Ethmozephalie, Zebozephalie, prämaxillärer Agenesie, Hypotelorismus, singulärem solitären Schneidezahn, Mikrocephalus bis hin zu vom Schweregrad der Gehirnefehlbildung abhängigen neurologische Ausfallserscheinungen (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012, Dähnert 2011, Prokop et al. 2003)

Aufgrund der hohen intrauterinen Letalität der Feten mit Holoprosencephalie liegt die Prävalenz während der Embryogenese bei 1:250, bei Neugeborenen bei 1:16000 (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012, Snijders, Nicolaides 1996, Snijders, Nicolaides 1996, Prokop et al. 2003). Männliche und weibliche Feten sind gleich häufig betroffen (Dähnert 2011).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Snijders und Nicolaides zeigten anhand von 132 Fällen, dass 33% der Feten mit Holoprosencephalie chromosomale Aberrationen aufwiesen. Wobei bei isoliertem Auftreten 4%, in Kombination mit weiteren Fehlbildungen 39% der Feten Chromosomenstörungen zeigten. Die Trisomie 13 mit 30 Fällen sowie die Trisomie 18 mit 7 Fällen waren die am häufigsten diagnostizierten Aneuploidieformen.

2.4.2 Gesichtsfehlbildungen

2.4.2.1 Spaltbildungen des Gesichtes

Spaltbildungen des Gesichtes gehören zu den häufigsten angeborenen Veränderungen. Sie treten im Bereich der normalerweise stattfindenden Fusion von Oberkieferwulst und medialem Nasenwulst sowie durch ausbleibende Verschmelzung der Gaumenplatten auf. Genetische und umweltbedingte Faktoren spielen hierfür eine Rolle. Die Lippen-Spalte in und ohne Kombination einer Gaumenspalte betrifft 1:700–1:1000 Neugeborenen und ist postnatal nur in 1% mit chromosomalen Aberrationen assoziiert. Sie tritt zu 80% unilateral, vor allem linksseitig und in 20% bilateral auf. Die Gaumenspalte findet sich bei 1:2500 Neugeborenen. Das Spektrum dieser reicht von Uvula bifida, submuköser Gaumenspalte mit Insuffizienz des Velopharynx über Weichgaumenspalte bis hin zu

Spaltbildungen des harten Gaumens. Während die Lippenspalte in 80% Knaben betrifft, sind 67% der Kinder mit Gaumenspalte Mädchen (Snijders, Nicolaides 1996, Sadler 2003, Firth, Hurst & Hall 2005).

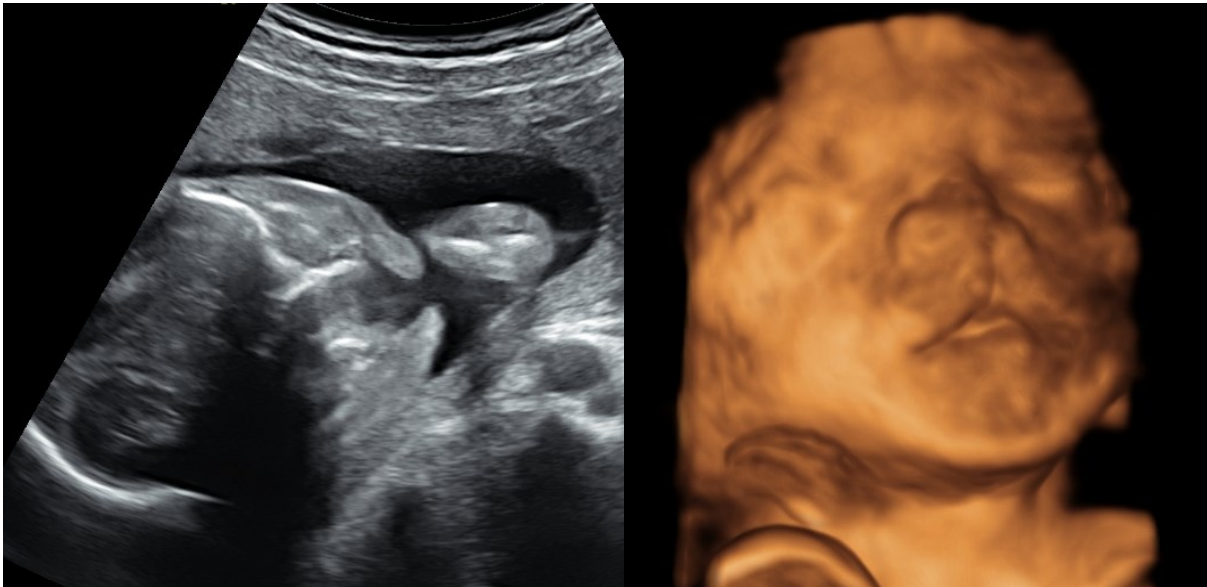


Abb. 3a: Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, 22. SSW

Abb. 3b: Lippen-Kiefer-Gaumenspalte im 3D-Ultraschall, 22. SSW

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Snijders und Nicolaides berichteten über 118 pränatale Fälle mit Gesichtsspaltbildungen. Unter den in 40% nachgewiesenen chromosomale Veränderungen fanden sich vor allem Trisomie 13 und 18. Jedoch wurden in jedem Fall Begleitaneomalien diagnostiziert (Snijders, Nicolaides 1996).

2.4.2.2 Weitere Gesichtsfehlbildungen

Mikrognathie stellt eine Dysgnathie dar und ist gekennzeichnet durch eine kleine Mandibula und ein fliehendes Kinn. Mikrognathie ist meist mit Trisomie 18 assoziiert, tritt jedoch bei einer Vielzahl an Syndromen auf. Augen- und Nasenfehlbildungen, wie Hypotelorismus, Zyklopie, einfach angelegtes Nasenloch und Proboscis treten häufig bei Holoprosencephalie auf und sind mit Trisomie 13 assoziiert. Faziale Dismorphien wie flache Nasenwurzel, Makroglossie, ein hoher Gaumen und Hypertelorismus sind Kennzeichen der Trisomie 21 (Snijders, Nicolaides 1996).

2.4.3 Ödembildungen

2.4.3.1 Nackentransparenz (NT) und Hygroma colli

Die Nackentransparenz beschreibt eine subkutan gelegene Flüssigkeitsansammlung im fetalen Nacken, die sich zwischen Haut und Weichteilgewebe über der zervikalen Wirbelsäule zeigt. Eine Messung zwischen 11.+0 SSW und 13.+6 SSW ist heute weitgehend anerkannt (Chaoui, Nicolaidis 2010). Hierbei wird sonographisch im medianen Sagittalschnitt bei einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 45-84 mm die Dicke der Nackenfalte bestimmt (Tercanli et al. 2002). Die NT nimmt mit der SSL zu, wobei sich der NT-Grenzwert anhand der 95. Perzentile der SSL ergibt (Kreiselmaier et al. 2005). Der Grenzwert liegt bis zur 14. SSW bei ≥ 3 mm (Nicolaidis et al. 1992).

Pathogenetisch führen wahrscheinlich eine gestörte Lymphdrainage, ein venöser Rückfluss, fetale Anämie, Infektionen sowie vor allem fetale Dysfunktionen des Herzens zu einem Rückstau mit Manifestation im Nackenbereich (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012).

Eine erhöhte NT stellt ein erhöhtes Risiko für Trisomie 21 und andere Chromosomenanomalien dar und steht mit fetalem Abort, Malformationen, Deformationen, Dysgenesien und genetischen Syndromen in Verbindung (Nicolaidis, Wegrzyn 2005). Das Risiko für diese Veränderungen steigt mit dem Ausmaß der erhöhten NT und dem Vorhandensein von Begleitfehlbildungen (Chiriac et al.).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Nicolaidis und Mitarbeiter zeigten anhand von 827 Schwangeren einer unselektierten Population ein Risiko von 6% für eine verdickte Nackenfalte im 1. Trimenon. Die Schwangeren unterzogen sich einem Ultraschallscreening und einer invasiven Diagnostik. 35% der 51 Feten mit einer erhöhten NT von 3-8 mm wiesen Chromosomenaberrationen auf, wobei die Trisomie 21 im Vordergrund stand. Dagegen zeigten sich bei den restlichen 771 Feten ohne verdickte Nackenfalte nur in 1% chromosomale Veränderungen. Dies ergibt ein Gesamtrisiko für Aneuploidien von 3%. Die erhobenen Daten zeigen die große Bedeutung der NT-Messung als Screeninguntersuchung (Nicolaidis et al. 1992).

In Kombination mit dem maternalen Alter und einer Serummarkerbestimmung, kann anhand des CT, das Trisomie 21-Risiko mit einer Sensitivität von bis zu 96% errechnet werden (Kagan et al. 2008).

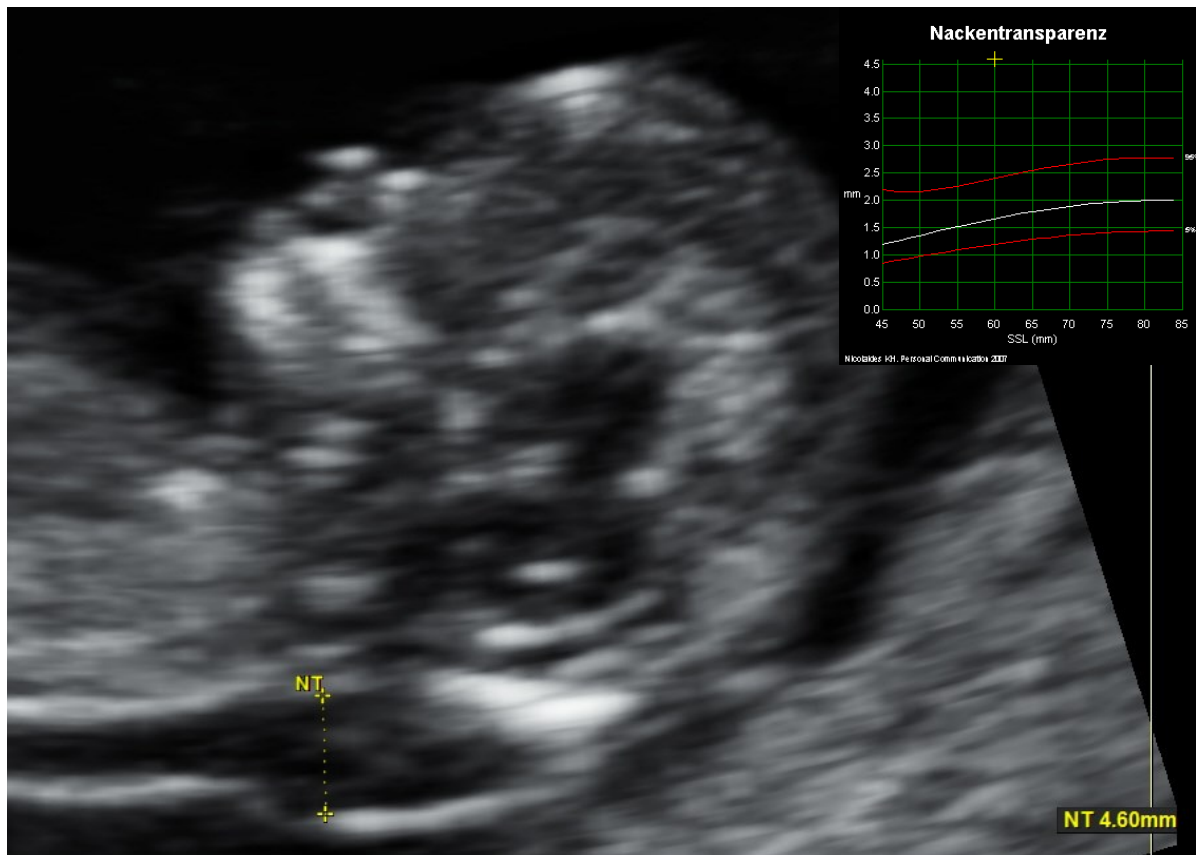


Abb. 4: erhöhte NT, 12. SSW

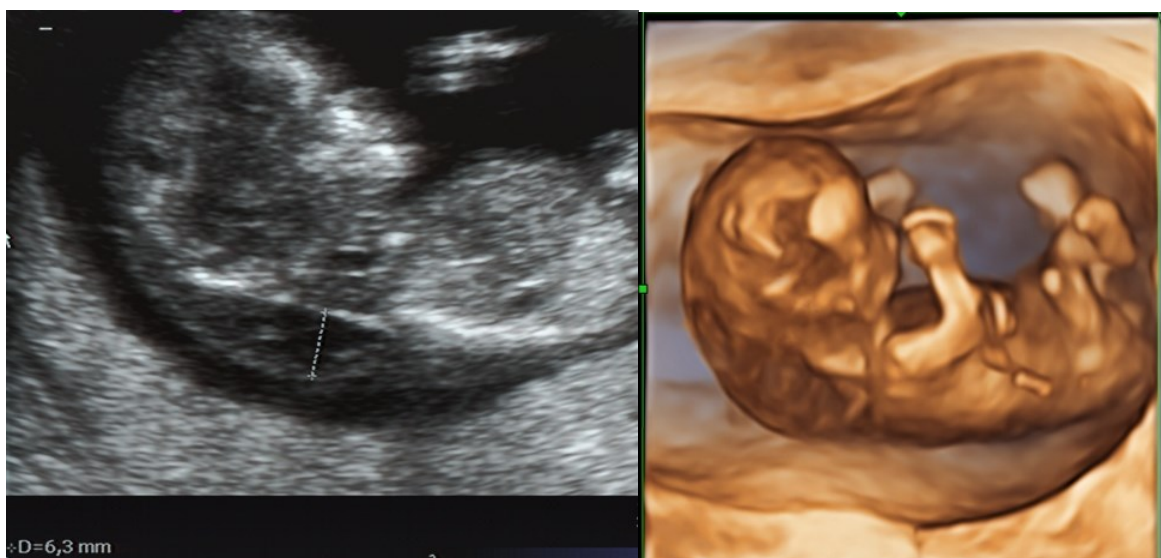


Abb. 5a :zystisches Hygrom, 13. SSW

Abb. 5b: zystisches Hygrom im 3D-Ultraschall, 13. SSW

Zwar kommt es in den meisten Fällen zu einer Rückbildung der erhöhten NT nach der 14. SSW, doch muss bei Persistieren im 2. und 3. Trimenon ein Nackenödem und ein nuchales zystisches Hygrom (Hygroma colli) mit sowie ohne generalisiertem Hydrops fetalis unterschieden werden (Nicolaidis, Wegrzyn 2005). Das zystische Hygrom stellt ein bilaterales, dünnwandiges, septiertes, zystisches Areal im Nackenbereich dar, der Hydrops fetalis eine generalisierte Flüssigkeitsansammlung (Sohn, Tercanli & Holzgreve 2012). Bei Vorhandensein von fetalen Ödembildungen im 2. und 3. Trimenon besteht eine hohe Assoziation zu chromosomalen Anomalien (Nicolaidis et al. 1992).

Während das isoliert auftretende zystische Hygrom mit Turner-Syndrom assoziiert ist, findet sich das Nackenödem vorwiegend bei Trisomien, Gefäß-, Herz- und Lungenfehlbildungen, Skelettdysplasien, Infektionen, metabolischen sowie hämatologischen Erkrankungen (Bierlich 1998). In einer Studie wiesen 75% der Feten mit zystischem Hygrom chromosomale Anomalien auf, wobei es sich in 94% um ein Turner-Syndrom handelte (Snijders, Nicolaidis 1996).

Weiters zeigte das Vorliegen einer stark verdickten Nackenfalte in Verbindung mit einem unauffälligen Karyotyp eine schlechte Prognose. Hier zeigt sich ein stark erhöhtes Risiko für strukturelle fetale Veränderungen, wenn die NT deutlich >95. Perzentile liegt (Nicolaidis et al. 2009a, Schrauder 2012).

2.4.3.2 Hydrops fetalis

Hydrops fetalis mit einer Inzidenz von 1:1000 Neugeborenen ist charakterisiert durch ein generalisiertes Hautödem und perikardialem, pleuralem Erguss oder Aszites. Er kann durch eine Vielzahl an fetalen und maternalen Erkrankungen bedingt sein (Snijders, Nicolaidis 1996).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Jauniaux und Mitarbeiter berichteten über Chromosomenstörungen bei 16% der 600 Feten mit nichtimmunologischem Hydrops. Darunter fanden sich am häufigsten Trisomie 21 (38%) und Turner-Syndrom (35%) (Jauniaux et al. 1990).

Nicolaides und Mitarbeiter fanden bei 12% der Feten mit einem nicht durch Rhesusinkompatibilität induzierten Hydrops chromosomale Veränderungen, mit Trisomie 21 als häufigste Aneuploidie (Snijders, Nicolaides 1996).



Abb. 6: Hydrops fetalis mit Hautödem und Pleuraerguss, 15. SSW, axialer Schnitt

2.4.4 Fehlbildungen thorakaler Organe

2.4.4.1 Kardiale Fehlbildungen

Strukturelle Anomalien des Herzens oder der großen Blutgefäße mit Auswirkungen auf die Herzfunktion und solche mit Potenzial für später auftretende Einschränkungen treten

bei 1% der Lebendgeborenen und bei 2-10% der Totgeburten auf. Während sich einige spontan zurückbilden oder operativ leicht korrigierbar sind, sind große strukturelle Veränderungen mit einer schlechten Prognose assoziiert (Snijders, Nicolaides 1996).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

In fünf von Snijders und Nicolaides zusammengetragenen Studien mit einer Gesamtzahl von 829 Feten mit pränatal diagnostizierten kardialen Veränderungen wiesen 29% Chromosomenaberrationen auf. Isolierte Herzfehlbildungen zeigten ein Risiko von 16%, während bei Auftreten von Begleitfehlbildungen das Risiko auf 66% anstieg. Am häufigsten wurden die Trisomien 21, 18, 13 und das Turner-Syndrom diagnostiziert (Snijders, Nicolaides 1996).

Kardiale Auffälligkeiten können in 50% bei Trisomie 21 nachgewiesen, bei Trisomie 13 und 18 sogar zu rund 90% (Snijders, Nicolaides 1996, Reitter 2008). Atrioventrikuläre und ventrikuläre Septumdefekte sind die häufigsten kardialen Fehlbildungen bei Feten mit Trisomie 21. Ventrikuläre Septumdefekte und/oder Klappenveränderungen sind mit Trisomie 18 assoziiert. Bei Trisomie 13 findet sich eine Reihe von Anomalien des Herzens. Dazu gehören die Septumdefekte, Klappendefekte, Isthmusstenosen sowie Stenosen des Truncus arteriosus. Schwerwiegende Verengungen des gesamten Aortenbogens stehen in Verbindung mit dem Turner-Syndrom. Bei allen vier chromosomalen Syndromen zeigte sich ein deutlich engerer Aortenisthmus als bei Feten mit unauffälligem Karyotyp. Der Stenosegrad stieg bei Vorliegen einer stark erhöhten NT deutlich an. Dies erhärtet die Annahme, dass die Herzfunktion beeinträchtigende Veränderungen die Basis der NT-Erhöhung darstellen (Hyett, Moscoso & Nicolaides 1997).

2.4.4.1.1 White spot

White spots werden auch „intrakardiale echogene Foci“ (ICEF) oder als „Golfballphänomen“ bezeichnet. Sie stellen Mikroverkalkungen des Papillarmuskels und der Sehnenfäden der Mitral- und Trikuspidalklappe dar. White spots zeigen sich sonographisch als isoliert oder multipel, univentriculär oder biventriculär auftretende echogene Areale, die mit 78% häufiger den linken Ventrikel betreffen. In 18% treten sie im rechten und in 4% in beiden Ventrikeln auf. White spots treten mit einer Inzidenz von

0.5-1,2% und einer Größe von 1-6 mm auf. Sie gehen nicht mit hämodynamischen oder funktionellen Auswirkungen einher. Bei Vorhandensein weiterer Fehlbildungen sind White spots mit Chromosomenstörungen assoziiert (Snijders, Nicolaides 1996, Wolman et al. 2000, Entezami, Albig 2003).



Abb. 7: White spot, 20. SSW

2.4.5 Veränderungen des Gastro-Intestinal-Traktes

2.4.5.1 Fetaler hyperechogener Darm (FHEB)

Darmschlingen mit sonographisch gleicher oder höherer Dichte als die der fetalen Cristae iliacae treten im 2. Trimenon mit einer Inzidenz von 1:200 Feten auf. Ursächlich hierfür können Chromosomenanomalien, uteroplazentare Insuffizienz, zystische Fibrose oder

seltener intraamniotische Blutungen und Infektionen sein (Snijders, Nicolaides 1996, Merz 2001).

Fetale hyperechogene Darmschlingen treten häufig ohne klinische Signifikanz auf, sie stehen jedoch in 25%-35% mit einem schlechten perinatalen Outcome in Verbindung (Milunsky 2010). Dies betrifft vor allem Fälle in denen zusätzliche Anomalien oder intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) beobachtet werden (Butter et al. 2013).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Goetzinger und Mitarbeiter berichten in ihrer Studie, die 64.048 Schwangerschaften einschließt über eine Inzidenz der FHEB von 0,4%. Davon fand sich in 72,3% ein isolierter Befund. In 0,9% kam es zu intrauterinem Fruchttod (IUFT) und in 12,8% lag eine IUGR vor (Goetzinger et al. 2011).

Bromley konnte bei 16% der Feten mit FHEB eine Aneuploidie nachweisen, wobei in jedem Fall Begleitfehlbildungen vorhanden waren. Bei 16% wurden FHEB und IUGR nachgewiesen. Trisomie 21 war unter den Aneuploidien am häufigsten vertreten. Mit Einschluss weiterer Studien wurde geschätzt, dass in 12,5% der Feten mit Trisomie 21 FHEB auftritt. Für Feten mit isolierter FHEB wurde ein Risiko für Trisomie 21 mit 71:5105 oder 1,4% errechnet (Bromley et al. 1994).

2.4.6 Bauchwandveränderungen

2.4.6.1 Omphalozele

Bei medial gelegenen Bauchwanddefekten mit durch den Umbilikalring prolabierte Abdomeninhalt spricht man von Omphalozele. Im Gegensatz zur Gastroschisis wird diese von einer aus Amnion und Peritoneum bestehenden Haut umgeben. Diese transparente Membran kann im Falle einer Ruptur der Omphalozele auch fehlen. Im Unterschied dazu findet sich bei der Nabelhernie ein intakter Überzug des Bruchsacks mit Kutis (Entezami, Albig 2003).

Omphalozele betreffen 1:3000 Neugeborenen. Die sonographische Beurteilung beruht auf der Detektion einer Hernie in der Mittellinie des ventralen Bauchwalls, dem Bruchsack mit viszeralem Inhalt und der Nabelschnurinsertion an der Spitze des Sackes (Snijders, Nicolaides 1996).

Das Risiko für chromosomale Anomalien bei fetaler Omphalozele in Kombination mit Begleitfehlbildungen wird in einer Studie von Khalil mit 79% angegeben, wobei Trisomie 18 mit 72% die häufigste Aneuploidie darstellt. Während Omphalozele mit schweren Begleitfehlbildungen oder erhöhter NT ein hohes Risiko für Chromosomenveränderungen aufweist, kann bei isoliertem Auftreten von einem geringen Risiko ausgegangen werden (Khalil et al. 2011).



Abb. 8: Omphalozele, 22. SSW

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Kagan und Nicolaides berichteten über Chromosomenanomalien (vor allem Trisomien 18 und 13) bei 55% der Feten mit Omphalozele. Bei 92% der Feten mit euploider Omphalozele kam es zur spontanen Rückbildung (72 Kagan, KO 2010).

Das Risiko für chromosomale Veränderungen bei alleinigem Vorhandensein von Darmschlingen im Omphalozelensack zeigt sich deutlich erhöht im Vergleich dazu, wenn dieser zusätzlich Leberanteile beinhaltet (Snijders, Nicolaides 1996).

2.4.6.2 Gastroschisis

Die Gastroschisis tritt typischerweise immer rechts des Nabels auf. Es kommt zum Prolabieren des Abdomeninhaltes ohne Bruch sack bei immer intakter Nabelschnur. Die Ätiologie ist ungeklärt. Es wird angenommen, dass der Defekt mit einer pathologischen Rückbildung der rechten Umbilikalvene oder einem vorzeitigen Verschluss der A. omphalomesenterica (5.-6. SSW) zusammenhängen könnte (Von Schweinitz, Ure 2009).

Die Inzidenz liegt bei 1:10000 Neugeborenen. Die sonographische Pränataldiagnostik basiert auf einer Darstellung des lateralen Bauchwanddefektes, einer unauffälligen Nabelschnurinsertion und einem in Amnionflüssigkeit frei flottierendem Darm (Snijders, Nicolaides 1996).



Abb. 9a : Gastroschisis, 20. SSW



Abb. 9b: Gastroschisis im 3D-Ultraschall, 20. SSW

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Gastroschisis steht mit jungem maternalen Alter in Verbindung und tritt bei Schwangeren vor dem 21. Lebensjahr 12-mal häufiger auf. Allgemein weisen nur 5% der Feten mit Gastroschisis Begleitfehlbildungen auf (Firth, Hurst & Hall 2005), wobei isoliertes Auftreten keine nennenswerte Assoziation zu Aneuploidien zeigt (Snijders, Nicolaides 1996, Stoll et al. 2008, Nicolaides et al. 2009).

2.4.7 Fehlbildungen des Harntraktes

Harntraktanomalien treten mit einer Inzidenz von 0,5-1% der Neugeborenen auf (Klaassen, Kemper 2010) und zeigen sich in über 250 Syndromen. 15% aller pränatal detektierten Fehlbildungen betreffen den Harntrakt, wobei in 70% weitere Veränderungen nachgewiesen werden können (Firth, Hurst & Hall 2005).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Die häufigste urogenitale Anomalie stellt die Hydronephrose dar (Snijders, Nicolaides 1996, Nicolaides et al. 2009b, Habiballah et al. 2012). Habiballah zeigte in seiner Studie, dass 313 von 327 Feten (95%) mit renalen Fehlbildungen eine Hydronephrose aufwiesen (Habiballah et al. 2012).

Weitere den Harntrakt betreffende Fehlbildungen stellen Nierenzysten, beeinträchtigte fetale Urinproduktion mit Auswirkung auf den Fruchtwassergehalt (Oligohydramnion) und renale Agenesie dar (Firth, Hurst & Hall 2005).

Allgemein zeigt sich ein Risiko von 12% für Chromosomendefekte mit Trisomie 21, 18 und 13 als häufigste Aneuploidien, wobei unilaterale und bilaterale renale Fehlbildungen mit einem ähnlichen Risiko assoziiert sind. Weibliche Feten mit Harntraktfehlbildungen weisen im Vergleich zu männlichen, bei denen renale Veränderungen häufiger auftreten, ein fast doppelt so hohes Risiko für Chromosomenaberrationen auf. Bei isoliertem Auftreten ist das Risiko für chromosomale Störungen vergleichend zum altersspezifischen Risiko 3-fach erhöht. Bei zusätzlichem Auftreten von Fehlbildungen, welche andere Organsysteme betreffen, zeigt sich eine 30-fache Erhöhung. Während bei milder

Hydronephrose die Trisomie 21 die häufigste Chromosomenstörung darstellt, zeigten sich massive Hydronephrose, multizystische Nieren und renale Agenesie vor allem mit Trisomie 18 und 13 assoziiert (Snijders, Nicolaides 1996).

Bilaterale Anomalien des Harntraktes führen zu Oligohydramnion, während unilaterales Auftreten durch eine unauffällige Fruchtwassermenge charakterisiert ist (Firth, Hurst & Hall 2005, Kurjak, Chervenak 2011).

2.4.7.1 Fetale Hydronephrose

Hydronephrose, welche uni und bilateral vorkommt, bezeichnet eine Erweiterung des Nierenbeckens sowie der Nierenkelche.

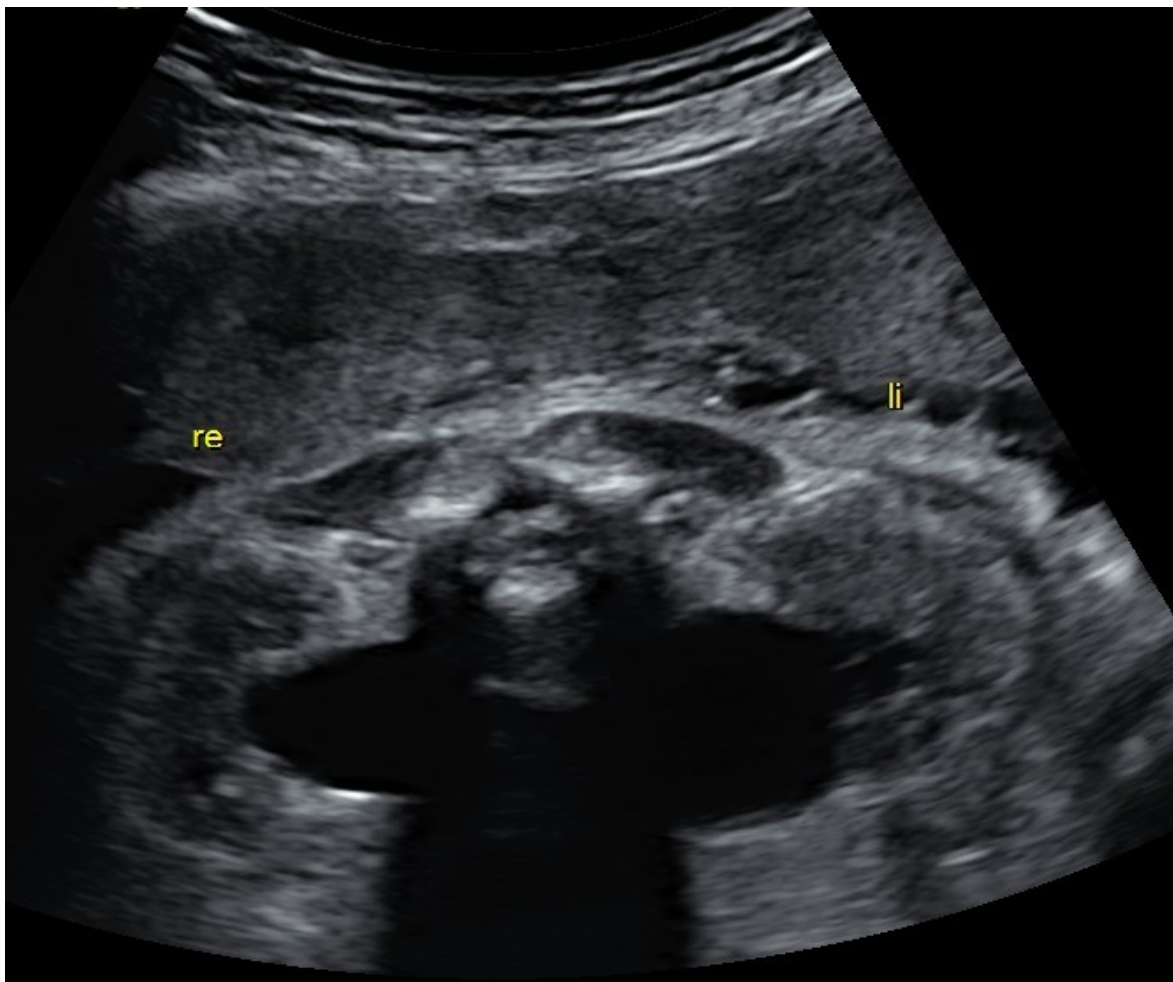


Abb.10: Hydronephrose beidseits, 31. SSW, axialer Schnitt

Sonographisch zeigt sich im a.p.-Schnittbild ein hypoechogenes Areal im Bereich des

renalen Beckens. Ein Durchmesser des Nierenbeckens in der 20. SSW von $>5 \text{ mm} \leq 7 \text{ mm}$ wird mild, von $>7 \leq 10 \text{ mm}$ als moderat und von $>10 \text{ mm}$ als schwer bezeichnet. Von persistierender Hydronephrose spricht man bei einer Dilatation von $>7 \text{ mm}$ im 3. Trimenon, welche mit einem Risiko von 40% für postnatale Nephropathien einhergeht. Bei Erweiterung im 2. Trimenon besteht hierfür ein Risiko von 12% (Hobbins 2008, Ahmad, Green 2005).

Eine milde Hydronephrose tritt in 0,5-1% der Schwangerschaften auf und stellt meistens einen Zufallsbefund ohne klinische Signifikanz dar (Firth, Hurst & Hall 2005).

2.4.7.2 Renale Agenesie

Renale Agenesie betrifft 1,2-1,5:10000 Geburten, wobei Knaben häufiger betroffen sind. Bei bilateralem Auftreten zeigt sich ein massives Oligohydramnion nach der 14. SSW, da ab diesem Zeitpunkt normalerweise die fetale Urinproduktion die Mehrheit der Fruchtwassermenge ausmacht (Firth, Hurst & Hall 2005).

2.4.7.3 Multizystische Nieren

Multizystische dysplastische Nieren zeigen sich sonographisch oft sehr groß und unregelmäßig hell mit großen zystischen Arealen, welche die renale Substanz ersetzen. Einseitiges Auftreten betrifft 1:3000-5000, beidseitiges 1:10000 der Neugeborenen (Firth, Hurst & Hall 2005).

2.4.8 Skelettfehlbildungen

2.4.8.1 Verkürzter Femur

Die Femurlänge wird routinemäßig im Organscreening gemessen und gibt in Relation zum Kopfumfang einen Hinweis, ob ein proportionales fetales Wachstums vorliegt. Ein verkürzter Femur ist als Länge des Oberschenkelknochens unter der 5. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter oder dem Verhältnis des biparietalen Durchmessers zum Femur über der 95. Perzentile definiert. Die Inzidenz beträgt 5% aller Feten (Entezami, Albig 2003, Schneider, Husslein & Schneider 2006, Weisz et al. 2008).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Im Gegensatz zu älteren Publikationen konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass eine isolierte Femurverkürzung im Zusammenhang mit Trisomie 21 keinen aussagekräftigen Marker darstellt. Jedoch zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko für IUGR sowie für eine, bezogen auf das Gestationsalter, verminderte Körpergröße (SGA) (Goetzing et al. 2011, Weisz et al. 2008, Cho et al. 2010, Morales-Roselló, Peralta Llorens 2012).

Bei gleichzeitigem Auftreten des verkürzten Femurs mit Ventrikulomegalie, erhöhter NT und Aberration der rechten A. subclavia zeigt sich das Trisomie 21-Risiko jedoch 3-bis 4-fach erhöht, bei zusätzlichem hypoplastischen Nasenbein sogar 6- bis 7-fach (Agathokleous et al. 2013).

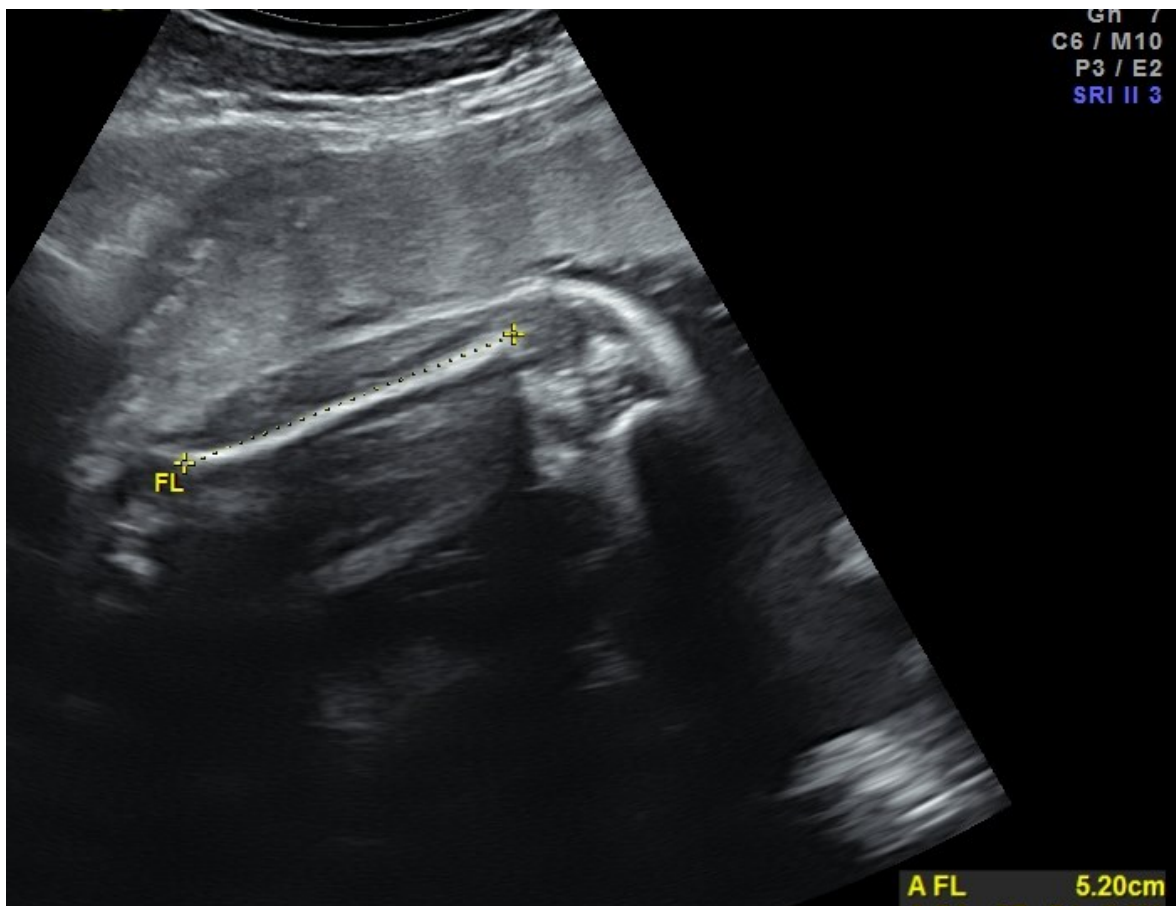


Abb.11: verkürzter Femur, 32. SSW

2.4.8.2 Malformationen der Extremitäten

Da Extremitätenfehlbildungen mit einer Vielfalt an chromosomalen Defekten in Verbindung stehen, ist im Falle auffälliger fetaler Hände oder Füße die Suche nach weiteren sonographischen Markern für Chromosomenveränderungen bedeutend. Somit sollte bei Fällen von chromosomalen Aberrationen immer an Fehlbildungen der Extremitäten gedacht werden. Jede dieser zeigt eine bestimmte Morphologie sowie ein spezifisches Risiko für das Überleben des Feten/Neugeborenen. Syndaktylie ist mit Triploidie, Klinodaktylie sowie Sandalenfurchen sind mit Trisomie 21, Polydaktylie ist mit Trisomie 13 und überlappende Finger, Platt- sowie Klumpfüße sind mit Trisomie 18 assoziiert (Snijders, Nicolaidis 1996, Firth, Hurst & Hall 2005, Entezami, Albig 2003).

2.4.9 Auffälligkeiten von Plazenta und Uterus

2.4.9.1 Plazentainsuffizienz

Die Plazentainsuffizienz bezeichnet eine herabgesetzte Funktion der fetoplazentaren Einheit und spiegelt sich anhand einer verminderten nutritiven, endokrinen und/oder respiratorischen Leistungsfähigkeit wieder. Es kann die akute mit vorzeitiger Plazentalösung von der chronischen Form unterschieden werden. Letztere kann durch eine gestörte Trophoblastenentwicklung oder Gefäßanomalien bedingt sein. Aufgrund der Minderperfusion besteht für den Feten die Gefahr einer mangelhaften Nährstoffzufuhr sowie der Hypoxie mit möglicher Folge einer IUGR und einer Verminderung der Fruchtwassermenge (die Minderperfusion der Nieren führt zu einer reduzierten fetalen Harnproduktion). Oligohydramnion und unproportionierte Wachstumsretardierung können somit Hinweiszeichen für eine placentare Insuffizienz sein (Pedain, Garcia 2011).

IUGR aufgrund von Chromosomenstörungen präsentiert sich auf eine andere Weise als eine Wachstumsstörung bedingt durch Plazentainsuffizienz. Letztere ist vor allem mit einer späten Manifestation und asymmetrischer Wachstumsretardierung assoziiert, welche vor allem den Bauchumfang betrifft, während sich Kopfumfang und Femurlänge zumeist unauffällig präsentieren. Frühmanifestation sowie symmetrische

Wachstumsverminderung weisen auf chromosomale beziehungsweise vom Feten ausgehenden Defekte hin (Snijders, Nicolaides 1996).

2.4.10 Fruchtwasserauffälligkeiten

Während im 1. Trimenon die Plazenta, die Nabelschnur und die Eihäute für die Produktion des Fruchtwassers zuständig sind, beginnt im 2. Trimenon die fetale Urinproduktion, die schließlich im 3. Trimenon den größten Teil der Fruchtwasserproduktion übernimmt. Zur Messung der Fruchtwassermenge stehen die „Maximum-vertical-pocket“ (MVP)–Methode, die sich auf den größten Tiefendurchmesser bezieht und der „Amniotic-fluid-index“ (AFI), der sich auf die jeweils größten freien Depots senkrecht zum Feten in allen 4 Quadranten bezieht und diese addiert, zur Verfügung (Strauss 2008).

FRUCHTWASSER	AFI [mm]
Anhydramnion	<20
Oligohydramnion	20-50
untere Norm	50-80
obere Norm	200-250
Polyhydramnion	>250

Tab. 2: Referenzwerte „Amniotic-fluid-index“ (Strauss 2008)

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

Dyshydramnie tritt bei einer großen Anzahl der Feten mit Aneuploidien auf. Sowohl Oligo- als auch Polyhydramnion sind mit einer deutlich erhöhten Anomalierate sowie Frühgeburtlichkeit assoziiert (Lentze, Schaub & Schulte 2003).

2.4.10.1 Oligohydramnion

Das Oligo-/Anhydramnion entsteht durch eine verminderte Produktion oder einen Verlust an Fruchtwasser.

Differentialdiagnostisch könne 4 auslösende Faktoren unterscheiden werden (Chaoui 2012):

- ♦ vorzeitiger Blasensprung
- ♦ IUGR
- ♦ bilaterale Agenesie (Potter-Syndrom)/multizystische Nierendegeneration
- ♦ nichtspezifische andere Fehlbildungen

Schwere Formen des Oligohydramnion führen zu einer schlechten Auflösung im Ultraschall, wobei die Immobilität und die gekrümmte Haltung des Fetus noch zusätzlich eine Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit darstellen. Mittels Dopplersonographie ist jedoch eine Differenzierung möglich, da das Potter Syndrom und der vorzeitige Blasensprung im Gegensatz zur IUGR nicht mit pathologischem Widerstandsindex der A. umbilicalis einhergehen (Chaoui 2012, Kilby, Johnson & Oepkes 2012).

Ein An-/Oligohydramnion liegt in 0,2% im 2. Trimenon und in 3-5% der Schwangerschaften im 3. Trimenon vor. Grund dafür ist, dass die vorzeitige Ruptur der Eihäute im Allgemeinen in der Spätschwangerschaft auftritt (Strauss 2008).



Abb.12: Anhydramnion, der Kopf befindet sich direkt neben der Plazenta, 17. SSW

Wachstumsretardierung, Gesichts- und Gliederfehlbildungen sowie Lungenhypoplasie sind Konsequenzen eines Fruchtwassermangels (Murken et al. 2006, Kurjak, Chervenak 2011). Die schlechte Prognose bezieht sich vor allem auf die Entwicklungsstörung der Lunge, deren kritischste Phase sich zwischen der 17. SSW und der 18. SSW befindet. In diesem Zeitraum ist eine ausreichend vorhandene Fruchtwassermenge zugunsten der Lungenreifung von besonders großer Bedeutung (Kilby, Johnson & Oepkes 2012).

Das Oligohydramnion zeigt sich zu jeder Zeit der Schwangerschaft mit einem erhöhten perinatalen Morbiditäts- und Letalitätsrisiko verbunden (Norwitz, Schorge 2010).

2.4.10.2 Polyhydramnion

Ein Polyhydramnion betrifft 0,2-1,6% aller Schwangerschaften (Strauss 2008). Die Rate der Chromosomenanomalien variiert zwischen 9,6% und 22%. Neuralrohrdefekte, Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes (vor allem den Schluckakt beeinträchtigende Veränderungen), Herzvitien, Hydrops fetalis sowie Mehrlingsschwangerschaften können ursächlich für die Fruchtwasservermehrung sein. Zu den maternal bedingten Auslösefaktoren zählen Diabetes mellitus und Rhesusinkompatibilität. 60% der Fälle gehen jedoch mit einer unklaren Genese einher (Merz 2001, Pedain, Garcia 2011).

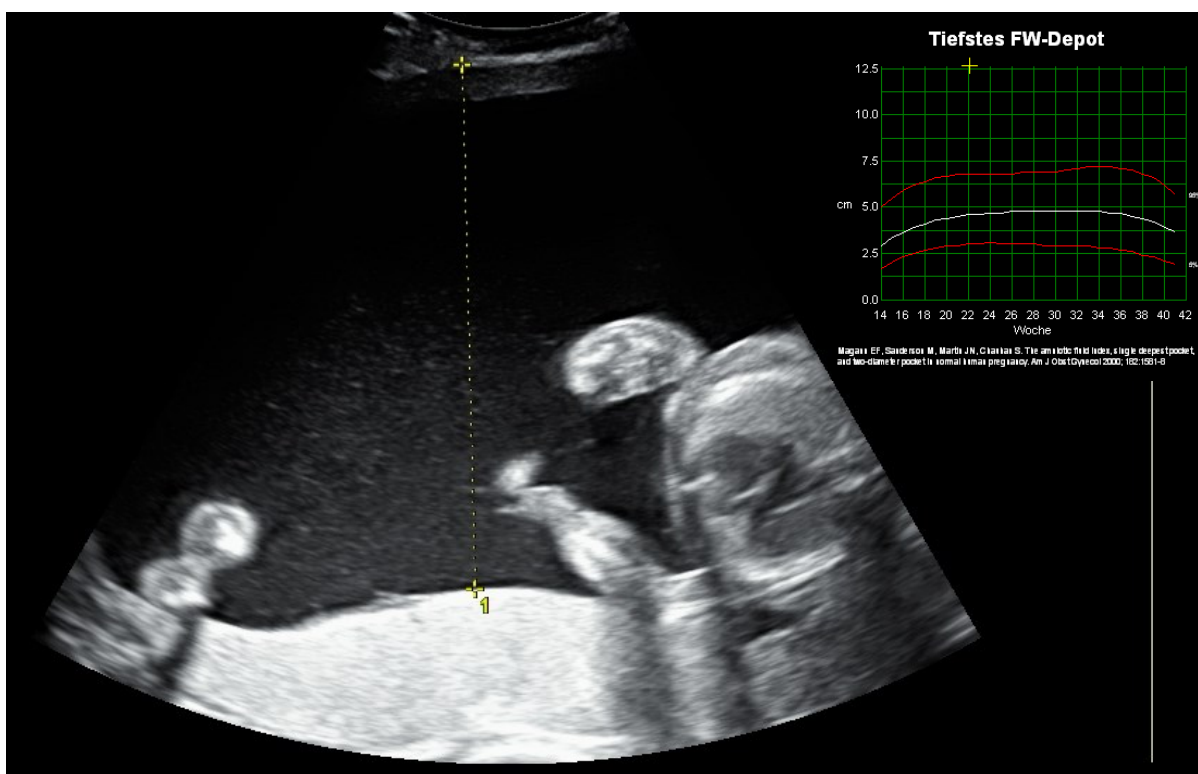


Abb.13: Polyhydramnion bei Feto-Fetalem-Transfusions-Syndrom, 23. SSW

Klinisch zeigt sich ein nicht dem Gestationsalter entsprechender Fundusstand sowie ein sehr mobiler Fetus mit schwerer Beurteilbarkeit der Herzfrequenz (Schneider, Husslein & Schneider 2006).

Vorzeitiges Eintreten der Wehen sowie vorzeitiger Blasensprung führen zu einer erhöhten Frühgeburtenrate. Außerdem führt ein Polyhydramnion häufig zu perinataler Morbidität und Mortalität (Pedain, Garcia 2011).

2.4.11 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

„Der Begriff „intrauterine Wachstumsretardierung“ definiert Feten, die ihr genetisches Wachstumspotenzial in utero nicht erreicht haben (Crombach, Tandu-Umba 2001).

Eine Wachstumsretardierung liegt bei einem Abdomenumfang unter der 5. Perzentile vor. Die Kenntnis des exakten Gestationsalters ist für die Diagnose essentiell. 1-2% der SGA-Feten weisen Chromosomenanomalien auf. Bei proportionalem Wachstum sind SGA-Feten in der Regel nicht mit perinatalen Komplikationen assoziiert (Snijders, Nicolaidis 1996, Crombach, Tandu-Umba 2001).

Es muss aber bedacht werden, dass chromosomale Veränderungen häufig mit Spontanabort und IUFT einhergehen und daher eine exakte Aussage über die Risikoeinschätzung in Bezug auf IUGR nicht getroffen werden kann (Snijders, Nicolaidis 1996).

Bisher publiziertes chromosomales Risiko:

In einer Studie aus Singapur konnten bei Feten mit isolierter vor der 23. SSW diagnostizierter IUGR in 20% Aneuploidien nachgewiesen werden. Hingegen wurde bei IUGR in der 23.-29. SSW bei keinem der Feten ein pathologischer Karyotyp gefunden (Anandakumar et al. 1996).

Schemmmer publizierte in einer retrospektiven Studie, dass sich in der 8. SSW nur Feten mit Trisomie 18 stark wachstumsretardiert zeigten, in der 11. SSW auch Feten mit Trisomie 13 und Triploidie. Am Ende des 1. Trimenon lag jedoch bei 29% der Feten mit Trisomie 18, bei 11% mit Trisomie 13 und bei 13% mit Triploidien eine

Wachstumsretardierung vor. Trisomie 21 sowie Aberrationen der Geschlechtschromosomen zeigten kein signifikant erhöhtes Risiko für IUGR (Schemmer et al. 1997).

Snijders und Nicolaides publizierten das Vorliegen eines pathologischen Chromosomensatzes (vorwiegend Trisomie 18 und Triploidie) bei 19% der Feten mit einem Bauchumfang unter der 5. Perzentile. Bei IUGR vor der 26. SSW wurde die Triploidie als häufigste Aneuploidieform nachgewiesen, während nach der 26. SSW die Trisomie 18 dominierte. Dies weist darauf hin, dass bei Triploidie die schwerste Form der frühmanifestierten IUGR vorliegt und die meisten Feten vor dem 3. Trimenon sterben (Snijders et al. 1993).

Chromosomenstörungen treten bei isolierter IUGR wesentlich seltener auf als bei Vorliegen zusätzlicher Auffälligkeiten. Die höchste Rate an Chromosomenanomalien wurde in Fällen mit strukturellen Begleitfehlbildungen, normaler bis erhöhter Fruchtwassermenge sowie bei unauffälliger Durchblutung der uterinen und umbilikalen Arterien beobachtet. Hingegen ist eine durch Plazentainsuffizienz bedingte IUGR mit Perfusionsstörungen und fetaler Hypoxämie, Umverteilung des fetalen Kreislaufs, beeinträchtigter Nierenfunktion mit verminderter Harnproduktion und daraus resultierendem Oligohydramnion charakterisiert. Dies zeigt, dass sich IUGR aufgrund chromosomaler Veränderungen anders präsentiert, als bei Plazentainsuffizienz (Snijders, Nicolaides 1996, Snijders et al. 1993).

2.5 Die häufigsten Chromosomenaberrationen

2.5.1 Down-Syndrom (Trisomie 21)

Das Down-Syndrom wurde 1866 erstmals von John Langdon Haydon Down beschrieben und wird seit 1959 aufgrund seiner Pathogenese auch als Trisomie 21 bezeichnet. Trisomie 21 stellt die häufigste chromosomale Störung bei Neugeborenen dar, ist im Gegensatz zu anderen autosomalen Trisomien mit dem Leben vereinbar und die häufigste Ursache für mentale Retardierung (Schaaf et al. 2013).

Die Inzidenz präsentiert sich stark altersabhängig. Das Risiko für lebendgeborene Kinder mit Trisomie 21 liegt bei maternalem Alter von 20 Jahren bei 1:1441, steigt mit 35 Jahren auf 1:338 und mit 40 Jahren sogar auf 1:84 an (Firth, Hurst & Hall 2005).

75% aller Feten mit Trisomie 21 versterben vor der Geburt, meist in der Frühschwangerschaft und 5-10% der Neugeborenen überleben das erste Lebensjahr aufgrund schwerer Herzfehler nicht. Die durchschnittliche Lebenserwartung für Down-Syndrom liegt jedoch aufgrund des medizinischen Fortschritts bei rund 60 Jahren, wobei auch in diesem Alter angeborene Herzerkrankungen die Haupttodesursache darstellen (Schaaf et al. 2013).

Das Down-Syndrom basiert in 90% auf Nondisjunction, in 2% auf Robertson-Translokation (z.B. 14;21), die in 50% hereditär bedingt ist. In 2% der Fälle besteht aufgrund postzygotischer Nondisjunction oder postzygotischem Verlust eines Chromosom 21 eine Mosaik-Trisomie 21 (Firth, Hurst & Hall 2005).

Als charakteristischer Marker gilt die erhöhte NT, die in Kombination mit dem Serummarkernachweis und dem Gestationsalter eine sensitive Risikoeinschätzung erlaubt (siehe Combined Test 1.3.2.3.1.) (Kagan et al. 2008). Die verdickte Nackenfalte tritt allerdings auch in Verbindung mit anderen Chromosomenanomalien auf und kann auch bei unauffälligem Karyotyp vorliegen.

Weitere sonographische Hinweiszeichen für Trisomie 21 sind ein nichtimmunologischer Hydrops fetalis, ebenso ein isolierter Hydrothorax, milde Ventrikulomegalie, Brachycephalus, ein flaches Gesichtsprofil, ein hypoplastisches Nasenbein, Urethralklappensyndrom, Duodenalatresie, hyperechogene Darmschlingen, Omphalozele, milde Hydronephrose, Klinodaktylie, hyperplastischer Mittelphalanx des kleinen Fingers, verkürzter Femur, verkürzter Humerus, Sandalenlücke und allgemeine Wachstumsretardierung (Entezami, Albig 2003).

Wie bereits erwähnt, ist das Auftreten von Herzfehlbildungen (in 40-50%) von großer Bedeutung. Der AVSD tritt bei Kindern mit Down-Syndrom 1000-mal häufiger als in der restlichen Population auf. Seltener zeigen sich eine überreitende Aorta oder die Fallot'sche Tetralogie (Firth, Hurst & Hall 2005).

Nach der Geburt werden Makroglossie, Epikanthus, schräge Lidachsen, Myopie, Megalocornea, tief angesetzte Ohren mit Einfaltung der Ohrmuschel sowie stark gerötete Wangen erkennbar. Häufig zeigen sich breite, kurze Hände und in 50% besteht eine Vierfingerfurche. Ebenfalls auffällig sind die hypotone Muskulatur und die Überstreckbarkeit der Gelenke (Murken et al. 2006, Witkowski, Ullrich 1999).

Der Intelligenzquotient junger Erwachsener mit Down-Syndrom liegt im Durchschnitt bei 45-48, kann sich allerdings bis über 70 belaufen. Bei gegebener Unterstützung und Aufsicht im Alltag können Menschen mit Trisomie 21 einen gewissen Grad an Selbstständigkeit erreichen (Firth, Hurst & Hall 2005).

2.5.2 Edwards-Syndrom (Trisomie 18)

Das Edwards-Syndrom betrifft 3:1000 Neugeborenen, wobei weibliche Feten deutlich häufiger betroffen sind (3:1). Es ist die zweithäufigste autosomale Trisomie nach dem Down-Syndrom. Trisomie 18 ist mit einer hohen Fehlgeburtenrate sowie einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Die mittlere Überlebensrate liegt bei 14-15 Tagen. Nur 5-10% überleben die ersten 12 Monate (Jones 2006).

Bei 36% der Feten kommt es zu Spontanaborten ab dem 2. Trimenon. 85% der Fälle sind maternalen Ursprungs und, wie das Down-Syndrom, stark mit dem mütterlichen Alter assoziiert (Firth, Hurst & Hall 2005).

Ätiologisch zeigt sich eine Verdreifachung des gesamten (94%) oder eines großen Teiles des Chromosoms 18. Auch kann eine Mosaik-Trisomie vorliegen. Partielle Trisomien des kurzen Chromosomenarms und Mosaikformen können mit längerem Überleben einhergehen und zu jedem Grad zwischen milder und voller Ausprägung führen (Firth, Hurst & Hall 2005, Jones 2006).

Mittels pränataler Ultraschall-Diagnostik können über 80% der Feten mit Edwards-Syndrom detektiert werden. Die Feten sind wachstumsretardiert und weisen in 90% der Fälle Herzfehler (vor allem VSD und Klappendefekte) auf (Firth, Hurst & Hall 2005). Zu den craniofazialen Fehlbildungen zählen Mikrozephalie, ein prominentes Occiput, ein wenig profiliertes Gesicht, eine fliehende breite Stirn, Ptosis, ein kleiner Mund,

Mikroretrognathie, eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und tief sitzende nach hinten rotierte Ohren. Häufig zeigen sich übergeschlagene Finger mit Überkreuzung des 2. Fingers über den 3. und des 5. über den 4. Finger, außerdem ein verkürztes Sternum, verkürzte Extremitäten, verstrichene Fußgewölbe, prominente Fersenbeine, Klumpfüße, zurückversetzte Großzehen und partielle kutane Syndaktylie zwischen der 2. und 3. Zehe. Weiters treten eine Vielzahl an urogenitalen und gastrointestinalen Fehlbildungen auf. Die Plazenta ist klein und häufig zeigen sich Polyhydramnion und eine singuläre Nabelschnurarterie. Lebendgeborene Kinder weisen schwerste mentale Retardierung auf (Murken et al. 2006, Jones 2006).

2.5.3 Patau-Syndrom (Trisomie 13)

Das Patau-Syndrom tritt mit einer Inzidenz von 1:5000 Neugeborenen auf (Jones 2006). Die Fehlgeburtenrate ist hoch. Ab dem 2. Trimenon liegt die Spontanabortrate bei 64%. Bei Geburt liegt das Überleben bei 7-10 Tagen. Kardiopulmonale Insuffizienz ist die Haupttodesursache. Bei milderer Ausprägung und längerem Überleben ist von einer Mosaik-Trisomie auszugehen, wobei 90% der Fälle einen reinen Trisomie 13-Karyotyp aufweisen. 5-10% sind durch eine unbalancierte Translokation (vorwiegend Robertson-Translokation 13;14) bedingt (Firth, Hurst & Hall 2005).

Die Detektionsrate im pränatalen Ultraschall ist hoch, da das Patau-Syndrom mit einer Vielzahl an massiv ausgeprägten Anomalien einhergeht. Klinisch zeigen sich Wachstumsretardierung, Holoprosencephalie (60-70%), Mikrophthalmie/Anophthalmie (60-70%), tief angesetzte Ohren, Aplasia cutis congenita, doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (60-70%), Herzfehlbildungen (80%), postaxiale Polydaktylie (60-70%), Omphalozele, Nierenfehlbildungen und schwerste mentale Retardierung (Murken et al. 2006, Firth, Hurst & Hall 2005).

2.5.4 Turner- Syndrom (45,X)

Turner beschrieb das Syndrom 1938 mit Kleinwuchs, Infertilität, Pterygium colli und Cubitus valgus. 1959 konnte das Fehlen eines X-Chromosoms nachgewiesen werden (Jones 2006).

Das Risiko für weibliche Neugeborene liegt bei 1:2500. Der Großteil der Schwangerschaften mit Turner-Syndrom (99%) endet in Spontanaborten. Die intrauterine Letalität liegt von der 12. SSW bis zur 40. SSW bei 65%. Meist fehlt das paternale X-Chromosom. Eine Assoziation zum mütterlichen Alter konnte nicht festgestellt werden. Häufig zeigen sich Mosaik, die allerdings eher bei Neugeborenen als bei Feten nach Abort auftreten (Firth, Hurst & Hall 2005, Jones 2006).

In 94% der Fälle mit Aneuploidie-assoziiertem zystischen Hygrom kann ein 45,X-Karyotyp nachgewiesen werden. Somit ist das zystische Hygrom der charakteristische Ultraschallmarker bei Turner Syndrom, tritt jedoch auch in Verbindung mit anderen chromosomalen Defekten sowie bei unauffälligem Chromosomensatz auf (Snijders, Nicolaidis 1996, Graesslin et al. 2007).

Das zystische Hygrom geht bei Monosomie X häufig in einen generalisierten Hydrops fetalis über (Firth, Hurst & Hall 2005).

In 15-50% der Fälle können Herzfehlbildungen nachgewiesen werden, wobei vor allem Aortenisthmusstenosen und ventrikuläre Septumdefekte mit dem Turner-Syndrom assoziiert sind. Weiters finden sich in 30% renale Anomalien wie Hufeisennieren, Nierenagenesie sowie strukturelle Nierenfehlbildungen. Neugeborene weisen häufig Ödeme der Hände und Füße. Pterygium colli, Ptosis und tiefer Haaransatz entwickeln sich sekundär aufgrund des zystischen Hygroms. Turner Frauen zeigen charakteristisch Kleinwuchs und Gonadendysgenese. Sie sind zum Großteil infertil, wobei es beim Turner-Mosaik zu einigen Monatsblutungen kommen kann (Firth, Hurst & Hall 2005).

2.5.5 Triploidie (69,XXX, 69,XXY, 69,XYY)

Die Triploidie macht 7,5% der Spontanaborte aus und ist die häufigste Ursache für Fehlgeburten im 1. Trimenon. Es ist mit schwersten Anomalien assoziiert und ein Fortbestehen der Schwangerschaft bis ins 3. Trimenon ist sehr selten und hat IUFT oder neonatale Letalität zur Folge (Firth, Hurst & Hall 2005).

3 Patientinnen und Methoden

3.1 Patientinnen

Die vorliegende Studie untersucht retrospektiv 469 Schwangerschaften mit fetalen Ultraschallanomalien, die im Zeitraum von 2001 bis 2010 evaluiert wurden. In allen Fällen stellte ein pathologischer Ultraschallbefund die Indikation zur invasiven Diagnostik. Diese umfasste Amniozentesen sowie Chorionzottenbiopsien.

Das Alter der Schwangeren lag zwischen 16 und 48 Jahren mit einem Median von 31 Jahren.

3.2 Methoden

3.2.1 Diagnostik:

Zur Evaluierung der fetalen Fehlbildungen wurde der unmittelbar vor der invasiven PND durchgeführte Ultraschallbefund herangezogen. Die invasiven Diagnostikverfahren wurden je nach Indikation von der 11. bis zur 36. SSW durchgeführt. Der Median lag in der 20. SSW.

Die evaluierten Daten der sonographischen Diagnostik sowie das invasiv gewonnene Material zur Karyotypisierung stammten von folgenden Einrichtungen:

- 13 Kliniken (Steiermark, Salzburg, Wien, Niederösterreich, Burgenland, Kärnten)
- 3 Pränatalzentren (Steiermark, Wien)
- 7 Frauenarztpraxen (Steiermark, Salzburg, Kärnten)

Die Analyse des bei der invasiven PND gewonnenen Materials fand in allen Fällen am Institut für Humangenetik Graz statt. Die Klassifizierung der Chromosomenanomalien erfolgte nach ISCN-Nomenklatur.

3.2.1.1 Sonographie:

Die pränatale Ultraschalluntersuchung umfasste:

- ♦ Anamnese der Mutter

- ♦ Biometrische Maße des Fetus: biparietaler Durchmesser (BPD), frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang (KU), Cisterna magna (CM), transcerebellärer Durchmesser (TCD), Abdomen-Transversaldurchmesser (ATD), Abdomen-Sagittaldurchmesser (ASD), Abdomenumfang (AU), Femurlänge (FL), Humeruslänge, KU/AU, Gewichtsschätzung
- ♦ Beurteilung von Herzaktion, Kindsbewegungen, Lage des Fetus, Plazentalokalisation, Fruchtwasser, Nabelschnur und Geschlecht
- ♦ Gezielte Diagnostik von Schädel, Gehirn, Gesicht, Hals/Haut, Thorax, Herz, Lunge, Zwerchfell, Bauchwand, Gastro-Intestinal-Trakt, Urogenitaltrakt, Extremitäten und Gesamtskelett zum Ausschluss von Fehlbildungen
- ♦ Dopplersonographie
- ♦ Fetale Echokardiographie

3.2.1.2 Invasive Pränataldiagnostik:

In 92% (431) der Fälle stammte das gewonnene fetale Material aus dem Fruchtwasser. Bei 8% (38) der Schwangeren wurde eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt. Der früheste Untersuchungszeitpunkt der CVS lag in der 11. SSW, der späteste in der 14. SSW (Median: 13,5). Die AC wurde zwischen 13. SSW und 36. SSW (Median: 21) durchgeführt.

3.2.1.3 Karyotypisierung:

Zur statistischen Evaluierung der zugrundeliegenden Studie wurden in jedem Fall die Ergebnisse der Langzeitkultur herangezogen. Da in der Regel ebenso immer eines der Verfahren zur Schnelltestung (QF-PCR, Direktkultur) angewandt wurde, werden diese zur Vollständigkeit ebenso beschrieben.

3.2.1.3.1 PCR-Schnelltest

Der PCR-Schnelltest wurde mittels QF-PCR (Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction) durchgeführt. Die als Multiplex-PCR angewandte Methode ermöglichte sowohl nach AC als auch nach CVS eine schnelle Analyse der Chromosomen 21, 18, 13 (Trisomien, Triploidien). Im Falle einer CVS diene diese Methode auch dem Ausschluss einer

Verunreinigung mit mütterlichem Gewebe. Hierfür wurden die DNA der fetalen Probe und die DNA der maternalen Blutprobe verglichen.

Die DNA-Isolierung erfolgte aus einer kleinen Menge des unkultivierten Probematerials und wurde anschließend für den QF-PCR-Schnelltest herangezogen. Dieser erfolgte mittels einem Mix aus Primern, die an Mikrosatelliten und Short Tandem Repeats (STR) banden. Die Primer wurden so gewählt, dass sie die Chromosomen 13, 18 und 21 segmental abdeckten. Bis zu 4 Fluoreszenzfarbstoff-Marker wurden über jedes dieser Chromosomen verteilt.

Zur darauffolgenden Fragmentlängenanalyse der hochpolymorphen STR führte man jeder Probe eine Size-Standard-Markierung (den Farbstoff ROX 500 Gene Scan Size Standard) zu. Mittels Gene-Scan-Analyse (Sequenziergerät: 3130 XL ABI) wurden die einzelnen fluoreszenzmarkierten Primer detektiert.

Die Länge der STR unterschied sich anhand der Wiederholung einzelner Abschnitte. Somit präsentierten sich bei Feten mit unauffälligem Karyotyp zwei Peaks von gleicher Größe. Bei Individuen mit Trisomien zeigten sich hingegen drei gleich hohe Peaks oder 2 Peaks, wobei dessen Flächen im Verhältnis 1:2 standen.

3.2.1.3.2 Direktpräparation

Im Falle einer CVS konnte eine Chromosomenanalyse mittels Direktpräparation schon nach 24 Stunden erfolgen. Hierfür wurden die Chorionzotten in eine Petrischale überführt. Zur Unterbrechung des Zellzyklus dienten Colcemid und Natriumcitrat-Lösung. Nach 3 Fixierungsschritten (Fixativlösung: 1 Teil Eisessig 100%, 3 Teile Ethanol) wurden die Zotten für 30 Minuten eingefroren. Nach Entfernung des überständigen Fixativs erfolgte das Rehydrieren in absteigender Alkoholreihe. Danach wurde die Probe auf einen vorgewärmten Objektträger ausgestrichen und für 12 Stunden mit Trinatriumcitrat (SSC-Puffer) behandelt. Nach Färbung mit Giemsa-Lösung folgte die mikroskopische Auswertung der im Biopsat vorhandenen Mitosen.

3.2.1.3.3 Langzeitkultur

Sowohl nach AC als auch nach CVS erfolgte die Karyotypisierung nach Langzeitkultivierung. Im Falle von Amnionzellen wurde die Kultivierung als geschlossenes, bei Chorionzotten als offenes Verfahren durchgeführt.

3.2.1.3.3.1 Amnionzellen

Mit dem gewonnenen Fruchtwasser wurden unter anderem 2 Zentrifugenröhrchen befüllt. Nach der Zentrifugation wurden den Zellpellets das Nährmedium Ultrosor G-Lysophilisat beigelegt. Das Medium wies in beiden Röhrchen dieselbe Zusammensetzung auf, stammte jedoch von zwei unterschiedlichen Firmen. Der Inhalt jedes Röhrchen wurde in je eine Kulturflasche pipettiert, welche in unterschiedlichen Brutschränken kultiviert wurden. Die Nährmedien wurden 3-mal wöchentlich erneuert. Nach rund 14 Tagen bzw. optischer Beurteilung wurde der Zellzyklus der Kulturen mittels Colcemid und Kaliumchlorid-Gebrauchslösung unterbrochen. Es folgten 5 Fixationsschritte im Pipettierroboter (Fixativlösung: 1 Teil Eisessig 100%, 3 Teile Methanol) und die Trinatriumcitrat-Behandlung (SSC-Puffer) für 12 Stunden im Brutschrank bei 60 Grad Celsius. Weiters erfolgte die Färbung mit Giemsa-Lösung. Daraufhin konnten die Mitosen gescannt und karyotypisiert werden.

3.2.1.3.3.2 Chorionzotten

Die Chorionzotten der CVS wurden auf 3 Petrischalen verteilt (PCR, Direktkultur, Langzeitkultur). Der Inhalt einer Petrischale wurde für die Langzeitkultivierung enzymatisch behandelt. So wurde der Probe zuerst für 1 Stunde Trypsin, danach für weitere 2 Stunden Kollagenase beigelegt. Dies begünstigte die Dissoziation sowie eine zellreiche Suspension. Amnio-Med-Plus diente als CO₂-begastetes Nährmedium. Nach rund 14-tägiger Kultivierung erfolgten Zellzyklusunterbrechung, Fixation, Färbung, mikroskopischer Auswertung und Karyotypisierung auf gleiche Weise wie nach Langzeitkultivierung der Amnionzellen.

3.2.2 Einteilung und Auswertung der PUAs

Für die Auswertung wurden zwei Gruppen erstellt. Gruppe 1 beinhaltet die Anzahl der einzelnen PUAs, Gruppe 2 die Anzahl der betroffenen Organsysteme. Die pränatalen Ultraschallauffälligkeiten wurden zur qualitativen und quantitativen Risikoevaluierung in 11 Untergruppen unterteilt. Dafür wurden die fetalen Fehlbildungen je nach Organzugehörigkeit unterschieden. Die Einteilung der PUAs ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Organspezifische Subgruppen

1. Schädel- und Gehirnefehlbildungen
 2. Gesichtsfehlbildungen
 3. Erhöhte Nackentransparenz, Hygroma colli, Hydrops fetalis
 4. Fehlbildungen thorakaler Organe
 5. Veränderungen des Gastro-Intestinal-Traktes
 6. Bauchwandveränderungen
 7. Fehlbildungen des Harntraktes
 8. Skelettfehlbildungen
 9. Auffälligkeiten von Plazenta und Uterus
 10. Fruchtwasserauffälligkeiten
 11. Sonstige
-

Tab. 3: Organspezifische Einteilung der PUAs

Es wurde weiters das Risiko für Feten mit Ödembildungen, sowie mit isolierten und kombinierten Softmarkern evaluiert.

3.2.3 Statistische Erhebung der chromosomalen Risiken

Die Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel erfasst und ausgewertet. Die relative Häufigkeit wurde mit Balken-, Linien- und Tortendiagrammen dargestellt. Die vorliegende Arbeit dient ausschließlich dem Zweck der Beschreibung des chromosomalen Risikos weshalb auf ein statistisches Prüfverfahren verzichtet wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

4.1.1 Gesamtrisiko

Die erhobenen 469 Fälle der zugrundeliegenden Studie zeigten insgesamt ein Risiko von 19% (87) für chromosomale Veränderungen. Die in 41% (191) der Fälle isoliert auftretenden PUAs wiesen in 9% (18) Chromosomenaberrationen auf. Multiples Auftreten der PUAs zeigte sich bei 278 Feten und ging mit einem Risiko von 25% (69) für einen pathologischen Karyotyp einher.

Es zeigte sich anhand der evaluierten Daten eine hohe Assoziation von Subgruppe 3 zu chromosomalen Störungen. Daher wurde das Gesamtrisiko der evaluierten Daten auch mit Ausnahme von Fällen mit erhöhter Nackentransparenz, zystischem Hygrom und Hydrops fetalis berechnet.

Die insgesamt 393 Fälle zeigten ein Gesamtrisiko von 14%. Isolierte PUAs zeigten sich in 38% (150) der Fälle mit einem chromosomalen Risiko von 1% (2). Die 243 Fälle mit multiplen PUAs wiesen ein Risiko von 21% (51) auf.

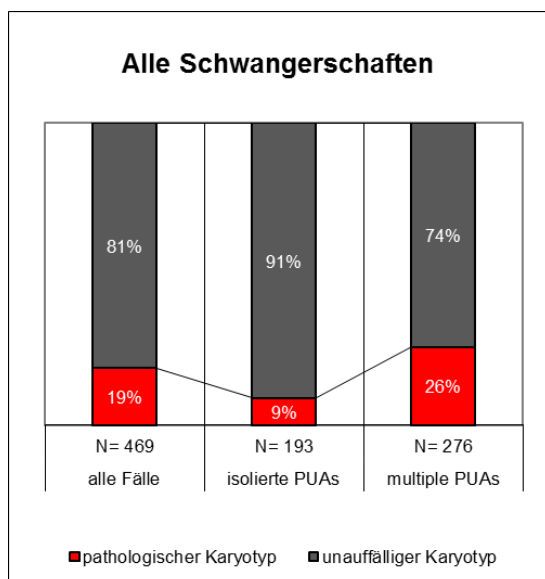


Abb. 14a: Risikoberechnung des Gesamtkollektivs

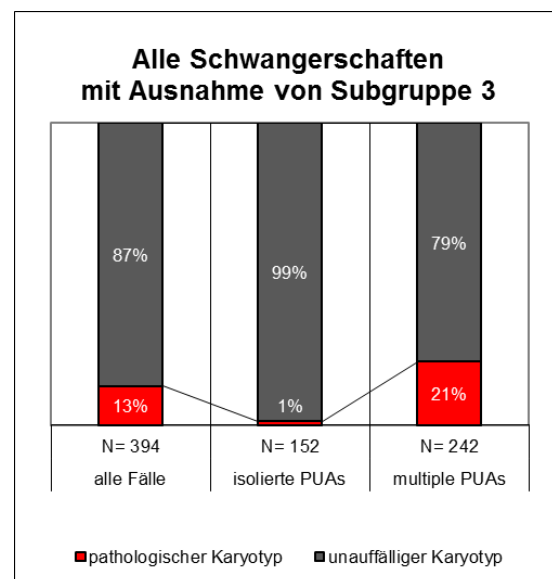


Abb. 14b: Risikoberechnung des Gesamtkollektivs mit Ausnahme von Subgruppe 3

4.1.2 Maternales Alter

Das Alter der Schwangeren lag zwischen 16 und 48 Lebensjahren, der Median bei 31 Jahren. In Abbildung 15 ist die Verteilung der Schwangerschaften mit pathologischem Ultraschallbefund sowie die der Feten mit Chromosomenaberrationen in Bezug auf das maternale Alter graphisch aufgeführt.

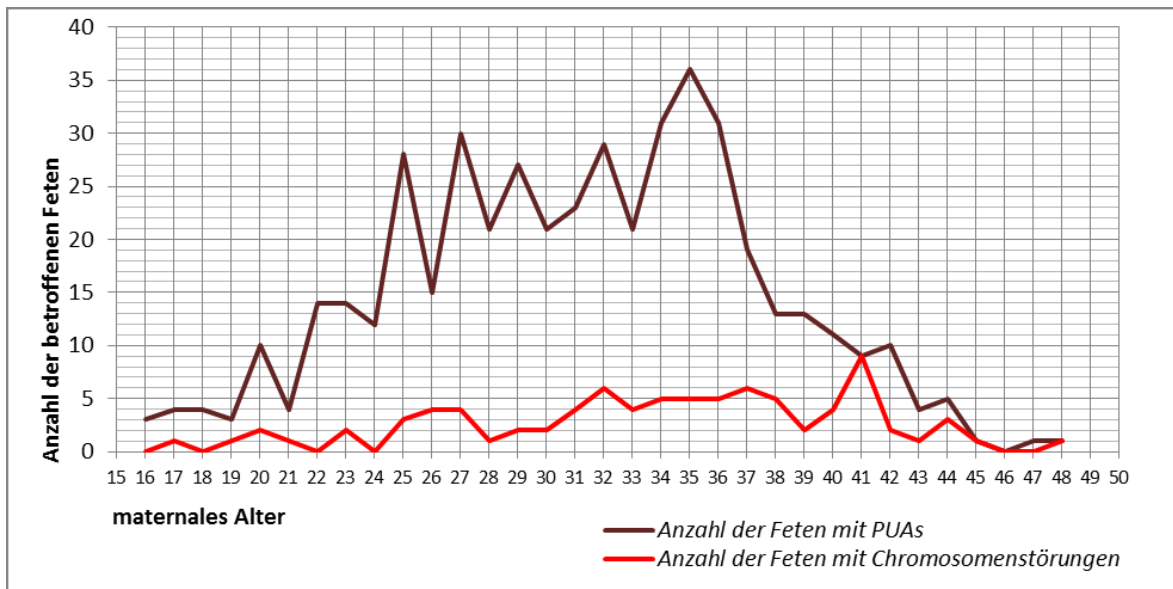


Abb. 15: Anzahl der Feten mit PUAs/Chromosomenstörungen in Bezug auf das mütterliche Alter

4.1.3 Verteilung der chromosomalen Veränderungen

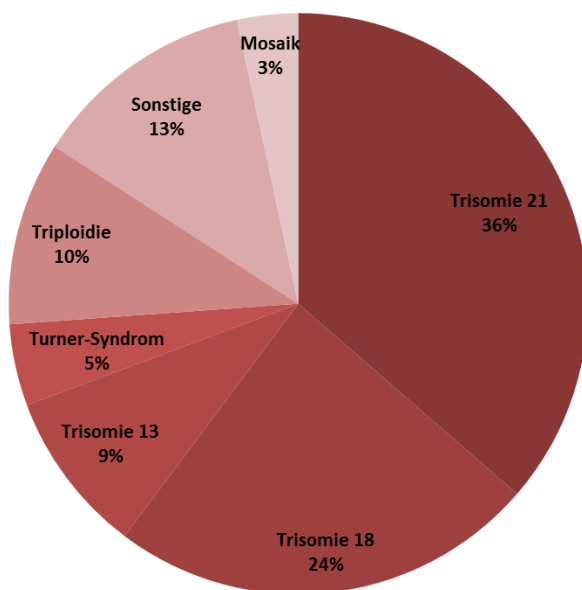


Abb. 16: Verteilung der Chromosomenanomalien der 78 Feten mit pathologischem Karyotyp

Wie in Abbildung 16 veranschaulicht fanden sich unter den 88 pathologischen Chromosomenbefunden in 69% (61) der Fälle Trisomien. 36% (32) der Feten wiesen eine Trisomie 21, 24% (21) eine Trisomie 18 und 9% (8) eine Trisomie 13 auf. Triploidien waren mit 10% (9) vertreten und in 5% (4) der Schwangerschaften konnte ein Turner-Syndrom nachgewiesen werden.

4.2 Statistische Auswertung der Anzahl an PUAs sowie der Organsystembeteiligung (OSB)

4.2.1 Anzahl an PUAs

Das Risiko für chromosomale Anomalien differierte je nach Anzahl an fetalen Ultraschallauffälligkeiten. Bei Vorhandensein von zwei PUAs stieg das Risiko von 9% (17) auf 16% (22). Drei PUAs zeigten in 29% (18) einen pathologischen Chromosomenbefund.

Bei Ausnahme der Subgruppe 3 zeigten sich in Fällen mit bis zu drei PUAs geringere Risikozahlen. Dies bedeutet ein chromosomales Risiko in den Fällen mit einer PUA von 1% (2), mit zwei PUAs von 12% (15) und mit drei PUAs von 17% (9).

Vier PUAs zeigten in jedem Fall ein über 30% (11;9) Risiko. Das Vorliegen von fünf und mehr PUAs wies massiv erhöhte Risikowerte von rund 50% auf.

Dies ergab mit steigender Anzahl an PUAs wie in Abbildungen 17a und 17b ersichtlich einen beinahe linearen Anstieg des Risikos.

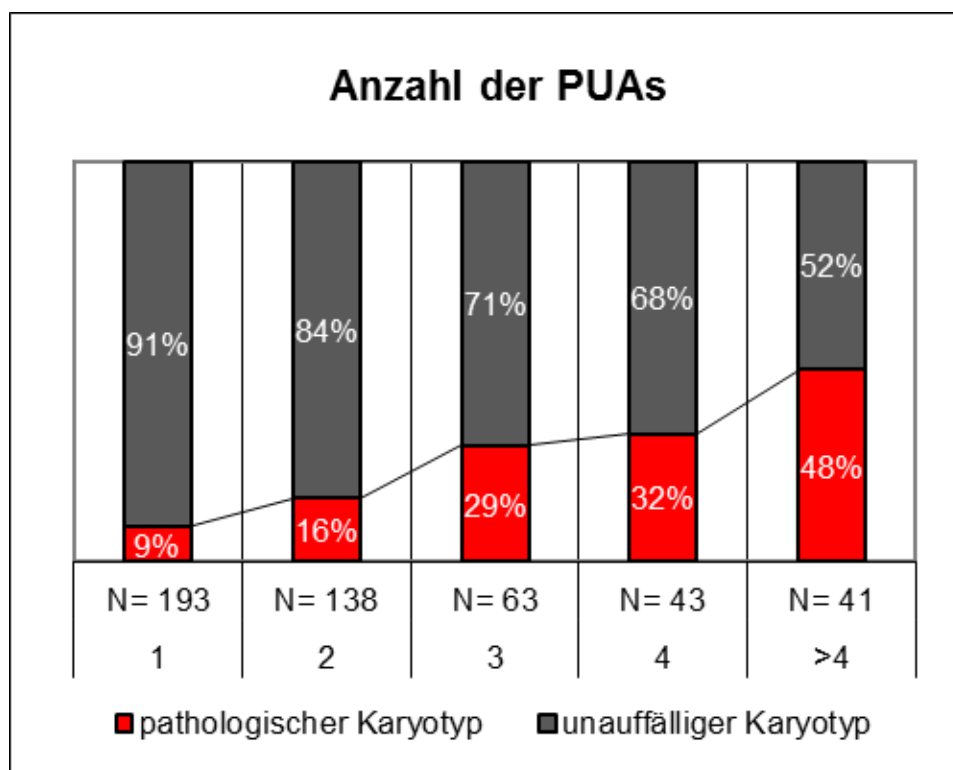


Abb. 17a: Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an PUAs

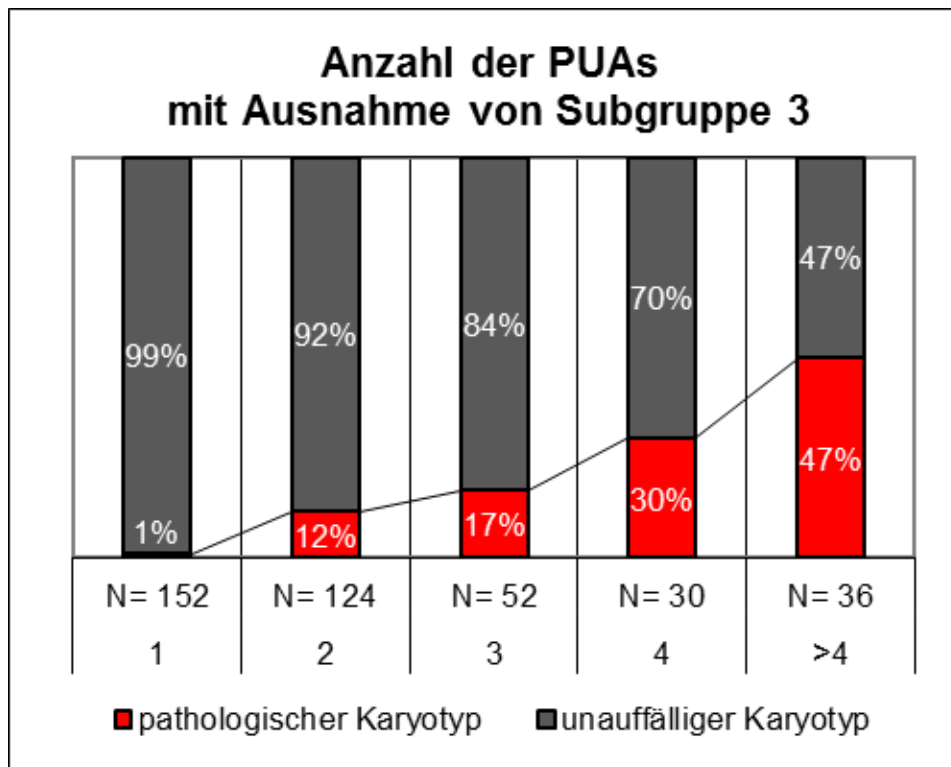


Abb. 17b: Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an PUAs mit Ausnahme von Subgruppe 3

4.2.2 Anzahl an betroffenen Organsystemen

Mit zunehmender Anzahl an betroffenen fetalen Organsystemen zeigte sich ebenfalls ein monoton ansteigendes chromosomales Risiko. Multipel erkrankte Organsysteme wiesen die höchsten Risikowerte auf. Bei Fehlbildungen in bis zu drei Organsystemen präsentierte sich auch hier unter Ausnahme von Subgruppe 3 ein geringgradigeres Risiko als im Gesamtkollektiv.

Wie in Abbildungen 18a und 18b dargestellt, zeigten sich bei Fehlbildungen in einer der Subgruppen (212) in 9% (20) Chromosomenanomalien. Hingegen in 2% (4) unter Ausnahme von erhöhter NT, zystischem Hygrom und Hydrops fetalis (171). Zwei pathologische Organsysteme (151;134) wiesen ein Risiko von 17% (26) bzw. 13% (17) auf, drei betroffenen Subgruppen (57;45) bereits eines von 32% (18) bzw. 22% (10). PUAs in vier Untergruppen (33;31) zeigten in jedem Fall ein Risiko von 39% (13;12). Der Befall von fünf und mehr Organsystemen (16;13) wies Risikozahlen von beinahe 70% (11;9) auf.

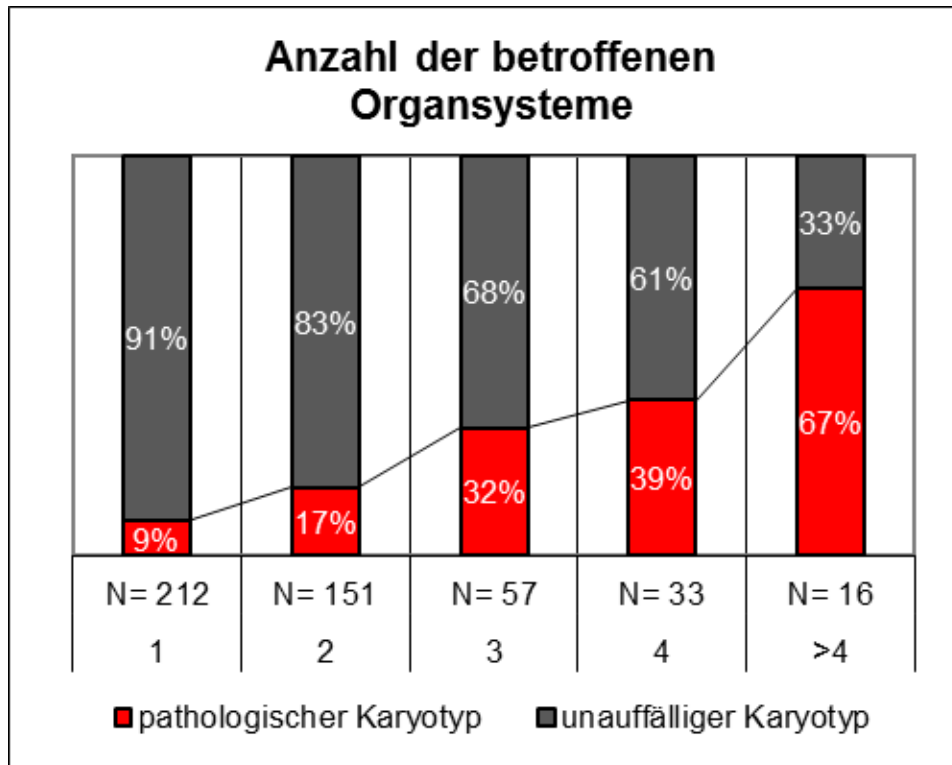


Abb. 18a: Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an betroffenen Organsystemen

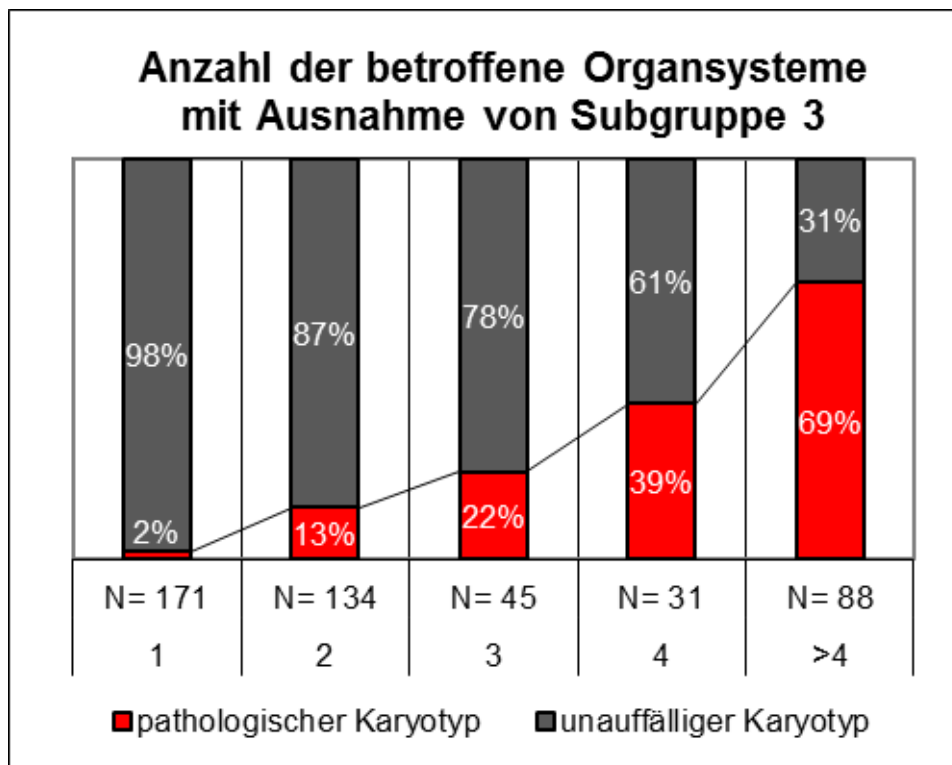


Abb. 18b: Verteilung des chromosomalen Risikos mit steigender Anzahl an betroffenen Organsystemen mit Ausnahme von Subgruppe 3

4.2.3 Sonderfall Subgruppe 3

In 75 Fällen mit fetalen Ödembildungen konnte ein Risiko für Chromosomenanomalien von 48% (36) errechnet werden. Die 41 isolierten Fälle wiesen ein Risiko von 37% (15) auf. Bei Vorhandensein von Begleitfehlbildungen (34) stieg das Risiko auf 62% (21) an.

In 33% der Schwangerschaften mit erhöhter NT von >3,5 mm (42) wurde ein pathologischer Chromosomensatz nachgewiesen. Das Risiko von 22% (5) bei isoliertem Auftreten (23) stieg in den Fällen mit weiteren PUAs (19) auf 47% (9) an.

Bei Feten mit zystischem Hygrom (6) wurden Chromosomenanomalien in 67% (5) diagnostiziert. Bei 3 (60%) der 5 isolierten Fälle sowie eine Schwangerschaft mit kombiniertem zystischen Hygrom konnten ebenso chromosomale Veränderungen nachgewiesen werden.

Insgesamt wurde bei 27 der Feten des Gesamtkollektivs ein Hydrops fetalis detektiert.

Dieser ging mit einem chromosomalen Risiko von 67% (18) einher. Es konnten die erwarteten hohen Risikozahlen bestätigt werden. So zeigten Fälle mit isoliertem Hydrops fetalis ein Risiko von 62% (13), kombinierte sogar eines von 71%.

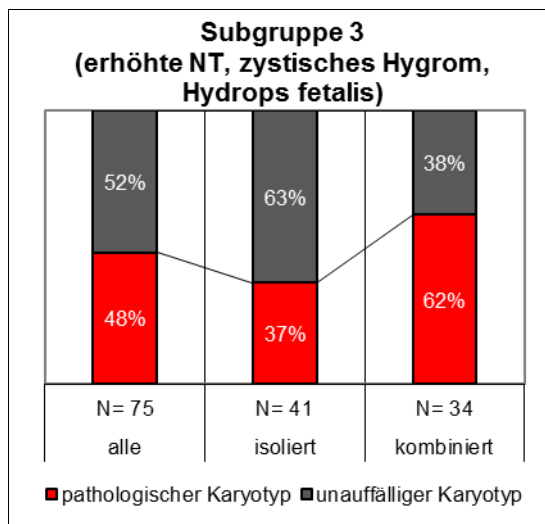


Abb. 19a: Risikoberechnung der Subgruppe 3

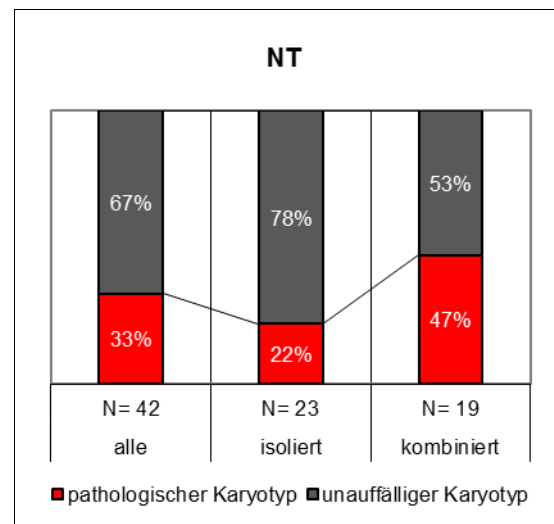


Abb. 19b: Risikoberechnung der Feten mit erhöhter NT

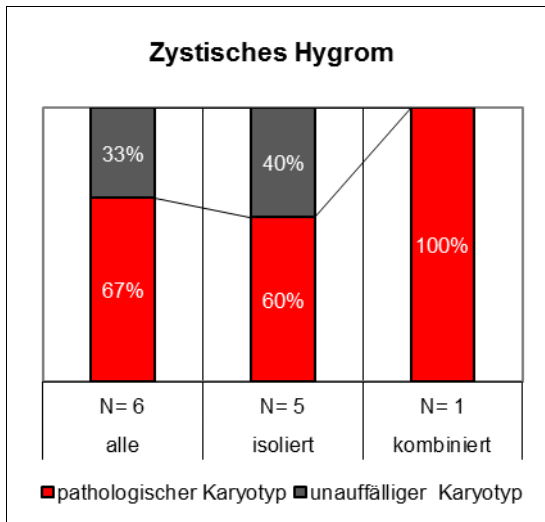


Abb. 19c: Risikoberechnung der Feten mit zystischem Hygrom

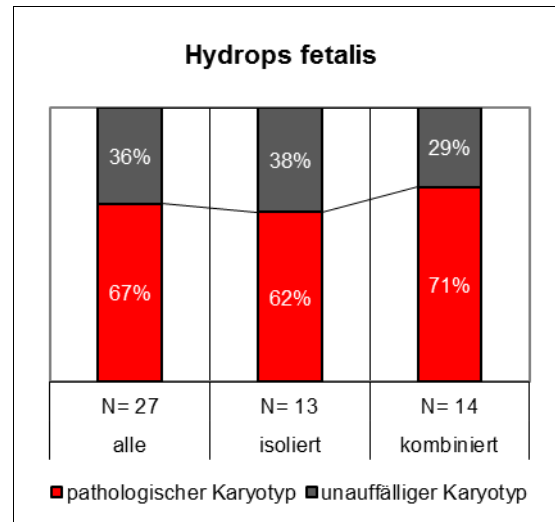


Abb. 19d: Risikoberechnung der Feten mit Hydrops fetalis

4.2.4 Häufige Softmarker

Unter den 78 Fällen der isoliert auftretenden Softmarker CPC, White spot, Hydronephrose und hyperechogem Darm konnten bei keinem der Feten chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden. Wenn zusätzlich Begleitfehlbildungen detektiert wurden, stieg das Risiko stark an. So zeigte kombiniertes Auftreten von CPCs (63) in 14% (9), von White spots (62) in 18% (11), von Hydronephrosen (59) in 12% (7) und von hyperechogenen Darmschlingen (34) in 21% (7) Aneuploidien.

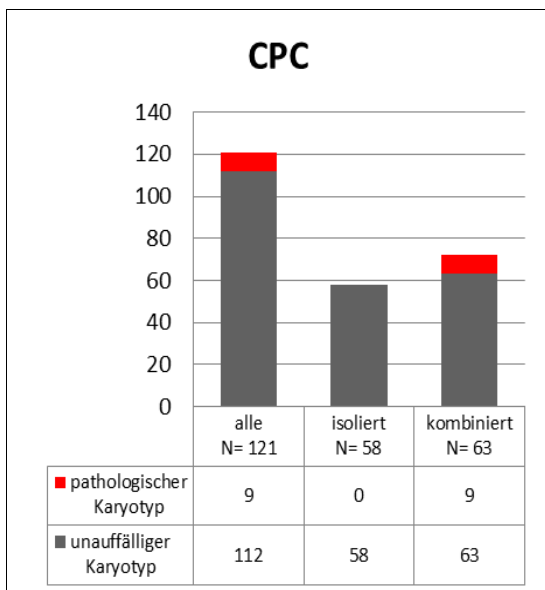


Abb. 20a: Risikoberechnung der Feten mit CPC

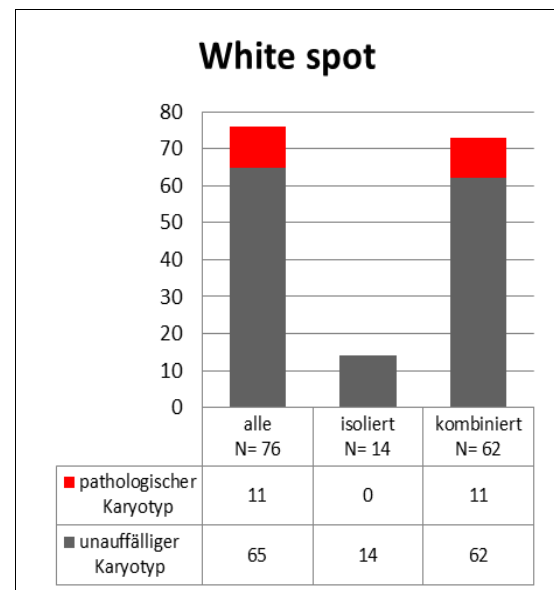


Abb. 20b: Risikoberechnung der Feten mit White spot

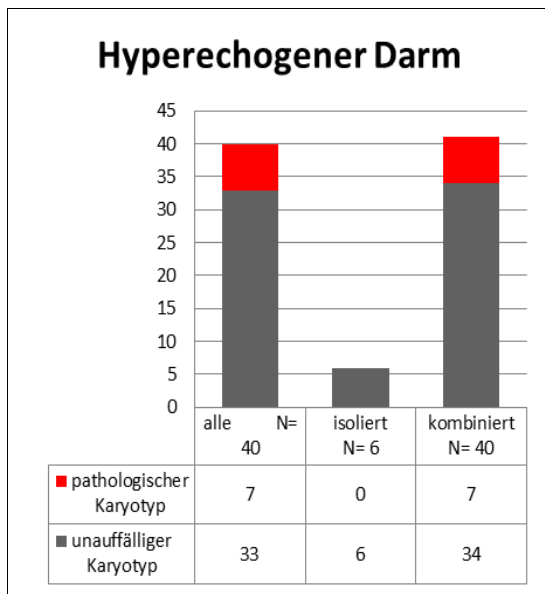


Abb. 20c: Risikoberechnung der Feten mit hyperechogenem Darm

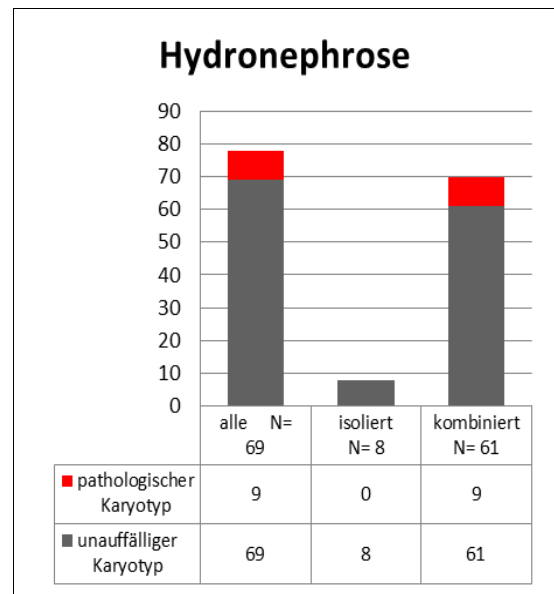


Abb. 20d: Risikoberechnung der Feten mit Hydronephrose

Unter den 34 Fällen mit isolierter Ventrikulomegalie wurde bei einer Schwangerschaft mit einem maternalen Alter von 35 Jahren eine Trisomie 21 nachgewiesen. In Kombination mit weiteren PUAs (70) konnte ein Risiko von 27% (19) erhoben werden.

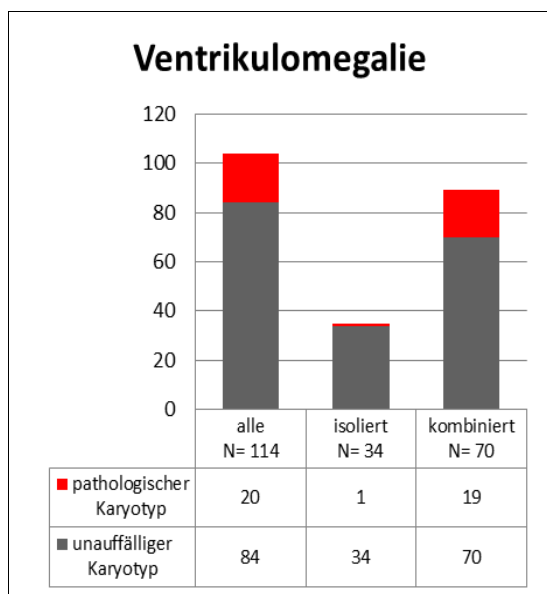


Abb. 20e: Risikoberechnung der Feten mit Ventrikulomegalie

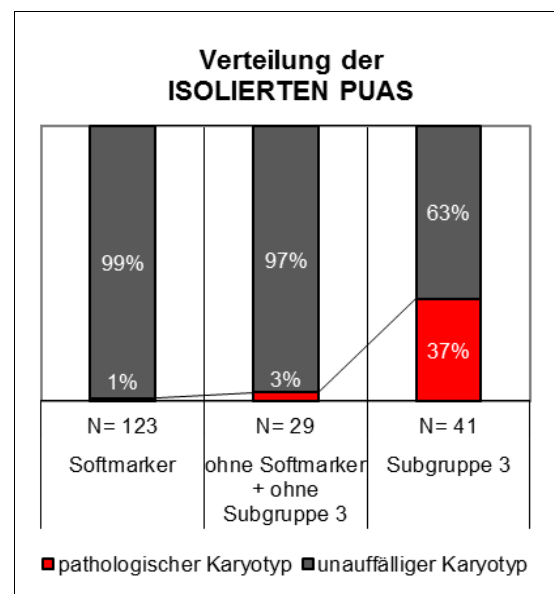


Abb. 20b: Verteilung isolierter PUAs

Bei Ausschluss der oben genannten Softmarker (CPC, Ventrikulomegalie, White spot, Hydronephrose und hyperechogener Darm) sowie mit Ausnahme der Subgruppe 3 wurden

29 Fälle mit isolierten PUAs erhoben. Davon konnte in einem Fall (3%) ein pathologischer Karyotyp (Turner Syndrom) evaluiert werden.

5 Diskussion

Der Großteil der Feten mit zytogenetischen Anomalien weist PUAs auf. Somit stellt der detaillierte pränatale Ultraschall in der 20. bis 22. SSW die beste Methode zur Detektion von Chromosomenstörungen dar (Nicolaidis et al. 1993). Auch minore Auffälligkeiten können im sensitiven Organscreening dargestellt werden. Diese geringgradigen morphologischen Ultraschallauffälligkeiten treten mit einer Prävalenz von bis zu 5% in der Gesamtpopulation auf (Bierlich 1998) und sind mit einem leicht erhöhten chromosomalen Risiko assoziiert (Snijders, Nicolaidis 1996). Da invasive Methoden mit einem Abortrisiko von 0,5-1% (Weichert, Eckmann-Scholz 2012a) einhergehen, fällt die Entscheidung für oder gegen invasive PND bei den werdenden Eltern und behandelnden Ärzten oft schwer.

Die verdickte Nackenfalte nimmt aufgrund einer hohen Assoziation zu Chromosomenstörungen unter den sogenannten Softmarkern eine Sonderstellung ein (Snijders, Nicolaidis 1996). Nicolaidis berichtete über 51 Schwangerschaften einer unselektierten Population (Prävalenz 6%) mit erhöhter NT. Er wies ein Risiko von 35% für Chromosomenanomalien nach, wobei die Trisomie 21 im Vordergrund stand (Nicolaidis et al. 1992).

Dies konnte in der vorliegenden retrospektiven Studie bestätigt werden. Die erhobenen Daten ergaben ein Aneuploidie-Risiko von 33% aller Feten mit verdickter Nackenfalte sowie eines von 22% bei isoliertem Auftreten. Bei 50% aller Feten mit erhöhter NT konnte eine Trisomie 21 nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde die verdickte Nackenfalte in dieser Arbeit nicht als Softmarker behandelt. Erhöhte NT und andere fetale Ödembildungen finden sich in einer Hochrisikogruppe zusammengefasst.

Zystisches Hygrom und Hydrops fetalis zeigten auch ohne Begleitfehlbildungen in über 60% einen pathologischen Karyotyp. Die Risikozahlen aller Ödembildungen standen mit 37% weit über denen des Gesamtkollektivs.

Es wurde sowohl das Risiko aller erhobenen Schwangerschaften, als auch das Risiko des Gesamtkollektivs mit Ausnahme der Ödembildungen (erhöhte NT, zystisches Hygrom, Hydrops fetalis) evaluiert.

Das Patientenkollektiv von 469 Schwangerschaften mit PUAs wies in 19% einen pathologischen Karyotyp auf. Unter Ausschluss von Fällen mit Ödembildungen sank das chromosomale Risiko auf 13%. Das durchschnittliche maternale Alter lag bei 31 Jahren und in jedem Fall stellten fetale Ultraschallauffälligkeiten die Indikation zur invasiven PND (AC 92%, CVS 8%).

Rezai veröffentlichte in seiner Studie ähnliche Werte von Chromosomenaberrationen bei durchschnittlich 16% der 375 Feten mit sonographischen Fehlbildungen (Rezai et al. 1991).

Isolierte PUAs wiesen anhand unserer Daten ein Risiko von 9% auf, kombinierte Fälle eines von 26%. Dieses sank unter Ausnahme der Ödembildungen bei Vorliegen isolierter Ultraschallauffälligkeiten auf 1% sowie bei kombinierten PUAs auf 21%. Im Vergleich dazu publizierten Rizzo und Mitarbeiter Chromosomenanomalien in 17% aller Fälle mit PUAs. 11% der Feten mit isolierten PUAs und 36% der Feten mit Begleitfehlbildungen zeigten Aneuploidien (Rizzo et al. 1990b).

Das erhöhte Risiko für Chromosomenanomalien bei multiplem Vorliegen von Ultraschallauffälligkeiten ist in der Literatur mehrfach beschrieben (Rizzo et al. 1990a, Snijders, Nicolaides 1996). So lag das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Evaluierung des Anstiegs des chromosomalen Risikos mit Vorliegen jeder weiteren fetalen Fehlbildung. Außerdem wurde das Risiko bei zunehmender Anzahl an betroffenen Organsystemen erhoben.

Der beinahe lineare Risikoanstieg betrug mit jeder weiteren Begleitfehlbildung im Durchschnitt je 10%. Bei Auftreten von zwei PUAs stieg das Risiko von 9% auf 16% an. Drei PUAs zeigten in 29% einen pathologischen Karyotyp. Bei Ausnahme der Ödembildungen zeigten sich bei Feten mit bis zu drei PUAs geringgradigere Risikozahlen. Chromosomenstörungen fanden sich bei isolierten PUAs in 1%, bei Feten mit zwei PUAs in 12% und bei Vorliegen von drei PUAs in 17%.

Vier PUAs zeigten in jedem Fall ein Risiko von über 30%. Das Vorliegen von fünf und mehr PUAs ging in 50% mit einem pathologischen Karyotyp einher.

Mit zunehmender Anzahl an betroffenen Organsystemen stieg das Risiko für Chromosomenaberrationen mit jedem weiteren erkrankten Organsystem durchschnittlich um je 15%. Bei PUAs in einem Organsystem wurde in 9% ein pathologischer Karyotyp nachgewiesen. Unter Ausnahme von erhöhter NT, zystischem Hygrom und Hydrops fetalis sank das Risiko auf 2%.

Waren zwei Organsysteme betroffen stieg das Risiko auf 17% an. Dieses lag bei Ausnahme der Ödembildungen bei 13%. Pathologien in drei Organsystemen zeigten in 32% Chromosomenaberrationen. Unter Ausschluß von erhöhter NT, zystischem Hygrom und Hydrops fetalis sank dieses auf 22%. Vier betroffene Organsysteme zeigten in jedem Fall ein Risiko von 39%. Feten mit PUAs in fünf und mehr Organsystemen wiesen in beinahe 70% einen pathologischen Karyotyp auf.

Somit konnte unter Ausschluss der Ödembildungen bei Vorliegen von bis zu drei PUAs/betroffenen Organsystemen im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein stark vermindertes chromosomales Risiko nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse erklären sich durch das hohe Aneuploidie-Risiko von erhöhter NT, zystischem Hygrom und Hydrops fetalis. In Fällen von vier und mehr PUAs/pathologischen Organsystemen zeigten sich mit und ohne Einschluss der Ödembildungen ähnliche Risikozahlen.

Aufgrund nicht vergleichbarer Literatur konnten die erhobenen Daten anderen Publikationen nicht gegenübergestellt werden.

In dieser Arbeit wurde weiters untersucht, inwieweit häufige Softmarker bei isoliertem Auftreten mit einem pathologischen Karyotyp einhergehen und ob das chromosomale Risiko über dem einer invasiven PND liegt.

Die Häufigkeitsverteilung innerhalb unseres Patientenkollektivs präsentierte sich wie folgt: CPC, Ventrikulomegalie, White spot, Hydronephrose und hyperechogener Darm. Alle weiteren Softmarker wiesen zur Risikoberechnung zu geringe Fallzahlen auf.

Bei isoliertem Auftreten von CPC, White spot, Hydronephrose und hyperechogenen Darmschlingen konnte kein Fall mit pathologischem Karyotyp detektiert werden. Unter den Fällen mit Ventrikulomegalie wurde bei einer Schwangerschaft mit maternalem Alter

von 35 Jahren eine Trisomie 21 nachgewiesen.

Bei Vorhandensein von Begleitfehlbildungen stieg das Risiko in jedem Fall stark an.

In Fällen kombinierter CPCs wurden in 14% Chromosomenanomalien diagnostiziert, wobei in 67% eine Trisomie 18 diagnostiziert wurde.

Im Vergleich dazu zeigten isolierte CPCs in 27 von Snijders und Nicolaides zusammengetragenen Studien ein chromosomales Risiko von 1% (Snijders, Nicolaides 1996). Benacerraf berichtete über Risikozahlen von 30-50% für Trisomie 18 unter den Feten mit CPC. Dieses sank jedoch bei isolierten Plexuszysten auf unter 0,25% (Benacerraf 2008).

Anhand unserer Daten stieg das chromosomale Risiko unter den Ventrikulomegalien bei Auftreten von Begleitfehlbildungen auf 27% an.

Snijders und Nicolaides errechneten ein Risiko von 13-19% für alle Ventrikulomegalien, sowie ein Risiko von 2% der isolierten Fälle (Snijders, Nicolaides 1996).

In der vorliegenden Arbeit wiesen Fälle mit kombiniertem White spot in 18% Aneuploidien auf. Coco und Mitarbeiter erhoben in ihrer Studie ein Trisomie 21-Risiko von 7% aller Fälle mit echogenem Fokus sowie das von 3% bei isoliertem Auftreten (Coco, Jeanty & Jeanty 2004).

Unsere Studie ergab ein Risiko von 12% für Feten mit kombinierter Hydronephrose. Snijders publizierte ein chromosomales Risiko der Feten mit Hydronephrose von 7%. Isolierte Fälle ergaben ein Risiko von 0,6% und kombinierte das von 21% (Snijders et al. 1995).

Bromley berichtete über Chromosomenstörungen bei 16% der Feten mit hyperechogenen Darmschlingen, wobei sich in jedem Fall Begleitfehlbildungen fanden (Bromley et al. 1994). Anhand unserer Fälle wurde unter den Feten mit kombinierten hyperechogenen Darmschlingen ein Risiko von 21% erhoben. Die von Snijders und Nicolaides publizierten Risikozahlen von 42% der kombinierten und 7% der isolierten Fälle (Snijders, Nicolaides 1996) konnten anhand unserer Daten nicht bestätigt werden.

6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur umstrittenen Diskussion bezüglich der Indikation invasiver Diagnostik in Fällen mit geringgradigen fetalen Ultraschallauffälligkeiten darstellen.

Die sehr geringen Risikozahlen isolierter Softmarker wie CPC und Ventrikulomegalie sollen werdende Eltern beruhigen und in der Beratung dem zu erwartenden Eingriffsrisiko einer invasiven Pränataldiagnostik kritisch gegenübergestellt werden.

Weiters konnte bei zunehmender Anzahl an PUAs/betroffenen Organsystemen ein starker chromosomaler Risikoanstieg nachgewiesen werden.

Aus unseren Zahlen geht hervor, dass für eine praxisrelevante Beurteilung des Aneuploidie-Risikos einer spezifischen PUA nicht alleine die Differenzierung zwischen isoliertem und kombiniertem Auftreten von Relevanz ist. Von großer Bedeutung ist hierfür die Detektion aller im umfassenden Ultraschallscreening nachweisbaren fetalen Anomalien. Eine Abschätzung des mit fetalen Ultraschallauffälligkeiten einhergehenden Risikos erscheint nach den vorliegenden Daten nur unter Berücksichtigung der genauen Anzahl an Begleitfehlbildungen möglich.

Literaturverzeichnis

- Agathokleous, M., Chaveeva, P., Poon, L.C., Kosinski, P. & Nicolaides, K.H. 2013, "Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, .
- Ahmad, G. & Green, P. 2005, "Outcome of fetal pyelectasis diagnosed antenatally", *Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 25, no. 2, pp. 119-122.
- Aichinger, E., Zerres, K. & Grimm, T. 2008, "Grundlagen der pränatalen Diagnostik", *medizinische genetik*, vol. 20, no. 3, pp. 315-325.
- Amato, M., Howald, H. & Von Muralt, G. 2008, "Inzidenz der okzipitalen Ventrikulomegalie bei Frühgeborenen mit peri-intraventrikulärer Blutung", *Ultraschall in der Medizin*, vol. 6, no. 05, pp. 291-293.
- Anandakumar, C., Chew, S., Wong, Y., Malarvisly, G., Po, L. & Ratnam, S. 1996, "Early asymmetric IUGR and aneuploidy", *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 22, no. 4, pp. 365-370.
- Benacerraf, B.R. 2008, *Ultrasound of fetal syndromes*, Churchill Livingstone.
- Berner, C. 2001, "Diagnostische Wertigkeit und Validität der erweiterten Ultraschalluntersuchung zur Erkennung von Hinweiszeichen auf eine Chromosomenanomalie", .
- Bierlich, A. 1998, *Fehlbildungen und Hinweiszeichen bei fetalen Chromosomenanomalien in der pränatalen Ultraschalldiagnostik an der Universitätsfrauenklinik der Charité*, .
- Bromley, B., Doubilet, P., Frigoletto, F.D., Jr, Krauss, C., Estroff, J.A. & Benacerraf, B.R. 1994, "Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis?", *Obstetrics and gynecology*, vol. 83, no. 5 Pt 1, pp. 647-651.

- Buiter, H.D., Holswilder-Olde Scholtenhuis, M.A., Bouman, K., van Baren, R., Bilardo, C.M. & Bos, A.F. 2013, "Outcome of infants presenting with echogenic bowel in the second trimester of pregnancy", *Archives of disease in childhood.Fetal and neonatal edition*, vol. 98, no. 3, pp. F256-9.
- Canick, J.A., Palomaki, G.E., Kloza, E.M., Lambert-Messerlian, G.M. & Haddow, J.E. 2013, "The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies", *Prenatal diagnosis*, , pp. 1-8.
- Chaoui, R. & Nicolaides, K. 2010, "From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 35, no. 2, pp. 133-138.
- Chaoui, R. 2012, "Farbdopplersonographie in der Diagnostik von fetalen Fehlbildungen", *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie*, , pp. 163-173.
- Chiriac, A., Kreiselmaier, P., Berg, C., Krapp, M., Germer, U. & Axt-Fliedner, R. "Outcome von Feten mit verdickter Nackentransparenz und normalen Karyotyp-keine", *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, vol. 211, no. S 2, pp. PO_12_03.
- Cho, H., Won, H., Ju, D., Roh, H., Lee, P. & Kim, A. 2010, "Evaluation of the usefulness of the fetal femur length with respect to gestational age to detect Down syndrome in Korean subjects", *Prenatal diagnosis*, vol. 30, no. 8, pp. 734-738.
- Coco, C., Jeanty, P. & Jeanty, C. 2004, "An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients", *Journal of ultrasound in medicine*, vol. 23, no. 4, pp. 489-496.
- Crombach, G. & Tandu-Umba, B. 2001, "Intrauterine Wachstumsretardierung", *Der Gynäkologe*, vol. 34, no. 1, pp. 42-54.
- Crombach, G. & Tutschek, B. 2004, "Veränderte Anforderungen an die Beratung zur pränatalen Diagnostik von fetalen Chromosomenanomalien", *Der Gynäkologe*, vol. 37, no. 3, pp. 257-274.

- D'Addario, V. 2004, "The role of ultrasonography in recognizing the cause of fetal cerebral ventriculomegaly", *Journal of perinatal medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 5-12.
- Dähnert, W. 2011, *Radiology review manual*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Drews, U. 2006, *Taschenatlas der Embryologie*, Georg Thieme Verlag.
- Entezami, M. & Albig, M. 2003, *Ultrasound diagnosis of fetal anomalies*, TIS.
- Firth, H.V., Hurst, J.A. & Hall, J.G. 2005, *Oxford desk reference: clinical genetics*, Oxford University Press New York.
- Geigl, JB & Speicher, M. 2011, "Nichtinvasive molekulargenetische Methoden in der pränatalen Diagnostik", *medizinische genetik*, vol. 23, no. 4, pp. 485-490.
- Goetzinger, K.R., Cahill, A.G., Macones, G.A. & Odibo, A.O. 2011, "Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome", *Obstetrics and gynecology*, vol. 117, no. 6, pp. 1341-1348.
- Govaert, P. & De Vries, L.S. 2010, *An Atlas of Neonatal Brain Sonography:(CDM 182-183)*, Mac Keith Press.
- Graesslin, O., Derniaux, E., Alanio, E., Gaillard, D., Vitry, F., Quereux, C. & Ducarme, G. 2007, "Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester", *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 86, no. 12, pp. 1442-1446.
- Graw, J. (ed) 2010, *Genetik*, 5th edn, Springer Verlag, Berlin- Heidelberg.
- Habiballah, S., Al-Saedi, S., Alsaggaf, H., Al-Dabbagh, A., AbulHamil, A., Marzouki, A., El-Deek, B. & Kari, J. 2012, "624 Incidence and Outcomes of Antenatally Detected Renal Anomalies", *Archives of Disease in Childhood*, vol. 97, no. Suppl 2, pp. A181-A181.
- Hobbins, J.C. 2008, *Obstetric ultrasound: artistry in practice*, Wiley-Blackwell.

- Hyett, J., Moscoso, G. & Nicolaides, K. 1997, "Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses", *American Journal of Medical Genetics*, vol. 69, no. 2, pp. 207-216.
- Jauniaux, E., Van Maldergem, L., De Munter, C., Moscoso, G. & Gillerot, Y. 1990, "Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities", *Obstetrics & Gynecology*, vol. 75, no. 3, Part 2, pp. 568-572.
- Jones, K.L. 2006, *Smith's recognizable patterns of human malformation*, Elsevier Saunders Philadelphia.
- Kagan, K., Wright, D., Baker, A., Sahota, D. & Nicolaides, K. 2008, "Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 31, no. 6, pp. 618-624.
- Kahle, W. & Frotscher, M. 2009, *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane*, Thieme.
- Kainer, F. (ed) 2012, *Facharzt Geburtsgmedizin*, 2nd edn, Elsevier, Urban und Fischer Verlag, München.
- Khalil, A., Arnaoutoglou, C., David, A. & Pandya, P. 2011, "Outcome of fetal exomphalos diagnosed at 11–14 weeks of gestation", *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, vol. 96, no. Suppl 1, pp. Fa59-Fa59.
- Kilby, M.D., Johnson, A. & Oepkes, D. 2012, *Fetal Therapy: Scientific Basis and Critical Appraisal of Clinical Benefits*, Cambridge University Press.
- Klaassen, I. & Kemper, M. 2010, "Oligohydramnion", *Monatsschrift Kinderheilkunde*, vol. 158, no. 12, pp. 1224-1230.
- Krampl, E., Steiner, H. & Wiesenthal, B. 2005, "State-of-the-Art Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft in Österreich", *Speculum*, vol. 23, no. 2, pp. 8-9.

- Kreiselmaier, P., Schwarze, A., Krapp, M., Gembruch, U., Germer, U. & Axt-Fliedner, R. 2005, "OUTCOME VON FETEN MIT ERHÖHTER NACKENTRANSPARENZ UND NORMALEM KARYOTYP", *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, vol. 26, no. S 1, pp. P108.
- Kurjak, A. & Chervenak, F.A. 2011, *Donald school textbook of ultrasound in obstetrics & gynecology*, Jaypee Brothers Medical Pub.
- Langolf, O. 2010, *Die pränatal diagnostizierte Erweiterung der fetalen Hirnventrikel– Begleitbefunde und perinatales Outcome unter besonderer Berücksichtigung der Ventrikulomegalie als Hinweiszeichen auf chromosomale Anomalien*, .
- Lentze, M., Schaub, J. & Schulte, F. 2003, *Padiatrie: Grundlagen und Praxis*, Springer DE.
- Lo, Y., Corbetta, N., Chamberlain, P.F., Rai, V., Sargent, I.L., Redman, C.W. & Wainscoat, J.S. 1997, "Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum", *the lancet*, vol. 350, no. 9076, pp. 485-487.
- Malone, F.D., Canick, J.A., Ball, R.H., Nyberg, D.A., Comstock, C.H., Bukowski, R., Berkowitz, R.L., Gross, S.J., Dugoff, L. & Craigo, S.D. 2005, "First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome", *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 19, pp. 2001-2011.
- Merz, E. 2001, *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und Atlas Band 2: Geburtshilfe*, Thieme.
- Milunsky, A. 2010, *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment*, JHU Press.
- Morales-Roselló, J. & Peralta Llorens, N. 2012, "Outcome of Fetuses with Diagnosis of Isolated Short Femur in the Second Half of Pregnancy", *ISRN obstetrics and gynecology*, vol. 2012.
- Murken, J., Grimm, T., Holinski-Feder, E. & Zerres, K. (eds) 2006, *Taschenlehrbuch Humangenetik*, 8th edn, Georg Thieme Verlag KG, Deutschland.

- Nicolaides, K., Shawwa, L., Brizot, M. & Snijders, R. 1993, "Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 3, no. 1, pp. 56-69.
- Nicolaides, K., Azar, G., Snijders, R. & Gosden, C. 2009a, "Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects", *Fetal diagnosis and therapy*, vol. 7, no. 2, pp. 123-131.
- Nicolaides, K., Cheng, H., Abbas, A., Snijders, R. & Gosden, C. 2009b, "Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects", *Fetal diagnosis and therapy*, vol. 7, no. 1, pp. 1-11.
- Nicolaides, K., Snijders, R., Campbell, S., Gosden, C. & Berry, C. 1992, "Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities", *The Lancet*, vol. 340, no. 8821, pp. 704-707.
- Nicolaides, K., Snijders, R., Cheng, H. & Gosden, C. 2009, "Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities", *Fetal diagnosis and therapy*, vol. 7, no. 2, pp. 102-115.
- Nicolaides, K.H., Azar, G., Byrne, D., Mansur, C. & Marks, K. 1992, "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.", *BMJ: British Medical Journal*, vol. 304, no. 6831, pp. 867.
- Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Ashoor, G., Birdir, C. & Touzet, G. 2012, "Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, .
- Nicolaides, K.H. & Wegrzyn, P. 2005, "Increased nuchal translucency with normal karyotype", *Ginekologia polska*, vol. 76, no. 8, pp. 593-601.
- Norwitz, E.R. & Schorge, J.O. 2010, *Obstetrics and Gynecology at a Glance*, Wiley. com.
- Pedain, C. & Garcia, J.H. 2011, *Fallbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Georg Thieme Verlag.

- Prokop, O., Thiel, G., Ullrich, E. & Witkowski, R. 2003, *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen: Ursachen, Genetik, Risiken; mit 28 Tabellen*, Springer.
- Queißer-Luft, A. & Spranger, J. 2006, "Fehlbildungen bei Neugeborenen", *Deutsches Ärzteblatt*, vol. 103, no. 38, pp. A2464-2471.
- Reitter, A. 2008, *Perinatalmedizin in Fällen: pränatale Diagnostik, Management und Beratung*, Thieme.
- Rezai, K., Holzgreve, W., Schloo, R., Tercanli, S., Horst, J. & Miny, P. 1991, "Prenatal chromosome findings in sonographically conspicuous fetuses", *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 51, no. 3, pp. 211-216.
- Rizzo, N., Pittalis, M.C., Pilu, G., Orsini, L.F., Perolo, A. & Bovicelli, L. 1990a, "Prenatal karyotyping in malformed fetuses", *Prenatal diagnosis*, vol. 10, no. 1, pp. 17-23.
- Rizzo, N., Pittalis, M.C., Pilu, G., Orsini, L.F., Perolo, A. & Bovicelli, L. 1990b, "Prenatal karyotyping in malformed fetuses", *Prenatal diagnosis*, vol. 10, no. 1, pp. 17-23.
- Sadler, T.W. 2003, *Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*, Georg Thieme Verlag.
- Schaaf, C.P., Zschocke, J., Schaaf, C.P. & Zschocke, J. 2013, "Angeborene Fehlbildungssyndrome", *Basiswissen Humangenetik*, , pp. 177-194.
- Schemmer, G., Wapner, R.J., Johnson, A., Schemmer, M., Norton, H.J. & Anderson, W.E. 1997, "First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses ", *Prenatal diagnosis*, vol. 17, no. 2, pp. 155-159.
- Schneider, H., Husslein, W.P. & Schneider, K.M. 2006, *Die geburtshilfe*, Springer.
- Schrauder, M.G. 2012, "Messung und Beurteilung der Nackentransparenz", *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 72, no. 01, pp. 36-38.

- Shaffer, L.G. 2012, *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature: Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature*, Karger Publishers.
- Signorelli, M., Tiberti, A., Valseriati, D., Molin, E., Cerri, V., Groli, C. & Bianchi, U. 2004, "Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm?", *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, vol. 23, no. 1, pp. 14-18.
- Skrzypczak, J., Kwinecka-Dmitriew, B., Zakrzewska, M. & Latos-Bielenska, A. 2010, "Do chromosomal abnormalities reappear in subsequent pregnancies and how often?", *Ginekologia polska*, vol. 81, no. 9, pp. 681-686.
- Snijders, R. & Nicolaides, K.H. 1996, *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*, Parthenon publishing group.
- Snijders, R., Sebire, N., Faria, M., Patel, F. & Nicolaides, K. 1995, "Fetal mild hydronephrosis and chromosomal defects: relation to maternal age and gestation", *Fetal diagnosis and therapy*, vol. 10, no. 6, pp. 349-355.
- Snijders, R., Sherrod, C., Gosden, C. & Nicolaides, K. 1993, "Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 168, no. 2, pp. 547-555.
- Sohn, C., Tercanli, S. & Holzgreve, W. 2012, *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3rd edn, Thieme.
- Stoll, C., Alembik, Y., Dott, B. & Roth, M.P. 2008, "Omphalocele and gastroschisis and associated malformations", *American journal of medical genetics. Part A*, vol. 146A, no. 10, pp. 1280-1285.
- Strauss, A. 2008, *Ultraschallpraxis: Geburtshilfe und Gynäkologie*, 2nd edn, Springer DE.

- Stumm, M., Wegner, R. & Hofmann, W. 2012, "Zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut: neue Möglichkeiten in der pränatalen Diagnostik/Cell free fetal DNA in maternal blood: new possibilities in prenatal diagnosis", .
- Tercanli, S., Holzgreve, W., Batukan, C., Gerber, A., Ermis, H. & Miny, P. 2002, "Nackentransparenzscreening im 1. Trimenon: Ergebnisse einer prospektiven Studie bei 1980 Feten aus einem Zentrum in der Schweiz", *Ultraschall in der Medizin*, vol. 23, no. 01, pp. 22-26.
- Tsui, N.B.Y. & Lo, Y.M.D. 2013, "Noninvasive Prenatal Diagnosis Using Next-Generation Sequencing" in *Next Generation Sequencing* Springer, , pp. 241-251.
- Von Schweinitz, D. & Ure, B. 2009, *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*, Springer.
- Wapner, R.J. 2005, "Invasive prenatal diagnostic techniques", *Seminars in perinatology*, vol. 29, no. 6, pp. 401-404.
- Weichert, J. & Eckmann-Scholz, C. 2012a, "Pränataldiagnostik", *Der Gynäkologe*, vol. 45, no. 1, pp. 35-40.
- Weichert, J. & Eckmann-Scholz, C. 2012b, "Pränataldiagnostik", *Der Gynäkologe*, vol. 45, no. 1, pp. 35-40.
- Weisz, B., David, A., Chitty, L., Peebles, D., Pandya, P., Patel, P. & Rodeck, C. 2008, "Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 31, no. 5, pp. 512-516.
- Witkowski, R. & Ullrich, E. 1999, *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen*, Springer.
- Wolman, I., Jaffa, A., Geva, E., Diamant, S., Strauss, S., Lessing, J.B. & Yaron, Y. 2000, "Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality", *Fetal diagnosis and therapy*, vol. 15, no. 4, pp. 216-218.