

**Diplomarbeit**

**Nicht invasive Pränataldiagnostik bei adipösen  
Schwangeren**

eingereicht von

**Laurin Kosta Snieder**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Diagnostik- & Forschungszentrum für Humangenetik**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek

Tina Moser, MSc PhD.

Graz, am 21.08.2023

## **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 21.08.2023

Laurin Kosta Snieder eh.

## Danksagungen

Wenn ich auf meine Studienzeit zurückblicke, sehe ich große Herausforderungen, schwere Prüfungen, aber auch wertvolle Erfahrungen. Es war eine Zeit, die von einer der verheerendsten Pandemien unserer Geschichte geprägt war. Als im März 2020 aufgrund von SARS-CoV-2 in meinem dritten Studienjahr die Schließung der österreichischen Universitäten bekannt gegeben wurde, befand ich mich im Keller des alten pathophysischen Instituts in der Heinrichstraße, um mir die Grundlagen der abdominalen Ultraschalluntersuchung anzueignen. Damals wusste ich noch nicht, dass ich den Großteil meines Medizinstudiums online absolvieren würde. Es folgten Lockdowns und Ausgangsbeschränkungen, aus Ausnahmetagen wurden Ausnahmewochen und aus Ausnahmewochen Ausnahmemonate und Ausnahmejahre. Entbehrungen in der angeblich schönsten Zeit meines Lebens wurden alltäglich. Alte Freund:innenschaften zerbrachen, andere wurden stärker, neue kamen vereinzelt hinzu. Diese Diplomarbeit reiche ich in dem Wissen ein, nicht nur mein Studium abgeschlossen zu haben, sondern auch ein neues Kapitel in meinem Leben aufzuschlagen. Dabei möchte ich mich bei allen bedanken, die mir während dieser letzten Jahre Halt und Unterstützung geboten haben: bei meinen Eltern, Karl und Regina, ohne die ich weder den Antrieb noch die finanziellen Möglichkeiten für dieses Studium gehabt hätte, bei meinen Geschwistern, Jasmin und Yannik, ohne die ich den Mut für die Ausbildung heute noch suchen müsste, sowie bei meinen Freund:innen, ohne die ich das Herz einer lebendigen und sozialen Gemeinschaft vermissen würde. Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof Mag. Dr. Dr. Erwin Petek für die Betreuung meiner Diplomarbeit. Seine Anleitung und Hilfe waren mir große Unterstützung. Abschließend bedanke ich mich bei allen vergangenen Wegbegleiter:innen, die ein Stück des Weges mit mir gegangen sind. Wenn ich auf meine Studienzeit zurückblicke, sehe ich unvergessliche Jahre, persönliches Wachstum, aber vor allem lieb gewonnene Menschen.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Übergewicht während der Schwangerschaft birgt erhebliche Gesundheitsrisiken sowohl für Schwangere als auch für ihre Nachkommen. Pränatale diagnostische Methoden der Humangenetik sind entscheidend, um das Wohlbefinden des Fötus zu beurteilen und mögliche genetische Abnormalitäten zu erkennen. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Gültigkeit nicht invasiver pränataler Diagnostik bei übergewichtigen Schwangeren zu untersuchen.

**Methoden:** Eine umfassende Literaturrecherche wurde unter Verwendung der Datenbanken PubMed und Cochrane Library durchgeführt. Insgesamt wurden 509 Arbeiten identifiziert, von denen nach sorgfältiger Durchsicht 66 relevante Studien in die Analyse Eingang fanden. Die Ergebnisse wurden zusammengefasst, um die Zuverlässigkeit der diagnostischen Methoden bei übergewichtigen Schwangeren beurteilen zu können.

**Ergebnisse:** Es wurden keine Studien gefunden, in denen es speziell um die Gültigkeit biochemischer Diagnostik ging, womit eine Lücke in der vorhandenen Literatur aufgezeigt wurde. Die Analyse der verfügbaren Studien lieferte wertvolle Erkenntnisse zur Leistungsfähigkeit von nicht invasiver Pränataldiagnostik (NIPT) und von sonografischen Untersuchungen bei übergewichtigen Schwangeren.

**Diskussion:** Im Hinblick auf die Sonografie zeigten die Ergebnisse für übergewichtige Schwangere eine verringerte Bildqualität, Herausforderungen bei der Bestimmung des Gestationsalters und widersprüchliche Befunde hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Aneuploidiescreeningtests. Die fetale Biometrie und die Gewichtsschätzung wurden durch den mütterlichen BMI nicht signifikant beeinflusst. Bei Mehrlingsschwangerschaften verhinderte die begrenzte Evidenz abschließende Schlussfolgerungen. In Bezug auf NIPT zeigten die Ergebnisse, dass die fetale Fraktion abnimmt und die Rate der *No-Call-Ergebnisse* mit zunehmendem mütterlichen BMI steigt. Darüber hinaus besteht Evidenz für die Überlegenheit neuerer NIPT-Protokolle hinsichtlich Testleistung und besserer Ergebnisse für Schwangere aller BMI-Gruppen. Die Resultate wurden mit den Empfehlungen der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften verglichen. Die Auswirkungen der Forschungsergebnisse wurden im Zusammenhang mit den bestehenden Richtlinien untersucht.

## Abstract

**Introduction:** Obesity during pregnancy poses significant health risks to both the pregnant women and their offspring. Prenatal diagnostic methods in human genetics are essential for assessing fetal well-being and detecting potential genetic abnormalities. This study aimed to investigate the validity of non-invasive prenatal diagnostics when applied to pregnant people with obesity.

**Methods:** A comprehensive literature review was conducted using the PubMed and Cochrane Library databases. A total of 509 papers were initially identified, and, following careful screening, 66 relevant studies were included for analysis. The results were summarized to assess the reliability of diagnostic methods in overweight pregnant people.

**Results:** None of the studies specifically focused on the validity of biochemical diagnostic methods, revealing a gap in the existing literature. The analysis of the available studies provided valuable insights into the performance of Noninvasive prenatal testing and sonographic examinations in the obese.

**Conclusion:** Regarding sonography, the findings indicated a reduced image quality, challenges in estimating gestational age, and contradictory findings regarding the reliability of aneuploidy screening. Fetal biometry and weight estimation are not significantly affected by maternal BMI. Concerning multiple pregnancies, the limited evidence prevents definitive conclusions. Regarding NIPT, the results revealed that the fetal fraction decreases and the "no-call" rate increases with increasing maternal BMI. Furthermore, there is some evidence supporting the superiority of newer NIPT protocols in terms of test performance and outcomes for pregnant women across all BMI groups. The results were compared with the recommendations outlined by the German Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. The implications of the research findings were explored in relation to the existing guidelines.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung alphabetisch .....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Adipositas, Übergewicht und Fertilität.....	5
1.2 Adipositas, Übergewicht und Schwangerschaft.....	6
1.2.1 Mütterliche Gesundheit .....	6
1.2.2 Kindliche Gesundheit .....	7
1.3 Humangenetische Methoden .....	7
1.3.1 Chromosomenanalyse .....	8
1.3.2 Polymerasekettenreaktion und DNA-Sequenzierung.....	8
1.3.3 Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.....	10
1.3.4 Amniozentese.....	11
1.3.5 Chorionzottenbiopsie.....	12
1.3.6 Fetalblutentnahme.....	12
1.3.7 Amnioskopie und Fetoskopie .....	13
1.3.8 Biochemische Diagnostik, Triple-Test und Quadruple-Test .....	13
1.3.9 Sonografische Diagnostik und Ersttrimestertestung .....	14
1.3.10 Fetale Zellen im mütterlichen Blut.....	17
1.3.11 Nicht invasive pränatale Tests und zellfreie DNA .....	18
1.4 Adipositas und nicht invasive Pränataldiagnostik .....	19
2 Methoden .....	20
2.1 PICO-Schema und PICO-Fragen .....	20
2.2 Suchstrategie .....	22
2.2.1 MeSH-gestützte Suche .....	22
2.2.2 Freitextsuche im nicht indexierten Bereich.....	22
2.2.3 Suche in der Cochrane Library.....	23
2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
2.3 Suchprozess .....	26
3 Ergebnisse .....	27
3.1 Biochemische Diagnostik.....	27
3.2 Sonografische Diagnostik .....	27
3.3 cfDNA und NIPT .....	48
4 Diskussion.....	52
4.1 Biochemische Diagnostik.....	52
4.2 Sonografische Diagnostik .....	53
4.3 cfDNA und NIPT .....	57
4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit .....	59
Literatur .....	60

## Abkürzungen und deren Erklärung alphabetisch

AFP	Alpha-Fetoprotein
BMI	Body Mass Index
cfDNA	zellfreie DNA
ddNTPs	Didesoxyribonukleosid-Triphosphate
fb-HCG	freies beta humanes Choriongonadotropin
FF	fetale Fraktion
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GDM	Gestational Diabetes Mellitus, Schwangerschaftsdiabetes
IVF	In-vitro-Fertilisation
MeSH	Medical Subject Headings
NGS	Next Generation Sequencing
NIPT	noninvasive-prenatal testing
OR	Odds Ratio
p.m.	post menstruationem
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PCR	Polymerase Chain Reaction
QF-PCR	Quantitative Fluoreszenz PCR
SOLiD	Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection
uE3	unkonjugiertes Östriol
WHO	World Health Organization

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Relatives Trisomie-21-Risiko nach Alter .....	16
Abbildung 2: PICO-Fragen, Visualisierung als Mengendiagramm .....	21
Abbildung 3: Flussdiagramm Suchprozess .....	26

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: BMI-Kennzahlen für Österreich .....	4
Tabelle 2: Multiples of the Median der gebräuchlichsten Biomarker für die Trisomien 21,18 und 13.....	14
Tabelle 3: Leistungskennzahlen Nicht invasive pränatale Test.....	19

# 1 Einleitung

Sowohl Übergewicht als auch Adipositas werden von der World Health Organization (WHO) als globale Epidemien eingestuft. Es handelt sich dabei um unterschiedlich schwere Ausprägungen derselben Krankheitsentität, die gängig anhand des Body-Mass-Indexes (BMI) klassifiziert wird. Als übergewichtig gilt, wer einen BMI größer oder gleich 25 aufweist; adipös ist, wer einen BMI größer oder gleich 30 besitzt. Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt weltweit sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen zu und ihre Ausbreitung wird von der WHO insgesamt als alarmierend bewertet. (1)

Im Jahr 2019 galten österreichweit rund 3,8 Millionen Menschen ab 15 Jahren als übergewichtig oder adipös. Obwohl Männer in Österreich häufiger betroffen sind, lässt sich auch für Frauen ein steigender Trend ablesen. Tabelle 1 gibt eine nach Geschlechtern getrennte Aufschlüsselung der Anzahl an Personen in der jeweiligen BMI-definierten Gewichtsklasse wieder. Waren 2006 und 2007 noch 13 % der Frauen adipös, waren es 2019 bereits 15 %. Diese Entwicklung betrifft zunehmend Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Im Jahr 2019 war bereits jede vierte Frau in der Altersgruppe von 15 bis 29 Jahren entweder übergewichtig oder adipös. (2)

Tabelle 1: BMI-Kennzahlen für Österreich

<b>Frauen</b>				
Jahr	Anzahl Personen ≥15 Jahre in 1000	Normalgewicht in %	Übergewicht in %	Adipositas in %
2019	3.793,9	53,8	27,4	15,0
2014	3.716,6	56,7	25,8	13,1
2006/2007	3.592,9	54,5	28,9	13,0

<b>Männer</b>				
Jahr	Anzahl Personen ≥15 Jahre in 1000	Normalgewicht in %	Übergewicht in %	Adipositas in %
2019	3.623,9	39,2	41,4	17,9
2014	3.518,9	43,6	39,5	15,7
2006/2007	3.357,3	42,8	43,4	12,4

Quelle: adaptiert, Statistik Austria 2020 (2)

Ziel dieser Arbeit ist es, die sich daraus ergebenden Herausforderungen für die moderne nicht direktive humangenetische Disziplin sichtbar zu machen und Grenzen sowie Limitationen im Bereich der nicht invasiven pränataldiagnostischen Methoden aufzuzeigen. Einleitend werden die Bedeutung des Übergewichts für die Fertilität, den Schwangerschaftsverlauf und seine Pathologien erörtert sowie pränataldiagnostische Methoden betrachtet, um der Forschungsfrage nachzugehen, ob sich ausreichend evidenzbasierte Belege dafür finden, übergewichtigen Schwangeren vermehrt zu invasiven diagnostischen Verfahren zu raten. Der Autor beschäftigt sich methodisch mit den von der Medizinischen Universität Graz für Studierende zur Verfügung gestellten digitalen Bibliotheken. Im Ergebnisteil soll der Umfang der Forschungsliteratur systematisch erhoben werden, um abschätzen zu können, wo sich Lücken im vorhandenen Wissen befinden, die in einem abschließenden Diskussionsteil beurteilt und erörtert werden.

## **1.1 Adipositas, Übergewicht und Fertilität**

Dass Adipositas und Übergewicht in einem engen Zusammenhang mit Fertilität und Reproduktion stehen, lässt sich sowohl für spontane Schwangerschaften als auch für assistierte reproduktionsmedizinische Eingriffe zeigen. Adipositas ist ein Risikofaktor für die Entwicklung anovulatorischer Zyklen, trägt zu Menstruationsstörungen, Fehlgeburten sowie Diabetes mellitus bei und ist darüber hinaus mit niedrigeren Schwangerschaftsraten bei Frauen mit spontanem Eisprung assoziiert. (3–5)

In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen zu den Auswirkungen der Adipositas auf In-vitro-Fertilisationsbehandlungen (IVF). Ein hoher BMI ist mit geringeren Erfolgswahrscheinlichkeiten der assistierten reproduktiven Behandlung in Zusammenhang zu bringen. (6, 7)

Umgekehrt führt eine Gewichtsreduktion zu besseren Behandlungsergebnissen und höheren Schwangerschaftsraten. (8, 9)

Weil darüber hinaus auch für Konfundierungsvariablen wie *vermehrte körperliche Aktivität vor dem assistierten reproduktionsmedizinischen Eingriff* ein positiver

Einfluss auf die Reproduktionsleistung gezeigt werden konnte (10), sollten adipöse Frauen mit Kinderwunsch stets zu einer präkonzeptionellen Lebensstilintervention mit vermehrter Bewegung und Gewichtsabnahme motiviert werden. (11)

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorhandenen Literatur sagen, dass Adipositas und Übergewicht über verschiedene Mechanismen bei Frauen zu subfertilen bis infertilen Zuständen führen und auch die Ergebnisse der IVF-Behandlungen negativ beeinflussen.

## **1.2 Adipositas, Übergewicht und Schwangerschaft**

Adipositas und Übergewicht sind, wie bereits gezeigt werden konnte, nicht nur ernst zu nehmende Probleme, die einen Kinderwunsch erschweren und die Fertilität beeinflussen, sondern wirken sich auch negativ auf die Gesundheit der Mutter und der Kinder während der Schwangerschaft aus.

### **1.2.1 Mütterliche Gesundheit**

Adipöse und übergewichtige Frauen haben im Vergleich zu Frauen mit einem empfohlenen BMI ein höheres Risiko, einen Schwangerschaftsdiabetes (Gestational Diabetes mellitus, GDM) zu entwickeln. (12)

Die potenziellen Folgen eines GDM sind unter anderem die Polyurie mit vermehrten Harnwegsinfekten, eine Verschlechterung vorbestehender Retinopathien und das ketoazidotische Koma. Außerdem begünstigt der Schwangerschaftsdiabetes die Entwicklung einer Präeklampsie sowie einer Eklampsie. (13)

Duckitt und Harrington konnten außerdem zeigen, dass adipöse und übergewichtige Frauen im Vergleich zu Frauen mit einem empfohlenen BMI zusätzlich ein um 50 % erhöhtes Risiko tragen, eine Präeklampsie zu entwickeln. Lag der BMI bei über 35, konnte eine Verdopplung beobachtet werden. (14) Darüber hinaus treten bei adipösen Frauen venöse Thromboembolien und Wundinfektionen signifikant häufiger auf. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an Schnittentbindungen und anästhesiologischen Komplikationen steigt, was

deshalb von Bedeutung ist, da Adipositas und Übergewicht zusätzlich Risikofaktoren für das Vorliegen eines schwierigen Atemweges sind. (15)

### **1.2.2 Kindliche Gesundheit**

Auch auf fetaler Seite sind die Auswirkungen des mütterlichen GDM erheblich. Ein reflektorischer kindlicher Hyperinsulinismus kann zur Makrosomie und in weiterer Folge zur Schulterdystokie während des Geburtsvorgangs führen. Die Polyurie wiederum gefährdet durch die Ausbildung eines Polyhydramnions die kindliche Lagestabilität. Außerdem kann eine Fetopathia diabetica, als Resultat eines nicht suffizient behandelten GDM, prinzipiell jedes kindliche Organ betreffen und zu schweren Fehlbildungen führen. (13)

Unabhängig von den pathophysiologischen Auswirkungen des GDM konnte von Stothard et al. in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass ein erhöhter mütterlicher BMI vor oder während der frühen Phasen der Schwangerschaft das Risiko für kongenitale kindliche Anomalien erhöht. Neuralrohrdefekte, Spinae bifidae, kardiovaskuläre Anomalien, Septumfehlbildungen, Lippenkieferraumenspalten, anorektale Atresien, Hydrozephalien und Anomalien der Gliedmaßen traten signifikant häufiger bei Neugeborenen von adipösen Schwangeren auf. (16)

Die Erkenntnisse decken sich mit den Untersuchungen von Blanco et al. sowie Cai et al. Mütterliches Übergewicht konnte deutlich mit dem Auftreten orofazialer Spaltbildungen und angeborener Herzfehler, im Besonderen mit der Fallot-Tetralogie und dem hypoplastischen Linksherzsyndrom, in Verbindung gebracht werden. (17, 18)

## **1.3 Humangenetische Methoden**

Wie gezeigt, finden sich zahlreiche Belege dafür, dass Adipositas und Übergewicht in der Reproduktionsmedizin sowie der Gynäkologie und Geburtshilfe als negative Einflussfaktoren auftreten. Damit verbunden lässt sich auch eine Auswirkung auf die humangenetische Disziplin vermuten. Einleitend kann festgehalten werden, dass kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von chromosomalen Aberrationen im mikroskopischen oder submikroskopischen

Bereich und Adipositas besteht. Auch Einzelgenerkrankungen sind nicht durch einen erhöhten BMI beeinflussbar. (11)

Bedeutend scheint die Frage, ob dies auch auf die Diagnosemethoden der modernen Humangenetik übertragbar ist. Im Jahr 2023 besteht eine Vielzahl an Techniken und Methoden, die dazu geeignet sind, genetische Leiden zu detektieren. Neben sonografischen und biochemischen Untersuchungen, bei denen es um charakteristische Biomarker geht, existieren auch molekularbiologische diagnostische Methoden. Hierzu zählen traditionelle zytogenetische Chromosomenanalysen aus Amniozentesen oder Chorionzottenbiopsien sowie Polymerase-Chain-Reaction(PCR)- und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung(FISH)-Protokolle und neuere Sequenzierungsverfahren wie das Massive Parallel Sequencing. (19)

### **1.3.1 Chromosomenanalyse**

Prinzipiell kann in jeder teilungsfähigen Zelle durch Zugabe von Mitogenen wie Phytohämagglutinin mitotische Aktivität stimuliert werden. Nach einer vorab festgelegten Inkubationszeit können die kondensierten Chromosomen durch Colchicinzugabe, einem Spindelgift, im Metaphasestadium arretiert werden. Nach der Fixation mit Essigsäure und Methanol ist es möglich, die Chromosomen auf einen Objektträger aufzubringen, anzufärben und zu untersuchen. Feinstrukturen werden regelhaft in 1000-facher Vergrößerung beurteilt. Zur Erstellung eines Karyogramms werden Fotografien angefertigt oder computergestützte Verfahren angewandt. Anfärbbare Helligkeitsunterschiede der Chromosomenbänder geben Aufschluss über strukturelle Chromosomenumbauten. Die Auflösung dieser Analysen im Bereich einiger Megabasen ist gering. Sie eignen sich zum Aneuploidienachweis, nicht aber zur Diagnose von Einzelgenerkrankungen. (20)

### **1.3.2 Polymerasekettenreaktion und DNA-Sequenzierung**

Durch die Entwicklung des PCR-Verfahrens wurde es möglich, spezifische DNA-Abschnitte in großer Zahl zu vervielfachen und diese weiteren diagnostischen

Methoden zur Verfügung zu stellen. Die DNA wird in der Regel aus Blut oder, im Falle einer Schwangerschaft, auch aus Chorionzotengewebe oder Amnionflüssigkeit gewonnen. Mithilfe von PCR-Primern, die spezifisch an Zielsequenzen des komplementären DNA-Strangs hybridisiert werden, thermostabiler DNA-Polymerase und den vier DNA-spezifischen Nukleotiden kann genetische Information innerhalb einiger Stunden und bei mehrmaligen Erhitzungszyklen durch das PCR-Gerät millionenfach vervielfältigt werden. (20)

Die quantitative fluoreszierende PCR (QF-PCR), bei der das Genom durch die gezielte Amplifikation von Short Tandem-Repeats (STR) untersucht wird, eignet sich zum Nachweis numerischer Chromosomenaberrationen. Bei den STR handelt es sich um meist nicht kodierende, kurze und sich wiederholende Nukleotidabfolgen. Der Nachweis ist möglich, da sich STR mit großer Wahrscheinlichkeit sowohl interindividuell als auch zwischen den beiden oder mehreren homologen Chromosomen eines Individuums unterscheiden. (19)

Die Entdeckungsrate der QF-PCR für Aneuploidien der Chromosomen 13, 18, 21 sowie X und Y liegt bei 98,6 %. (21)

Zur Bestimmung der genauen Abfolge der DNA-Basen des zu untersuchenden und amplifizierten Strangs kommen verschiedene Sequenzierungsverfahren infrage. Eine der ältesten Methode, die Kettenabbruchsynthese nach Sanger, bedient sich im Kern der oben beschriebenen PCR, mit dem Unterschied, dass zusätzlich eine geringe Menge fluoreszenzmarkierter Didesoxyribonukleotide (ddNTPs) beigegeben wird. Kommt es während der DNA-Synthese zum Einbau eines ddNTPs, bricht die Kette an dieser Stelle durch die fehlende OH-Gruppe am 3'-Ende ab. Es entsteht ein Gemisch, in dem die PCR statistisch an jeder einzelnen Basenstelle zum Erliegen gekommen ist. In einer anschließenden Gelelektrophorese werden die DNA-Stränge nach Größe aufgetrennt. Mittels Laser kann die Farbreihe bestimmt werden, die direkte Rückschlüsse auf die Basenabfolge zulässt. (20)

Neuere Sequenzierungsverfahren, die auch unter dem Begriff *Next Generation Sequencing* (NGS) oder *Massive Parallel Sequencing* zusammengefasst werden, sind nicht – wie die Kettenabbruchsynthese – auf kapillarbasierte Sequenzierungsautomaten oder Gelelektrophoresen angewiesen. Bei der Pyrosequenzierung werden mit Primern versehene DNA-Einzelstrangfragmente

auf Adaptersequenzen von Agarosebeads ligiert. Mittels PCR wird jeweils ein DNA-Einzelstrangfragment auf einem Bead zur Vervielfältigung gebracht. Anschließend werden die Beads in einzelnen sogenannten Wells auf Picotiterplatten platziert und abwechselnd mit den vier Nukleotiden sowie der DNA-Polymerase umspült. Wird im ersten Zyklus beispielsweise Cytosin verwendet, das an das komplementäre Guanin des DNA-Fragments am Agarosebead bindet, wird Pyrophosphat frei, das bei Spaltung durch Luziferase zu einer messbaren Lichtemission führt, wodurch Rückschlüsse auf die Basenabfolge gezogen werden können. (20)

Beim Sequencing-by-Synthesis-Verfahren werden keine Beads verwendet. Es kommt hingegen durch Anlage von Adaptersequenzen an beide Enden des DNA-Einzelstrangfragments zur Brückenbildung zwischen den Flow-Cells. Die anschließend auf diesen Brücken stattfindende PCR führt zur Ausbildung von DNA-Einzelstrangfragmentclustern, die mit DNA-Polymerase und allen vier fluoreszenzmarkierten Nukleotiden gleichzeitig umspült werden. Das Farbsignal wird detektiert und damit kann für jeden Cluster – in mehreren Waschzyklen und durch erneute Gabe von Fluoreszenzmarkern – eine eindeutige Farbreihe und damit Basenabfolge bestimmt werden. Es existieren darüber hinaus weitere Verfahren wie Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection (SOLiD), bei denen anstatt einzelner Nukleotide Oktamere hybridisiert werden und Farben für mehrere Basen kodieren. Jede dieser NGS-Methoden hat ihre Vor- und Nachteile. Allen gemein ist, dass ihre Effizienz um mehrere Zehnerpotenzen größer ist als die der Kettenabbruchsynthese. Die genetische Sequenzierung eignet sich darüber hinaus zur Detektion von Monogenerkrankungen und Einzelnukleotidpolymorphismen. (20)

### **1.3.3 Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung**

Bei FISH handelt es sich um eine Methode, bei der rekombinant hergestellte DNA-Einzelstrangfragmente (FISH-Sonde), nach Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen, direkt zum Nachweis durch Hybridisierung an ihre komplementären Stränge verwendet werden. Regelmäßig werden FISH-Sonden in der Diagnosestellung von Aneuploidien der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y sowie zur Detektion von Mikrodeletionen, etwa am langen Arm des Chromosoms

22, dem Di-George-Syndrom, verwendet. Die FISH ist weniger zeitaufwendig und erfordert niedrigeren personellen Aufwand als konventionelle zytogenetische Verfahren. Sie wird heute als FISH-Schnelltest nach Amniozentese mit einem Ergebnis innerhalb von 24 Stunden angeboten. Als Weiterentwicklung gelten Multicolor-FISH-Verfahren (M-FISH) und die spektralen Karyotypisierungen (SKY), mit denen es möglich ist, verschieden markierte DNA-Sonden gleichzeitig zu verwenden und ihre Hybridisierung zu analysieren. (19)

#### **1.3.4 Amniozentese**

Unter Amniozentese versteht man die ultraschallgezielte transabdominale Punktion des Amnions zur Gewinnung von Fruchtwasser. Der Eingriff wird ab der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (p. m.) in Lokalanästhesie durchgeführt. Bei diamnioten Mehrlingsschwangerschaften werden zur eindeutigen Unterscheidbarkeit der Fruchthöhlen Farbstoffe injiziert. In der Amnionflüssigkeit finden sich sowohl epidermale als auch gastrointestinale Zellen sowie Zellen aus den ableitenden kindlichen Harnwegen. Nach der In-vitro-Kultivierung kann das auf diesem Wege gewonnene genetische Material diagnostischen Methoden zur Verfügung gestellt werden. Die Amniozentese eignet sich in Verbindung mit den oben beschriebenen Verfahren zum Nachweis von Chromosomenaberrationen, Chromosomenstrukturveränderungen, Einzelgenerkrankungen und Einzelnukleotidpolymorphismen. Außerdem kann der direkte Erregernachweis bei Infektionen wie Toxoplasmose oder Zytomegalie aus dem Fruchtwasser erfolgen. (13)

Zusätzlich können im Fruchtwasser Biomarker bestimmt werden. Es können das Alpha-Fetoprotein (AFP), das in Verbindung mit der Acetylcholinesterase auf Neuralrohr- und Bauchwanddefekte hinweist, sowie die Phospholipidkonzentration, als Marker für die kindliche Lungenreife, gemessen werden. Durch die Verwendung eines Spektralphotometers und die spezifische Abweichung der Extinktionskurve bei 450 nm Wellenlänge kann auf die Konzentration von Bilirubinfarbstoffen im Fruchtwasser und damit indirekt auf eine intrauterine Hämolyse geschlossen werden. Das Abortrisiko durch

Amnionpunktion wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Es bewegt sich zwischen 0,3 und 1 %. (22)

### **1.3.5 Chorionzottenbiopsie**

Als Alternative zur Amniozentese hat sich die Entnahme von placentarem Zottengewebe etabliert. Bei dieser Methode wird ebenfalls ultraschallgezielt transabdominell oder mithilfe eines transvaginal eingeführten Katheters Plazentagewebe aspiriert. Die Chorionzottenbiopsie gelingt je nach Quelle bereits in der 9. SSW p. m. bzw. in der 11. SSW p. m., jedenfalls aber bis zu etwa 5 Wochen vor der Amniozentese. Prinzipiell eignet sich das gewonnene genetische Material für die gleichen diagnostischen Methoden wie nach Amniozentese. Auch das Abortrisiko befindet sich in einem vergleichbaren Bereich. Ein großer Vorteil ist, dass durch die schnellere Befundvorlage der Chorionzottenbiopsie eine durch die Schwangere gewünschte Interruptio früher als durch Amniozentese erfolgen kann. Allerdings finden sich im Plazentagewebe oft chromosomale Mosaik, die zu diagnostischen Unklarheiten führen. Die Durchführung sowie die Analyse der Präparate erfordern viel Erfahrung und werden deshalb oft nur in spezialisierten Zentren angeboten. (19, 22)

### **1.3.6 Fetalblutentnahme**

Die fetale Blutabnahme gelingt ultraschallgezielt transabdominal durch Punktion der Vena umbilicalis als Chordozentese sowie des fetalen Herzens als Kardiozentese. Aus dieser Methode erstellte Karyogramme sind zuverlässiger als aus Chorionzottenbiopsien. Außerdem ist es möglich, fetale Antikörpertiter bei Schwangerschaftsinfektionen zu bestimmen und fetale Anämien zu diagnostizieren sowie andere hämatologische Untersuchungen, etwa Thrombopeniediagnostik, anzustellen. Weitere Vorteile sind die direkte Analyse der kindlichen Blutgaswerte sowie die Möglichkeit zur Verabreichung von Medikamenten in den kindlichen Kreislauf. Das Komplikationsrisiko wird mit 2 bis 5 % höher angegeben als bei Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. (13)

### 1.3.7 Amnioskopie und Fetoskopie

Sowohl die Amnioskopie als auch die Fetoskopie sind heute nur noch selten durchgeführte Untersuchungen. Bei der Amnioskopie handelt es sich um eine transvaginale Spiegelung des Fruchtwassers mit hohen Raten an falsch positiven sowie falsch negativen Resultaten. Sie ist daher von geringer Aussagekraft. Sie ist modernen sonografischen Methoden deutlich unterlegen. (13)

Die Fetoskopie ist die Betrachtung des Fetus durch ein in die Amnionhöhle transabdominal eingeführtes Fetoskop, vergleichbar einer Amniozentese. Durch diese können Fehlbildungen und Hauterkrankungen direkt eingesehen und diagnostiziert werden. (22)

Die Fetoskopie ist mit einem hohen Abortrisiko von 4 bis 6 % behaftet. (13)

### 1.3.8 Biochemische Diagnostik, Triple-Test und Quadruple-Test

Alpha-Fetoprotein wird in der fetalen Leber hergestellt und physiologisch in kleinen Mengen renal ausgeschieden. Die AFP-Konzentration im Amnion kann bei Dysraphien, Neuralrohrdefekten und ventralen Spaltbildungen erhöht sein, was in Verbindung mit der Bestimmung der Acetylcholinesterasekonzentration zur hochsensitiven Diagnostik dieser Fehlbildungen herangezogen wird. (13)

Aus dem Fruchtwasser gelangt das AFP regelhaft über die Plazenta in den mütterlichen Kreislauf und ist damit auch im mütterlichen Serum nachweisbar. Seit Wald et al. 1984 zeigen konnten, dass der mediane mütterliche AFP-Serumspiegel in der 14. bis 20. SSW bei an Trisomie 21 leidenden Föten statistisch signifikant beim 0,72-Fachen des medianen Serumspiegels von Müttern mit euploiden Föten liegt, wurden etliche Biomarker in der pränatalen Schwangerschaftsdiagnostik identifiziert, die in gemeinsamen Modellen die Güte der Vorhersagekraft stetig erhöht haben. (23)

Da Biomarkerkonzentrationen vom Gestationsalter abhängig sind, werden sie heute standardmäßig als Vielfaches des Medianwertes – *Multiples of the Median* (MOM) – angegeben. Tabelle 2 listet die MOM der gebräuchlichsten Biomarker für die Trisomien 21, 18 und 13 auf. Ein MOM von 2 bedeutet eine Abweichung vom

Medianwert um das Doppelte, ein MOM von 0,2 sagt aus, dass die Biomarkerkonzentration nur ein Fünftel des Medianwertes beträgt. Im sogenannten Triple-Test werden die mütterlichen Serumkonzentrationen von AFP, Beta-humanem Choriongonadotropin (beta-hCG) und unkonjugiertem Östriol (uE3) zusammengefasst. (13)

Aus Tabelle 2 lässt sich entnehmen, dass für Trisomie 21 durchschnittlich eine Verdopplung des fbHCG bei gleichzeitigem Absinken von AFP und uE3 um ein Viertel zu erwarten ist. Für die Trisomien 18 und 13 gilt dies analog, auch wenn beispielsweise im Fall der Trisomie 13 und für den Biomarker uE3 kein Referenzwert bekannt ist.

Tabelle 2: Multiples of the Median der gebräuchlichsten Biomarker für die Trisomien 21,18 und 13

Aneuploidie	beta-hCG 1. Trimester	PAPP-A 1. Trimester	AFP 2. Trimester	uE3	Inhibin A
Trisomie 21	2	0,5	0,74	0,75	1,79
Trisomie 18	0,2	0,2	0,64	0,43	>1
Trisomie 13	0,3	0,4	<1	?	>1

Quelle: adaptiert nach Zimmermann 2016, S. 135 (19)

Der Triple-Test ist eine Screeninguntersuchung, die um die 16. SSW durchgeführt wird und zusammen mit dem mütterlichen Alter eine Risikoeinschätzung für Chromosomenaberrationen ermöglicht. Als Quadruple-Test bezeichnet man die Hinzunahme des Inhibin A in die zu bestimmenden Biomarker. Da damit nur etwa 60 % aller Trisomien zuverlässig erkannt werden können – aber vor allem wegen der großen Zahl an falsch positiven Testergebnissen – ist der Triple-Test als Screeninginstrument umstritten. (22)

### 1.3.9 Sonografische Diagnostik und Ersttrimestertestung

Der Ultraschall gilt als eines der bedeutendsten diagnostischen Instrumente der modernen Medizin. Schwangere profitieren von diesem in besonderem Maße, da sich seine Anwendungsmöglichkeiten neben der gynäkologisch-geburtshilflichen Beurteilung von Gestationsalter, Implantationsort und Vitalität des Embryos oder

Fetus auch auf humangenetische Fragen erstrecken. Chromosomenaberrationen können sonografisch auffällig werden, wobei jede Aneuploidie mit einer Vielzahl an verschiedenen Befunden einhergehen kann. Beschrieben sind Veränderungen der Kopfform, des Gehirns, des Herzens, des Thorax und des Zwerchfells, der Bauchwand, der Nierenanlagen, des Verdauungstrakts, der Extremitäten und, am besten dokumentiert, des Nackens. Bei Föten mit Trisomie 21,18 oder 13 und bei solchen mit Turner- oder Klinefelter-Syndrom erscheint die echofreie Strecke zwischen Nackenhaut und Rückenweichteilen im Vergleich zu euploiden Föten verbreitert. (19)

Die Definition einer normalen oder abnormalen Nackentransparenzmessung ist allerdings eine Herausforderung, da keine klaren Testtrennwerte beschrieben sind. Die Nackentransparenz ist Veränderungen aufgrund des Gestationsalters unterworfen und sollte deshalb nur mit Perzentilangaben oder Nackentransparenz-MOM verglichen werden. (24)

Die Nackentransparenzmessung verringert in Kombination mit dem Triple-Test die Falschpositivrate des Aneuploidiescreenings auf unter 5 %. (25)

Einer der bedeutendsten und am längsten bekannten Risikofaktoren für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 ist das mütterliche Alter. Abbildung 1 zeigt das relative Trisomie-21-Risiko in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Während Personen im Alter von 15 Jahren ein Risiko von 1 zu 1500 besitzen, steigt dieses exponentiell an, beträgt im Alter von 35 Jahren bereits 1 zu 340 und bei 45-Jährigen 1 zu 25 oder 4 von 100 Kindern.

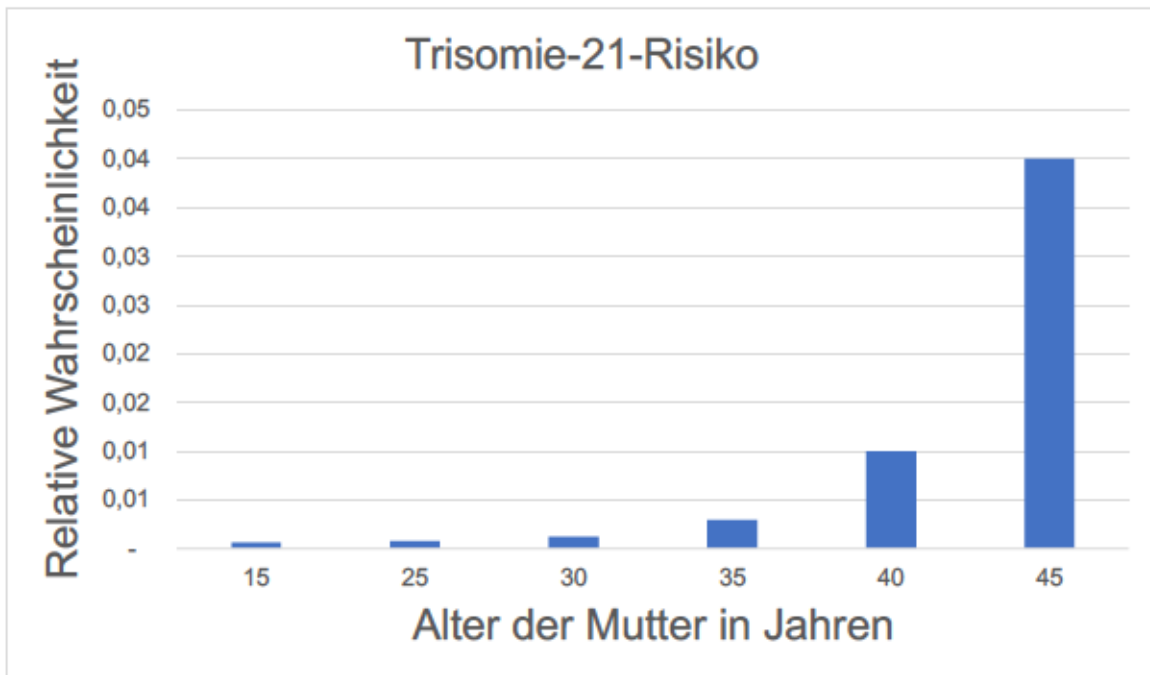


Abbildung 1: Relatives Trisomie-21-Risiko nach Alter

Quelle: Bray 1998 (26)

Aufgrund dieses eindeutigen Zusammenhangs wurden in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts vielfach auf Willkür beruhende Altersgrenzwerte gezogen. Im deutschsprachigen Raum hat sich historisch das 35. Lebensjahr etabliert. Würde man aktuell alle Schwangeren über 35, das sind knapp 30 %, einer invasiven Diagnostik unterziehen, könnten etwa 50 % aller Kinder mit Trisomie 21 entdeckt werden. Aufgrund der niedrigen Sensitivität und des Umstands, dass einzelne Schwangerschaften nicht der willkürlichen Einflussnahme der Gesundheitspolitik unterliegen sollten, wurde von dieser Methode abgegangen. Eine 35-jährige Schwangere würde, bei einem individuell möglicherweise tragbaren Risiko von 1 zu 340, als Hochrisikoschwangerschaft eingestuft. Dazu kommt, dass Risikowahrnehmungen interpersonell stark variieren. Ältere Frauen würden dazu gedrängt, ihre mehrheitlich gesunden Kinder einem diagnostischen Risiko auszusetzen, das größer als das Trisomierisiko sein kann. (19)

Saltvedt et al. konnten in einer großangelegten prospektiven Studie zeigen, dass sich die Zahl der Lebendgeburten mit Trisomie 21 durch die Nackentransparenzmethode im Vergleich zum Altersscreening nicht verändert. Das wird vor allem auf die frühzeitige Entdeckung von Föten und konsekutiven Interruptiones von Schwangerschaften zurückgeführt, die natürlich in einem Abort

geendet hätten. (27)

Die geschätzte intrauterine Letalitätswahrscheinlichkeit zwischen der 10. SSW und der Geburt liegt bei Triploidien bei über 99 %, bei Trisomie 18 und 13 sowie bei Monosomie X bei 75 bis 85 % und bei Trisomie 21 bei 47 %. (28)

Der Hauptvorteil der Nackentransparenzmessung ist allerdings die Verringerung der invasiven diagnostischen Eingriffe im Vergleich zum Altersscreening um etwa 25 %. (19)

Ähnlich des Triple-Tests hat sich, unter Einbeziehung des mütterlichen Alters und der beiden Biomarker Pregnancy-associated Plasma-Protein A (PAPP-A) und  $\beta$ -hCG, aus der Nackentransparenzmessung ein kombiniertes

Risikoevaluationsverfahren entwickelt, das als Ersttrimester- oder Combined Test bekannt ist. Durch diese Methode können 85 bis 95 % aller an Trisomie 21 leidenden Kinder – bei einer Falschpositivrate von 5 % – entdeckt werden. Durch die gemeinsame Anwendung des Combined und des Quadruple-Tests werden Trisomie-21-Entdeckungsraten von bis zu 94 % erzielt. Vergleichbare Kennzahlen werden auch für andere häufige Aneuploidien, wie die Trisomien 13 und 18 sowie das Turner- und das Klinefelter-Syndrom, berichtet. (29)

Für Zwillingsschwangerschaften konnte durch Doyle et al. in einer retrospektiven Studie englischer und walisischer Geburtenregister eindeutig gezeigt werden, dass Trisomie 21 häufiger bei Lebendgeburten von Einzelkindern vorkommt. (30)

### **1.3.10 Fetale Zellen im mütterlichen Blut**

Eine Möglichkeit zur nicht invasiven Gewinnung fetalen genetischen Materials ist die Isolierung fetaler Zellen aus dem mütterlichen Blut. Unter Verwendung spezifischer Antikörper oder mittels Sojabohnen-Agglutinin-Galactose-spezifischem Lectin können fetale Erythroblastenzellen angereichert und danach mittels PCR oder FISH-Verfahren untersucht werden. (19)

Bianchi et al. fanden heraus, dass die Entdeckungsrate mindestens einer aneuploiden Zelle bei Aneuploidie durch diese Anreicherungsverfahren bei etwa 74 % liegt. Sie sind mit einer geschätzten Falschpositivrate von bis zu 4,1 % behaftet und somit ist ihre Sensitivität als Aneuploidietest vergleichbar mit der eines Einzelbiomarkerserumtests. (31) In der versorgungsorientierten Diagnostik

des humangenetischen Alltags spielen diese Methoden deshalb eine untergeordnete Rolle und werden hauptsächlich in der Forschung oder für akademische Zwecke herangezogen.

### **1.3.11 Nicht invasive pränatale Tests und zellfreie DNA**

Nicht invasive pränatale Tests (NIPT), auch als zellfreie DNA-Tests (cfDNA-Tests) bekannt, ermöglichen eine zuverlässige Bewertung des Risikos für häufige fetale Chromosomenanomalien. Die Tests basieren auf der Tatsache, dass genetisches Material der Mutter und des Fötus im mütterlichen Blut vorhanden ist. (32)

Es finden sich hohe mittlere fetale DNA-Konzentrationen von bis zu einem Zehntel der totalen DNA im mütterlichen Serum. (19)

Dieses fetale genetische Material stammt größtenteils aus der Plazenta und kann nach einer Blutabnahme mittels NGS-Techniken untersucht werden. Durch die Messung der Konzentration und der Verteilung der cfDNA kann eine Risikoabschätzung durchgeführt werden, um festzustellen, ob das ungeborene Kind von einer Chromosomenaberration betroffen sein könnte. (32)

Für die Trisomie 21 kann beispielsweise gezeigt werden, dass sich der Anteil der fragmentären DNA des Chromosoms 21 im mütterlichen Serum im Vergleich zu Schwangeren mit euploiden Föten im Mittel von 1,25 % auf 1,32 % erhöht. (19)

Je nach Test kann diese Screeningmethode bereits ab SSW 9 + 1 durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der NIPT, vor allem als Screeninginstrument für Trisomie 21, ergibt sich eine höhere diagnostische Aussagekraft als bei Ersttrimesterscreening, Combined Test und Quadruple-Test. (32)

(32)

Tabelle 3 gibt die Leistungskennzahlen der NIPT für die häufigsten

Chromosomenaberrationen wieder. Für die Trisomien 21, 18 und 13 sowie die Monosomie X ergeben sich metaanalytisch zusammengefasste

Entdeckungszahlen jenseits der 90 % bei einer Falschpositivrate zwischen 0,09 und 0,23 %. Am besten schneiden NIPT bei der Erkennung von Trisomie 21 ab. (33)

(33)

Tabelle 3: Leistungskennzahlen Nicht invasive pränatale Test

<b>Aneuploidie</b>	<b>Entdeckungsrate in %</b>	<b>Falschpositivrate in %</b>
<b>Trisomie 21</b>	<b>99,2</b>	<b>0,09</b>
<b>Trisomie 18</b>	<b>96,3</b>	<b>0,13</b>
<b>Trisomie 13</b>	<b>91,0</b>	<b>0,13</b>
<b>Monosomie X</b>	<b>90,3</b>	<b>0,23</b>

Quelle: Gil 2015 (33)

Ungeachtet der guten Leistungskennzahlen sollten NIPT-Screeninguntersuchungen mit einem auffälligen Testergebnis immer durch eine invasive Methode wie die Amniozentese oder die Chorionzottenbiopsie abgesichert werden, bevor klinische Konsequenzen gezogen werden können. (32)

#### **1.4 Adipositas und nicht invasive Pränataldiagnostik**

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Adipositas und Übergewicht Einflussfaktoren in großen Bereichen der Reproduktion sind und die gängigsten humangenetischen Methoden der Pränataldiagnostik vorgestellt, erläutert und diskutiert wurden, ist nun die Diskussion des Zusammenhangs zwischen Adipositas, Übergewicht und nicht invasiver Pränataldiagnostik der Hauptgegenstand dieser Arbeit. Es gilt herauszufinden, inwieweit Adipositas und Übergewicht die diagnostische Güte der nicht invasiven pränataldiagnostischen Tests beeinflussen, um abschätzen zu können, ob Letztere dazu geeignet sind, bei adipösen und übergewichtigen Schwangeren valide und belastbare Ergebnisse zu liefern.

Der Begriff der *nicht invasiven Pränataldiagnostik* ist nicht nur deshalb irreführend, weil er oft mit *nicht invasiven pränatalen Tests* gleichgesetzt wird, sondern auch, weil solche Untersuchungen unter dieser Bezeichnung zusammengefasst werden, die einen minimalinvasiven Charakter aufweisen. Entscheidend sind für die vorliegende Arbeit nicht nur sonografische Methoden, die sensu stricto der Vorgabe *nicht invasiv* entsprechen, sondern auch biochemische Diagnostik oder solche, die mit einer Blutabnahme einer peripheren Vene der Mutter einhergeht. Eindeutig invasive Eingriffe, Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Fetalblutabnahme werden in dieser Arbeit nicht weiter diskutiert.

## 2 Methoden

Grundlage dieser Arbeit ist eine systematische Literaturrecherche, die im Mai 2023 durchgeführt wurde. Durchsucht wurden die Datenbanken Medline und PubMed der US-amerikanischen National Institutes of Health sowie die Cochrane Library für systematische Reviews in der evidenzbasierten Medizin. Die Suchstrategie erfolgte nach dem PICO-Schema gezielt zur Maximierung des Recalls und der Precision. Es wurde sowohl eine MeSh-gestützte Suche als auch eine Freitextsuche im nicht indexierten Bereich durchgeführt. Es wurden nur Arbeiten in englischer oder deutscher Sprache eingeschlossen. Nach einer ersten Relevanzbewertung anhand des Abstracts wurden die so gefilterten Studien einer Volltextlesung zugeführt. Die gefundenen Arbeiten wurden auf Basis vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien endgültig selektiert.

### 2.1 PICO-Schema und PICO-Fragen

Das PICO-Schema ist eine Methode der evidenzbasierten Medizin zur systematischen Formulierung strukturierter klinischer Fragestellungen, die die damit verknüpfte Suche nach wissenschaftlichen Studien erleichtert. Das Akronym PICO steht für folgende Elemente:

- **P: Population oder Patient:innengut**  
Welche Gruppe ist von Interesse, welche Merkmale weist das Patient:innengut auf? Dabei kann es sich beispielhaft um Menschen mit bestimmten Erkrankungen, einem bestimmten Alter oder einem bestimmten Geschlecht handeln.
- **I: Intervention**  
Welche Intervention oder Exposition soll untersucht werden? Hier stellt sich beispielsweise die Frage nach speziellen Therapieformen, Therapieprotokollen oder Medikamentengaben.

- **Comparison oder Kontrolle**  
Welche Vergleichsgruppe gibt es? Es kann sich um eine Placebogruppe oder um eine Gruppe mit alternativem Behandlungsprotokoll handeln.
- **Outcome**  
Welches Ergebnis oder welcher Endpunkt soll untersucht werden? Dieser Teil betrifft beispielsweise Überlebensraten, Symptomverbesserungen oder den Eintritt von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen. (34)

Die Anwendung des PICO-Schemas ermöglicht eine klare und präzise Formulierung einer Fragestellung zur gezielten, systematischen und umfassenden Suche nach relevanten Quellen sowie die anschließende objektive Beantwortung der gestellten Forschungsfrage. Im Sinne dieser Arbeit wurde die PICO-gezielte Suche wie folgt strukturiert.

P<sub>1</sub>: Schwanger

P<sub>2</sub>: Übergewichtig oder adipös

I: Anwendung eines nicht invasiven pränataldiagnostischen Verfahrens

C: Vergleich mit Schwangeren mit empfohlenem BMI

O: Effektivität des nicht invasiven diagnostischen Verfahrens

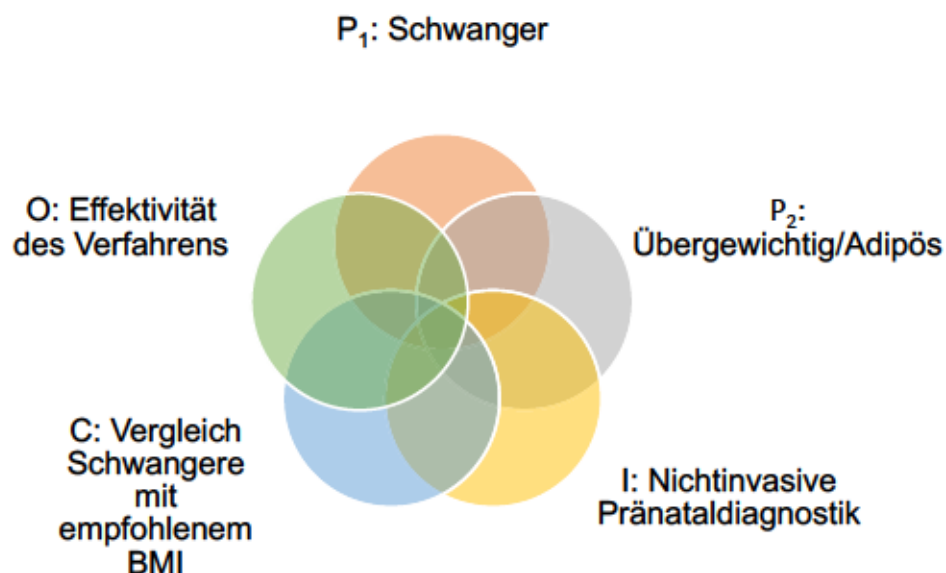


Abbildung 2: PICO-Fragen, Visualisierung als Mengendiagramm

## 2.2 Suchstrategie

### 2.2.1 MeSH-gestützte Suche

Medical Subject Headings (MeSH) ist ein von der US-amerikanischen National Library of Medicine entwickelter Thesaurus, der das kontrollierte Vokabular für die Indexierung und Verschlagwortung von Artikeln in der medizinischen Datenbank PubMed beinhaltet. Er umfasst Begriffe sowie deren Synonyme zu den relevantesten Konzepten der Medizin und der Gesundheitswissenschaften. Der Thesaurus ist hierarchisch aufgebaut, sodass komplexe Zusammenhänge und Beziehungen zwischen den verschiedenen Begriffen einfach dargestellt werden können. Er stellt sicher, dass Quellen aufgefunden werden, die alle relevanten Synonyme und Variationen des gesuchten Begriffs beinhalten. Die Verwendung von MeSH erhöht die Effektivität, Genauigkeit und Güte von Literaturrecherchen in der medizinischen Forschung. (35)

Anhand der definierten PICO-Fragen wurde folgende MeSH-gestützte Suche durchgeführt.

*("Pregnancy"[MeSH Terms] AND ("Overweight"[MeSH Terms] OR "Body Mass Index"[MeSH Terms]) AND ("ultrasonography, prenatal"[MeSH Terms] OR "Cell-Free System"[MeSH Terms] OR "Maternal Serum Screening Tests"[MeSH Terms] OR "Noninvasive Prenatal Testing"[MeSH Terms])) AND (english[Filter] OR german[Filter])*

### 2.2.2 Freitextsuche im nicht indexierten Bereich

Da manche Publikationen – im Besonderen neuere – nicht oder noch nicht verschlagwortet wurden, war es notwendig, auch eine Freitextsuche im nicht indexierten Bereich anzustellen. Dazu wurde in Anlehnung an die MeSH-gestützte Suche mit Variationen der durch die PICO-Fragen erarbeiteten MeSH-Entry-Terms gearbeitet. Diese wurden mit Boole'schen Operatoren verknüpft und der Syntax der Datenbank entsprechend mit Trunkierungsoperatoren versehen. Auf

Schreibvariationen oder verwandte Begriffe wurde ebenso Rücksicht genommen. Die vollständige Freitextsuche lautete wie folgt und lieferte 104 zusätzliche Treffer, von denen 2 Arbeiten in die Bewertung mitaufgenommen wurden:

*((("pregnan\*\*[Text Word] OR "gestatio\*\*[Text Word] OR "gravid\*\*[Text Word]) AND ("overweight"[Text Word] OR "obese"[Text Word] OR "obesity"[Text Word] OR "adipos\*\*"[Text Word] OR "BMI"[Text Word] OR "body mass\*\*"[Text Word]) AND ("serum screen"[Text Word] OR "triple test"[Text Word] OR "triple screen"[Text Word] OR "quadruple test"[Text Word] OR "quad screen"[Text Word] OR "cell-free"[Text Word] OR "ultrason\*\*"[Text Word] OR "ersttrimes\*\*"[Text Word] OR "combined test"[Text Word] OR "nuchal trans\*\*"[Text Word] OR "NIPT"[Text Word] OR "noninvasive screen"[Text Word] OR "prenatal cell free"[Text Word] OR "cfDNA"[Text Word] OR "liquid biops\*\*"[Text Word])) NOT "medline"[Filter]) AND (english[Filter] OR german[Filter])*

### **2.2.3 Suche in der Cochrane Library**

Auch die Cochrane Library unterstützt die strukturierte Suche mithilfe von MeSH. Anhand der bereits festgelegten PICO-Fragen wurden die MeSH-Entry-Terms definiert und die Datenbank wurde abgefragt. Die Suche lieferte 46 Einträge, alle aus dem Subdatenbankbereich Cochrane Central Register of Controlled Trials. Das vollständige Suchprotokoll wurde extrahiert. Die fett geschriebenen Zahlen geben die Gesamtzahl der Treffer für die jeweilige Suchanfrage an.

Cochrane

Search Name:

Date Run: 09/05/2023 21:49:43

Comment:

<i>ID</i>	<i>Search</i>	<i>Hits</i>
#1	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	<b>31028</b>
#2	MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	<b>24434</b>
#3	MeSH descriptor: [Maternal Serum Screening Tests] explode all trees	<b>4</b>
#4	MeSH descriptor: [Noninvasive Prenatal Testing] explode all trees	<b>4</b>
#5	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	<b>17489</b>
#6	MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees	<b>12379</b>
#7	MeSH descriptor: [Cell-Free System] explode all trees	<b>16</b>
#8	#2 OR #6	<b>31325</b>
#9	#3 OR #4 OR #5 OR #7	<b>17510</b>
#10	#1 AND #8 AND #9	<b>46</b>

#### **2.2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Auch das Definieren von klaren Ein- und Ausschlusskriterien folgt dem Ziel der Erhöhung der Güte der Literaturrecherche. Es sollen dadurch die Ergebnisse aussagekräftiger und objektiver werden. Dies trägt zur Validität und Reliabilität der Suche bei und hilft, den Fokus zielgerichtet auf die Forschungsfrage zu lenken. Durch einheitliche Kriterien kann sichergestellt werden, dass nur Studien einbezogen werden, die miteinander verglichen werden können. Auch eine Reduktion eines Auswahlbias soll damit erreicht werden. Verzerrungen aufgrund intransparenter Vorgehensweisen wird vorgebeugt und die Reproduzierbarkeit der Analyse gewährleistet.

### **Einschlusskriterien**

- Studien, in denen nicht invasive pränataldiagnostische Methoden untersucht werden
- Studien, in denen Schwangere mit empfohlenem BMI mit adipösen Schwangeren verglichen werden, wobei die Daten getrennt berichtet werden
- Studien, in denen humangenetisch relevante Risiken untersucht werden
- Studien, die eine Stichprobengröße aufweisen, die über eine anekdotische Beweisführung hinausgeht
- Studien, die nach dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden
- Studien, die entweder in deutscher oder in englischer Sprache verfasst wurden

### **Ausschlusskriterien**

- Studien, in denen invasive pränataldiagnostische Methoden behandelt werden
- Studien, in denen nicht Schwangere mit empfohlenem BMI mit adipösen Schwangeren verglichen werden oder bei denen Daten nicht getrennt berichtet werden
- Studien, die nicht auf humangenetische Aspekte abzielen
- Fallberichte oder einzelne Fallstudien, die keinen Vergleich zwischen den beiden Gruppen ermöglichen
- Zusammenfassungen, Abstracts ohne Volltext, Konsensuspapiere, Expert:innenmeinungen, Metaanalysen oder Konferenzbeiträge
- Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden

## 2.3 Suchprozess

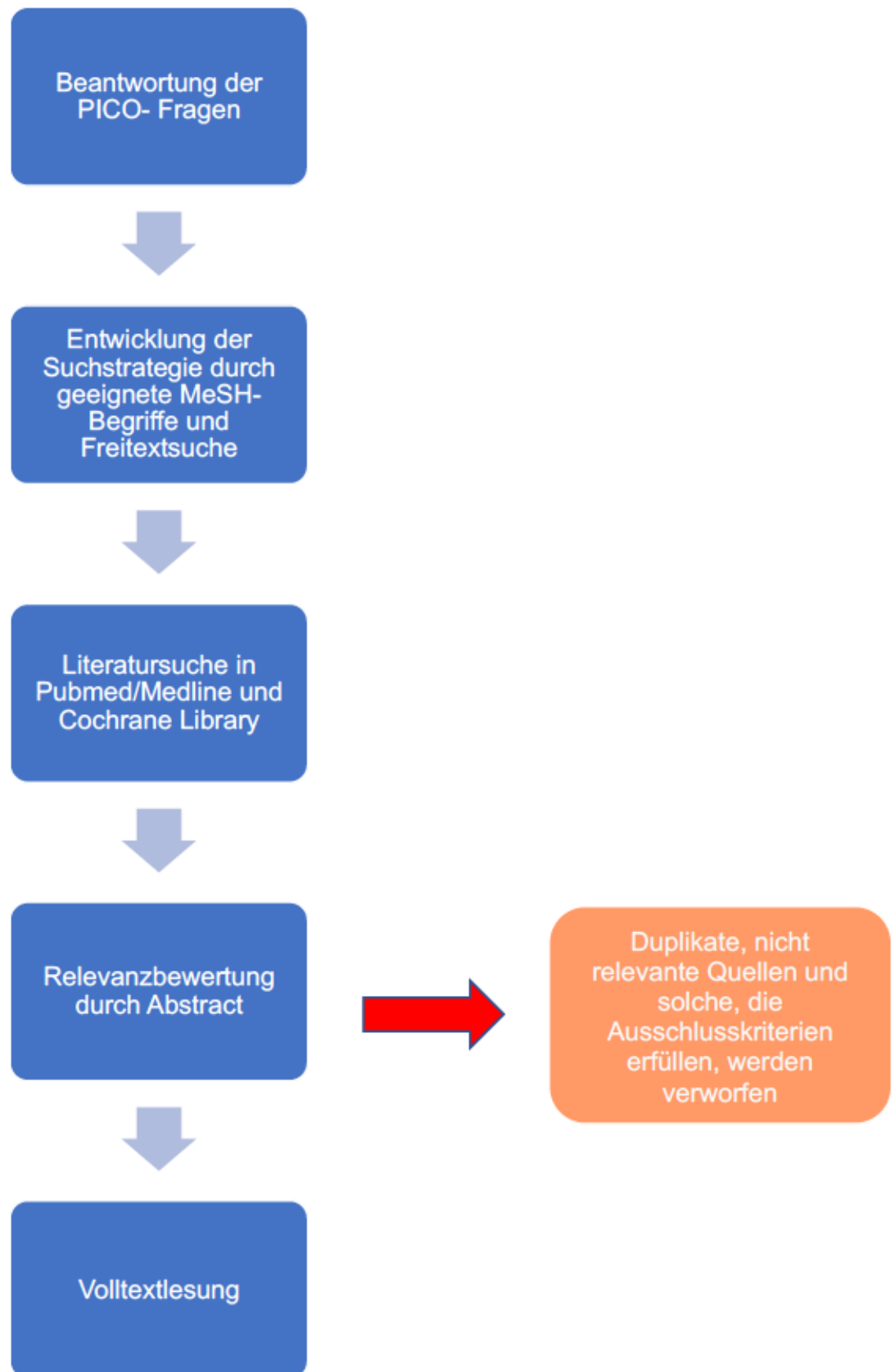


Abbildung 3: Flussdiagramm Suchprozess

### **3 Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 405 Arbeiten durch die MeSH-Suche identifiziert, von denen 64 als relevant beurteilt wurden, weil sie die Einschlusskriterien erfüllten. Diese Studien wurden einer Volltextlesung unterzogen und die wesentlichen Ergebnisse wurden zur Beantwortung der Forschungsfrage zusammengefasst. Zusätzlich wurden zwei Arbeiten durch die Suche im nicht indexierten Bereich identifiziert. Die Literaturrecherche verfügt somit über eine Precision von etwa 15,8 %.

#### **3.1 Biochemische Diagnostik**

Es wurden keine Arbeiten zum Thema biochemische Diagnostik identifiziert.

#### **3.2 Sonografische Diagnostik**

Die sonografische Bestimmung des Geburtstermins und des Gestationsalters wurde in drei Arbeiten thematisiert.

Eine retrospektive Studie des schwedischen Geburtenregisters von Kullinger et al. zeigte, dass Schwangere mit einem BMI von über 40 kg/m<sup>2</sup> die höchste Wahrscheinlichkeit für große Unterschiede von -9 bis -20 Tage zwischen dem sonografisch ermittelten und dem durch die letzte Menstruation errechneten Geburtstermin hatten. Die Odds Ratio (OR) betrug 2,16 (95%-KI: 2,01 bis 2,33). (36)

Die ebenfalls schwedische Untersuchung von Simic et al. mit über 800 000 Einlingsschwangerschaften zeigte bei Schwangeren mit einem BMI  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu solchen mit einem BMI von 20,0 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> ein signifikant höheres Risiko eines nach hinten verschobenen geschätzten Entbindungstermins durch die sonografische Methode. Der Termin wurde bei Schwangeren mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> häufiger um  $\geq 14$  Tage mit einer OR von 1,65 (95%-KI: 1,60 bis 1,70) oder um 7 bis 13 Tage mit einer OR von 1,45 (95%-KI: 1,42 bis 1,48) verschoben als bei Schwangeren mit empfohlenem BMI. (37)

Das wurde auch von Bak et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 187 486 Schwangeren bestätigt. Im Vergleich zur BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> erhöhte sich die OR für die Verschiebung des geschätzten Entbindungstermins mit zunehmendem BMI: Für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> betrug die Wahrscheinlichkeit 0,97 (95%-KI: 0,93 bis 1,02), für die BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 1,14 (95%-KI: 1,07 bis 1,23), für die BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 1,28 (95%-KI: 1,15 bis 1,42) und für die BMI-Gruppe  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> 1,73 (95%-KI: 1,50 bis 1,98). (38)

Die sonografische Bestimmung des fetalen Gewichts wurde in 15 Arbeiten behandelt.

Eine prospektive Studie von Aksoy et al. aus dem Jahr 2015 zeigte, dass die Genauigkeit der fetalen Gewichtsbestimmung mit zunehmendem maternalen BMI abnimmt. Die mittleren absoluten prozentualen Fehler für die BMI-Gruppen 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup>, 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> und  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> betragen, bei einer Standardabweichung in Klammern, 3,51 ( $\pm 2,76$ ), 6,37 ( $\pm 3,91$ ), 7,93 ( $\pm 4,81$ ), 9,87 ( $\pm 4,32$ ) und 14,06 ( $\pm 5,83$ ) ( $p < 0,001$ ). (39)

In ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit 1177 Schwangeren ermittelten Kritzer et al., dass der absolute Fehler in der sonografischen Geburtsgewichtsbestimmung bei Schwangeren mit empfohlenem BMI niedriger ist als bei solchen mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), der prozentuale Fehler aber vergleichbar ist ( $p = 0,05$ ). (40)

Die prospektive Querschnittstudie von Manzanares et al. mit 1064 Einlingsschwangerschaften zeigte keinen negativen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Genauigkeit der sonografischen fetalen Gewichtsbestimmung. Der mittlere prozentuale Fehler lag für die BMI-Gruppe  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> bei 5,9 % und für die BMI-Gruppe  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bei 6,4 % ( $p = 0,38$ ). (41)

Im Rahmen ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit 403 Schwangeren fanden Gonzales et al. in einer linearen Regressionsanalyse eine statistische Signifikanz der Vorhersagekraft des mütterlichen BMI in Bezug auf das Geburtsgewicht mit  $p < 0,01$ . Für jeden Anstieg des BMI um einen Punkt stiegen das sonografisch vorhergesagte und das tatsächliche Geburtsgewicht um 16,71 g beziehungsweise 18,25 g. Die Genauigkeit des ultraschallermittelten Geburtsgewichts in Gramm war allerdings nicht durch den mütterlichen BMI beeinflusst ( $p = 0,47$ ). (42)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Farrell et al. konnte an 96 Schwangeren kein Unterschied der Qualität der ultraschallgestützten fetalen Geburtsgewichtsschätzung zwischen den BMI-Gruppen  $< 32$  kg/m<sup>2</sup> und

> 32 kg/m<sup>2</sup> ermittelt werden. Der Interklassenkorrelationskoeffizient, als Maß für die Reproduzierbarkeit der quantitativen Messung derselben Größe durch unterschiedliche Beobachter:innen, betrug 0,90 (95%-KI: 0.83 bis 0.94) für Schwangere mit einem BMI < 32 kg/m<sup>2</sup> und 0,87 (95%-KI: 0.77 bis 0.93) für solche mit einem BMI > 32 kg/m<sup>2</sup>. (43)

Blitz et al. fanden in ihrer 2017 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie an 1000 Schwangeren keinen Hinweis auf einen negativen Zusammenhang zwischen der Vorhersagekraft eines Ultraschalls zur Geburtsgewichtsschätzung ab der 40. SSW und dem mütterlichen BMI. Die Mediane des prozentualen Fehlers sowie die Interquartilsabstände in Klammern betrugen in den BMI-Gruppen 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 25,0 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30,0 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup>, 35,0 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> und ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> jeweils -1,2 (-6,0 bis 5,9), 0 (-5,1 bis 4,9), -0,3 (-4,9 bis 5,2), -0,4 (-4,3 bis 5,6) und 1,6 (-3,0 bis 4,5) (p = 0,94). (44)

Gevaerd Martins et al. konnten bei 100 Schwangeren im dritten Trimester keinen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Genauigkeit des ultraschallgeschätzten Geburtsgewichts feststellen. Beim Vergleich der Z-transformierten Zufallsvariablen des von zwei Untersucher:innen geschätzten Geburtsgewichts im Hinblick auf das Gestationsalter konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den BMI-stratifizierten Gruppen beobachtet werden. Die Z-Werte reichten von 0,03 in der BMI-Gruppe 30 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> bis zu 0,14 in der BMI-Gruppe ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>. Der Interklassenkorrelationskoeffizient nahm paradoxerweise mit steigendem BMI zu, wobei diese Beobachtung keine statistische Signifikanz erreichte. (45)

Zwischen Dezember 2000 und März 2003 untersuchten Heer et al. 820 Einlingsschwangerschaften zwischen der 22. und der 42. SSW. Sie fanden keinen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Genauigkeit der ultraschallgestützten Gewichtsschätzung. Für die BMI-Gruppe < 25 kg/m<sup>2</sup> ergab sich ein mittlerer prozentualer Fehler von 9,32 und für die BMI-Gruppe ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> einer von 8,87 (p = 0,528). (46)

Field et al. fanden bei 998 Einlingsschwangerschaften keinen Hinweis eines negativen Einflusses des maternalen BMI auf die Genauigkeit des ultraschallgeschätzten fetalen Gewichts. Der absolute prozentuale Fehler variierte für alle Methoden und BMI-Kategorien zwischen 8,7 und 10,4 mit einer Standardabweichung von 6,5 bis 8,4 %. (47)

Cody et al. untersuchten 1116 Schwangere mit an intrauteriner Wachstumsretardierung leidenden Föten zur Genauigkeit der ultraschallgestützten Gewichtsschätzung. Der mittlere prozentuale Fehler lag in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  bei 6,3, in der BMI-Gruppe 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  bei 6,4, in der BMI-Gruppe 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$  bei 5,9 und in der BMI-Gruppe 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  bei 6,6 ( $p = 0,8324$ ). Er bewegte sich also um die 6 % in allen BMI-Gruppen. Cody et al. konnten keinen negativen Einfluss des mütterlichen BMI auf die fetale Gewichtsschätzung bei Föten mit intrauteriner Wachstumsretardierung innerhalb von 14 Tagen vor dem Geburtstermin feststellen. (48)

Ahmadzia et al. analysierten die Auswirkungen eines hohen mütterlichen BMI auf die Genauigkeit der ultraschallgestützten fetalen Geburtsgewichtsschätzung. Der absolute prozentuale Fehler betrug in den BMI-Gruppen 30 bis  $35 \text{ kg/m}^2$ , 40 bis  $50 \text{ kg/m}^2$  und  $> 50 \text{ kg/m}^2$ , bei einer Standardabweichung in Klammern, 7,6 (6,3) %, 7,2 (5,7) % und 7,8 (6,0) % mit  $p = 0,79$ . Die Vorhersagekraft der Schätzung war nicht durch das Ausmaß des mütterlichen BMI beeinflusst und war über alle BMI-Gruppen mit einem Fehler von unter 8 % behaftet. (49)

Die retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Thornburg et al. mit 357 adipösen Schwangeren und 1025 Schwangeren in der Kontrollgruppe ergab eine vergleichbare Genauigkeit der fetalen ultraschallgestützten Gewichtsschätzung. Über 90 % aller Schwangeren konnten mit einem Fehler von bis zu  $\pm 20$  % richtig geschätzt werden. Mit einem Fehler von  $\pm 10$  % wurden in der BMI-Gruppe  $< 30 \text{ kg/m}^2$  68 % der Schwangeren, in der BMI-Gruppe 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$  ebenfalls 68 % der Schwangeren, in der BMI-Gruppe 35 bis  $40 \text{ kg/m}^2$  70 % der Schwangeren und in der BMI-Gruppe  $> 40 \text{ kg/m}^2$  59 % der Schwangeren richtig geschätzt ( $p = 0,34$ ). (50)

Cohen et al. fanden in ihrer retrospektiven Auswertung eines kanadischen Geburtenregisters für 3697 Schwangere mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, verglichen mit solchen mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, einen um 4,2 % (95%-KI: 1,6 bis 6,8 %) größeren mittleren prozentualen Fehler in der ultraschallgestützten Geburtsgewichtsschätzung. (51)

Die Kohortenstudie von Paganelli et al. zeigte an 490 Schwangeren keinen negativen Einfluss des mütterlichen BMI auf die allgemeine Genauigkeit der fetalen ultraschallgestützten Geburtsgewichtsschätzung, allerdings einen Abfall der Genauigkeit mit größerem zeitlichen Abstand zum Geburtstermin. Dieser Abfall war für die BMI-Gruppe  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> größer als für die BMI-Gruppe  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. Konnten in der BMI-Gruppe  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> bis zu einer Woche vor dem Geburtstermin 79,2 % der Schwangeren innerhalb eines 10%-Fehlerbereichs richtig geschätzt werden, waren es in der BMI-Gruppe  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 67,5 %. Drei Wochen vor dem Geburtstermin war dieser Prozentsatz in der BMI-Gruppe  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> um 10,3 Prozentpunkte auf 68,9 % abgefallen, in der BMI-Gruppe  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> allerdings um 19,5 Prozentpunkte auf 48 %. (52)

Al-Obaidly et al. veröffentlichten 2019 eine retrospektive Kohortenstudie zur Genauigkeit der fetalen Ultraschallgewichtsschätzung innerhalb von 7 Tagen vor dem Geburtstermin und fanden keinen negativen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Genauigkeit der Schätzung. Der mittlere absolute prozentuale Fehler betrug 8 % und 7 % für die BMI-Gruppen 30 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> respektive  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,789$ ). (53)

Um Mehrlingsschwangerschaften ging es in zwei Arbeiten.

Für Zwillingschwangerschaften konnten Ryan et al. bei 943 Schwangeren zeigen, dass ein steigender mütterlicher BMI keinen Einfluss auf die Genauigkeit der sonografischen Bestimmung des fetalen Gewichts hatte. (54)

Al-Obaidly et al. fanden in ihrer retrospektiven Kohortenstudie an 300 Zwillingschwangerschaften statistisch signifikante Unterschiede der mittleren absoluten Abweichung sowie des prozentualen Fehlers vom Geburtsgewicht für beide Zwillinge, wenn der Ultraschall 8 bis 14 Tage vor dem Geburtstermin durchgeführt wurde. Die mittleren absoluten prozentualen Fehler betragen, verglichen mit der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , 4,4 % ( $p = 0,2$ ) und 4,7 % ( $p = 0,08$ ) für die BMI-Gruppe 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  sowie 19,8 % ( $p = 0,01$ ) und 13 % ( $p = 0,001$ ) für die BMI-Gruppe  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Diese Unterschiede konnten nicht mehr festgestellt werden, wenn die Geburt bis 7 Tage nach dem Ultraschall erfolgte. (55)

Die fetale Biometrie und die Darstellbarkeit fetaler Strukturen wurden in acht Arbeiten thematisiert.

O'Brien et al. veröffentlichten 2019 Ergebnisse zur fetalen ultraschallgestützten Biometrie in der 36. SSW und fanden darin keinen Hinweis auf einen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Qualität der Messungen. Sowohl das Geburtsgewicht als auch der fetale Kopfumfang und der fetale Abdomenumfang konnten in dieser prospektiven Studie an 845 Schwangeren mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> statistisch signifikant vorhergesagt werden. (56)

Martins et al. beschäftigten sich in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit Ultraschalluntersuchungen von 110 Einlingsschwangerschaften nach der 34. SSW. Sie fanden keine Hinweise auf einen negativen Einfluss des mütterlichen Gewichts auf die Reproduzierbarkeit der fetalen biometrischen Untersuchung. Bis auf den Fruchtwasserindex wiesen alle untersuchten Parameter - Kopfumfang, Abdomenumfang, Femurlänge und geschätztes Geburtsgewicht - nach BMI-Gruppen stratifiziert vergleichbare Interklassenkorrelationskoeffizienten auf. (57)

Policiano et al. beschäftigten sich in ihrer prospektiven Studie mit dem Einfluss des mütterlichen BMI auf die Intra- und die Interobserverreproduzierbarkeit des Ultraschalls im dritten Trimester bezüglich der fetalen Biometrie. Sie fanden keinen Anhaltspunkt für eine variierende Reproduzierbarkeit der biometrischen Messungen in Abhängigkeit vom mütterlichen BMI. (58)

Thornburg et al. beschäftigten sich in einer retrospektiven Untersuchung von 1678 Schwangeren mit dem Einfluss des maternalen BMI auf das Versagen der Nackentransparenzmessung sowie auf die für die Untersuchung benötigte Zeit. Sie fanden einen statistisch signifikanten Anstieg der Versagensrate zwischen den BMI-Gruppen sowohl beim ersten Ultraschall als auch bei den Wiederholungen, gaben dafür aber keine genauen Werte oder Konfidenzintervalle an ( $p < 0,0001$ ). Für die benötigte Zeit aller Versuche ermittelten sie ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Sie betrug, mit dem Interquartilsabstand in

Klammern, für die BMI-Gruppe 18 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 16,4 (10,2 bis 26,7) min, für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> 15,7 (9,8 bis 25,1) min, für die BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 17,6 (10,4 bis 29,9) min, für die BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 23,2 (12,0 bis 37,5) min und für die BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 18,7 (11,9 bis 31,9) min ( $p < 0,001$ ). (59)

In der prospektiven Studie von Fuchs et al. ging es um den Einfluss des maternalen BMI auf die Zweittrimesterultraschalluntersuchung. Es wurden 223 adipöse Schwangere mit 60 Schwangeren mit empfohlenem BMI verglichen. Die vollständige Untersuchung umfasste die Messung des Kopfumfangs, des Abdomenumfangs und der Femurlänge sowie die Beurteilung des Vierkammerblicks, des rechten Ausflusstrakts, der Nieren, des Zwerchfells, der Wirbelsäule und des Gesichts. Der prozentuale Anteil der vollständigen Untersuchungen beim ersten Versuch nahm von 81,7 % in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf 70,4 % in der BMI-Gruppe  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> ab. Die Regressionsanalyse zeigte einen Zusammenhang zwischen der Rate an vollständigen Untersuchungen und der mütterlichen Bauchwanddicke ( $p = 0,01$ ) Die OR betragen, verglichen mit Schwangeren mit bis zu 24,9 mm Bauchwanddicke, für die Gruppe 25 bis 34,9 mm Bauchwanddicke 0,5 (95%-KI: 0,1 bis 1,7) und für die Gruppe  $\geq 35$  mm Bauchwanddicke 0,3 (95%- KI: 0,1 bis 0,8) ( $p < 0,01$ ). Auch die Werte für die globale Bildqualität waren in der adipösen Gruppe geringer ( $p < 0,001$ ). (60)

Rode et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 7357 Einlingsschwangerschaften eines dänischen Geburtenregisters den Zusammenhang zwischen mütterlichem BMI und fetaler Nackentransparenz. Sie fanden für ein MOM der Nackentransparenz über dem 95. Perzentil eine erhöhte OR von 1,7 (95%-KI: 1,7 bis 10,1) für Schwangere mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Für solche mit einem BMI von 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> lag die OR MOMNT  $> 95$ . Perzentil bei 1,11 (95%-KI: 0,83 bis 1,47) und war deshalb vergleichbar mit der von Schwangeren mit einem BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. (61)

Cowans et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie an 130 339 euploiden Einlingsschwangerschaften für 41 997 Schwangere mit vorliegenden BMI-Daten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und dem dekadischen Logarithmus des Nackentransparenz-MOM sowie dem mütterlichen BMI und der  $\Delta$  Nackentransparenz, einem Maß für die Differenz zwischen der medianen Nackentransparenz für die fetale Scheitel-Steiß-Länge und der tatsächlich gemessenen Nackentransparenz ( $p < 0,0001$ ). (62)

In der retrospektiven Kohortenstudie von Blitz et al. ging es um den Einfluss des mütterlichen BMI auf das sonografisch diagnostizierte Oligohydramnion ab der 40. SSW. Der Fruchtwasserindex wurde bei 1671 Schwangeren bestimmt. Die Oligohydramnionraten betragen in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 10,3 %, in der BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> 11,2 %, in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 11,5 %, in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 10,5 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 14,2 % ( $p = 0,48$ ). Es gab keinen Hinweis auf eine sonografische Einschränkung der Visualisierung des Oligohydramnions aufgrund des mütterlichen BMI während der Spätschwangerschaft. (63)

Um die Bildqualität ging es in zehn Arbeiten.

Yaqub et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 3251 Schwangere während des anatomischen Ultraschallscreenings im zweiten Trimester. Es wurden sechs Standardschnitte, ein transventrikulärer sowie ein transzerebellärer Schnitt, ein Schnitt für den Abdomenumfang, einer für die Femurlänge, einer für die Wirbelsäule und einer für die Lippen beurteilt. Yaqub et al. fanden eine Abnahme der Bildqualität mit steigendem mütterlichem BMI für alle Standardschnitte ( $p < 0,05$ ). (64)

In einer retrospektiven Studie von Eastwood et al. wurden 500 anatomische Ultraschalluntersuchungen zwischen der 19. und der 22. SSW beurteilt. Die Schwangeren wurden nach BMI stratifiziert. In der BMI-Gruppe  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  waren 44,1 % der Untersuchungen unvollständig, in der BMI-Gruppe 18,5 bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$  nur 10,2 % ( $p < 0,001$ ). Die Bildqualität wurde in der BMI-Gruppe 18,5 bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$  bei 37 %, in der BMI-Gruppe 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  bei 35 %, in der BMI-Gruppe 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$  bei 16 %, in der BMI-Gruppe 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  bei 3 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  bei 0 % der Schwangeren als gut beurteilt ( $p < 0,001$ ). Der mütterliche BMI hat signifikante Auswirkungen auf die Vollständigkeitsraten des anatomischen Screenings und auf die Bildqualität der Ultraschalluntersuchung. (65)

Khaikin et al. analysierten in einer retrospektiven Kohortenstudie 7163 Einlingsschwangerschaften mit 2 Untersuchungsprotokollen. Das anatomische Screening wurde BMI-stratifiziert in der Kontrollgruppe konventionell durchgeführt und in der anderen Gruppe BMI-abhängig mit steigendem BMI nach hinten verschoben. Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Raten an vollständigen Visualisierungen zwischen den Gruppen festgestellt werden. Eine Verzögerung des anatomischen Ultraschallscreenings mit steigendem BMI verringerte nicht die Rate an unvollständigen Visualisierungen. (66)

In der retrospektiven Kohortenstudie an 509 Schwangeren zwischen der 18. und der 36. SSW von Adekola et al. wurde der Zusammenhang zwischen mütterlichem

BMI und der Ultraschallvisualisierung des fetalen Herzens im Vierkammerblick sowie der Ausflusstrakte untersucht. Der Prozentsatz für optimale Visualisierung betrug in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  87,6 %, in der BMI-Gruppe 40 bis 49,9  $\text{kg/m}^2$  48,1 %, in der BMI-Gruppe 50 bis 59,9  $\text{kg/m}^2$  41,3 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 60 \text{ kg/m}^2$  35,3 % ( $p < 0,0001$ ). Die Regressionsanalyse ergab für die optimale Visualisierung des fetalen Herzens im Vierkammerblick eine OR von 0,13 (95%-KI: 0,08 bis 0,21) sowie für den Ausflusstrakt eine OR von 0,11 (95%-KI: 0,07 bis 0,17). Es bestand ein negativer Zusammenhang zwischen dem maternalen BMI und der Visualisierung des fetalen Herzens. (67)

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Chung et al. an 245 adipösen Schwangeren wurde der Einfluss des mütterlichen BMI auf das fetale anatomische Ultraschallscreening untersucht. Chung et al. fanden, verglichen mit der BMI-Gruppe 30 bis 34,9  $\text{kg/m}^2$ , in der BMI-Gruppe  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  eine OR von 10,0 (95%-KI: 1,31 bis 76,0) für die unzureichende Darstellung des fetalen Weichteilgewebes im Gesicht. Untersucher:innen mit über 20 Jahren Erfahrung hatten eine Adjusted OR von 3,27 (95%-KI: 1,15 bis 9,25) für eine optimale Visualisierung, verglichen mit weniger erfahrenen Untersucher:innen. (68)

In ihrer prospektiven Studie an 327 Schwangeren beschäftigten sich Phatak et al. mit dem Einfluss des maternalen BMI auf die Bildqualität beim Zweittrimesterultraschallscreening. Sie fanden einen Anstieg der als schlecht bewerteten Bildqualität von 3,5 % der Schwangeren in der BMI-Gruppe  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  auf 55,7 % der Schwangeren in der BMI-Gruppe  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,01$ ) bei einer OR von 34,67. Die veranschlagte Zeit von 15 Minuten wurde bei 2,7 % der Schwangeren mit einem BMI  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  und bei 32,9 % derjenigen mit einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  überschritten ( $p < 0,01$ ). Die OR betrug hierfür 17,48. (69)

Hendler et al. beschäftigten sich mit Ultraschalluntersuchungen von 11 019 Einlingsschwangerschaften zwischen der 14. und der 23. SSW. Sie untersuchten den Einfluss des maternalen BMI auf die Visualisierung von kardialen und kraniospinalen Strukturen. Hinsichtlich der suboptimalen Visualisierung von kardialen Strukturen im Vergleich zu Schwangeren mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$

fanden sie eine Adjusted OR von 2,4 (95%-KI: 2,0 bis 2,9) für Schwangere in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup>, von 5,0 (95%-KI: 4,0 bis 6,2) für Schwangere in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> und von 8,0 (95%-KI: 6,3 bis 10,1) für Schwangere in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Hendler et al. ermittelten außerdem eine Adjusted OR für die suboptimale Visualisierung von kraniospinalen Strukturen im Vergleich zu Schwangeren mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> von 1,5 (95%-KI: 1,3 bis 1,8) für Schwangere in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup>, von 2,7 (95%-KI: 2,2 bis 3,3) für Schwangere in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> und von 3,1 (95%-KI: 2,6 bis 3,8) für Schwangere in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). (70)

In einer weiteren Studie analysierten Hendler et al. eine computergestützte Ultraschalldatenbank mit 7029 Einlingsschwangerschaften hinsichtlich des Einflusses der Nutzung von modernen Ultraschallgeräten auf die Qualität der Visualisierungen des fetalen Herzens in adipösen Schwangeren. Sie nutzten eine Vergleichsgruppe mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. Hendler et al. fanden in der Vergleichsgruppe durch den Einsatz der modernen Ultraschallausrüstung eine Verringerung der Raten an suboptimalen Visualisierungen von 20,8 % auf 16,4 % ( $p < 0,001$ ). Dieser Zusammenhang konnte in der adipösen Gruppe nicht beobachtet werden ( $p = 0,27$ ). Die Raten lagen bei 38,1 % beziehungsweise bei 35,5 %. Der mütterliche BMI schränkte die Visualisierung des fetalen Herzens auch mit modernen Ultraschallgeräten erheblich ein. (71)

Behrendt et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie den Einfluss des mütterlichen BMI auf die Qualität des Ultraschallbilds im Hinblick auf die Geschlechtszuordnung im ersten Trimester. Der mittlere BMI, mit der Standardabweichung in Klammern, lag in der Gruppe, in der kein Bild erzielt wurde, bei 38,4 ( $\pm 7,7$ ) kg/m<sup>2</sup> und in der Gruppe, in der ein Bild erzielt wurde, bei 27 ( $\pm 6,1$ ) kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Ein höherer mütterlicher BMI beeinflusste die Bildaufnahme im ersten Trimester. (72)

In ihrer retrospektiven Studie ermittelten Khoury et al. den Einfluss des maternalen BMI auf die Ultraschallvisualisierungen der fetalen Morphologie in

Einlingsschwangerschaften. Es wurden 148 Schwangere mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> mit 666 Schwangeren mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> verglichen. Die Raten der suboptimalen Visualisierungen des kardiovaskulären Systems nahmen statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) von 26,9 % bei den Schwangeren mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf 50,9 % in der adipösen Gruppe zu. Die Adjusted OR betrug 3,2 (95%-KI: 2,0 bis 4,9) ( $p < 0,0001$ ). Die Raten der suboptimalen Visualisierungen des Weichteilgewebes im Gesicht stiegen statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) von 19,3 % bei den Schwangeren mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf 39,1 % in der adipösen Gruppe. Die Adjusted OR betrug 3,1 (95%-KI: 1,9 bis 4,9) ( $p < 0,0001$ ). (73)

In sieben Arbeiten ging es um die Rate der vollständig durchgeführten anatomischen Screenings sowie um die dafür benötigte Untersuchungszeit.

Thornburg et al. erfassten in ihrer retrospektiven Studie 7140 Schwangere, die sich Basisultraschalluntersuchungen und erweiterten Ultraschalluntersuchungen unterzogen. Für die vollständige Basisuntersuchung mussten 12 Strukturen – der Schädel, die zerebralen Ventrikel, das Kleinhirn, die hintere Schädelgrube, alle vier Extremitäten, die Wirbelsäule, das Herz aus dem apikalen Vierkammerblick, die Blase, die Nieren, der Nabelschnuransatz, das Dreifäßsystem der Nabelschnur und das Diaphragma – visualisiert werden. Beim erweiterten Screening kamen zusätzlich noch der rechte und linke Ausflusstrakt, die Hände, die Füße, die Lippen, die Nase sowie das Gesichtprofil dazu. Die Raten für vollständig durchgeführte Basisuntersuchungen betragen in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 79 %, in der BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> 76 %, in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 72 %, in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 61 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 49 % ( $p < 0,00001$ ). Die Raten für vollständig durchgeführte erweiterte Untersuchungen betragen in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 43 %, in der BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> 40 %, in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 38 %, in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 41 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 31 % ( $p < 0,00001$ ). Die durchschnittliche Anzahl der dafür benötigten Ultraschalluntersuchungen stieg statistisch signifikant mit dem mütterlichen BMI. (74)

Tsai et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 5690 Einlingsschwangerschaften auf das Vorliegen von Aneuploidiemarkern. Als vollständig wurde ein Screening bezeichnet, wenn mindestens sieben der acht vordefinierten Marker zufriedenstellend visualisiert werden konnten. Beurteilt wurden die Femurlänge, die Humeruslänge, das Vorliegen eines Zweifäßsystems der Nabelschnur, das Vorliegen einer Plexus-choroideus-Zyste, das Vorliegen einer Nierenbeckenerweiterung, das Vorliegen eines echogenen Darms oder eines intrakardialen echogenen Fokus und die Nackenfalte. Die Rate für vollständig durchgeführte Aneuploidieuntersuchungen betrug in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 64 %, in der BMI-Gruppe 25 bis

29,9 kg/m<sup>2</sup> 64 %, in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 61 %, in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 55 % und in der BMI-Gruppe  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> 47 % ( $p < 0,001$ ). Auch die Anzahl der dazu benötigten Ultraschalluntersuchungen stieg mit dem mütterlichen BMI ( $p < 0,001$ ). Es lag eine inverse Beziehung zwischen dem mütterlichen BMI und den Raten eines vollständigen Aneuploidiescreenings vor. (75)

In ihrer retrospektiven Kohortenstudie fanden Hunsley et al. an Daten von 1000 Einlingsschwangerschaften einen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und der Anzahl der für die vollständige Beurteilung fetaler Anomalien benötigten Untersuchungen. In der BMI-Gruppe  $\leq$  29,9 kg/m<sup>2</sup> betrug diese im Mittel, bei einer Standardabweichung in Klammern, 1,3 (0,51), in der BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> 1,43 (0,61) ( $p < 0,02$ ), in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> 1,88 (0,65) ( $p < 0,001$ ) und in der BMI-Gruppe  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> 2,15 (0,73) ( $p < 0,001$ ). (76)

Pasko et al. untersuchten die Auswirkung des mütterlichen BMI auf die Raten vollständiger anatomischer Untersuchungen des Fötus vor dem geschätzten Gestationsalter von 20 Wochen. Es wurden eine Standarduntersuchung und eine detaillierte Untersuchung getrennt beurteilt. In der Standarduntersuchung konnte ein negativer Einfluss eines höherem mütterlichen BMI auf die Visualisierung des Plexus choroideus, der hinteren Schädelgrube, der Brust und des Herzens sowie von Strukturen des Abdomens festgestellt werden ( $p < 0,01$ ). In der detaillierten Untersuchung konnte ein negativer Einfluss eines höheren mütterlichen BMI auf die Visualisierung der fetalen Kopfstrukturen und des Herzens im Vierkammerblick sowie des linken und rechten Ausflusstrakts beobachtet werden ( $p < 0,01$ ). (77)

Die retrospektive Studie von Gupta et al. zeigte für die BMI-Gruppen 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup>, 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> und  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> eine durchschnittliche Untersuchungszeit, mit einer Standardabweichung in Klammern, von 48,8 ( $\pm$  9,6) min, 50,6 ( $\pm$ 10) min, 52,2 ( $\pm$ 10,4) min, 54,6 ( $\pm$ 10,3) min und 57,7 ( $\pm$ 10,3) min ( $p < 0,001$ ). Die Dauer der anatomischen

Ultraschallscreenings stieg mit dem BMI mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,285$  ( $p < 0,001$ ). (78)

Maxwell et al. fanden in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie einen negativen Einfluss eines höheren mütterlichen BMI auf die Rate der vollständigen fetalen anatomischen Untersuchungen. Bei 97,5 % der Schwangeren in der BMI-Gruppe 20 bis 25 kg/m<sup>2</sup> konnte die Untersuchung vollständig abgeschlossen werden. In der BMI-Gruppe  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> waren es nur 74 % ( $p < 0,001$ ). Mit statistischer Signifikanz von ( $p < 0,0001$ ) konnten in der BMI-Gruppe  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> Herzstrukturen und Gesichtsstrukturen häufiger nicht visualisiert werden. (79)

McCormick et al. untersuchten in einer prospektiven Querschnittstudie die Vollständigkeitsraten von fetalen transvaginalen anatomischen Ultraschalluntersuchungen des ersten Trimesters und von transabdominalen anatomischen Ultraschalluntersuchungen des zweiten Trimesters. Nach mütterlichem BMI stratifiziert fanden sie, dass die Gesamtrate an vollständigen Zweittrimesterscreenings bei Schwangeren in der BMI-Gruppe  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> 80 % betrug und bei Schwangeren in der BMI-Gruppe  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> auf 40 % abfiel. (80)

Die Entdeckungsrate von Fehlbildungen, Anomalien und pathologischen Befunden wurde in acht Arbeiten behandelt.

In der retrospektiven Kohortenstudie von Uhden et al. ging es um die Entdeckungsraten von atrioventrikulären Septumdefekten, der Fallot'schen Tetralogie, der Transposition der großen Arterien und des Double-Outlet-Ventrikels sowie um die Bildqualität der Ultraschalluntersuchung ab der 18. SSW. Es wurden 54846 Schwangere nach BMI stratifiziert und 86,1 % der Herzfehler wurden pränatal korrekt nachgewiesen. Aufgeschlüsselt waren das 84,3 % (95%-KI: 74,3 bis 94,3 %) in der BMI-Gruppe < 25 kg/m<sup>2</sup>, 88,6 % (95%-KI: 79,3 bis 98,0 %) in der BMI-Gruppe 25 bis 29 kg/m<sup>2</sup> und 84,6 % (95%-KI: 65 bis 100 %) in der BMI-Gruppe > 29 kg/m<sup>2</sup>. Die Bildqualität wurde bei den an Herzfehlern leidenden Föten in der BMI-Gruppe < 25 kg/m<sup>2</sup> in 6,4 % (95%-KI: 3,2 bis 9,6 %), in der BMI-Gruppe 25 bis 29 kg/m<sup>2</sup> in 14,5 % (95%-KI: 9,3 bis 19,8 %) und in der BMI-Gruppe > 29 kg/m<sup>2</sup> in 17,4 % (95%-KI 6,4 bis 28,3 %) der Fälle als unzureichend bewertet. Die pränatale Ultraschalldiagnostik war in den drei BMI-Gruppen für die vier genannten Herzfehler vergleichbar, die Bildqualität zeigte einen Abwärtstrend bei steigendem mütterlichen BMI. (81)

In der prospektiven Fall-Kontroll-Studie von Bornstein et al. wurden 74 Schwangere mit vorliegendem fetalen echogenen intracardialen Fokus und/oder fetalen echogenen Darm – Marker für Trisomie 21 – mit 74 Kontrollen verglichen. Der mittlere mütterliche BMI war in der Studiengruppe im Vergleich zu den Kontrollen signifikant niedriger und betrug, bei einer Standardabweichung in Klammern, 20,1 (± 3,1) kg/m<sup>2</sup> beziehungsweise 27,9 (± 7,6) kg/m<sup>2</sup> (p < 0,001). Allerdings werden im Abstract dieser Arbeit andere Zahlen angegeben. Es sind dies 22,9 (± 3,1) kg/m<sup>2</sup> beziehungsweise 28,0 (± 7,5) kg/m<sup>2</sup> und damit wurde diese Arbeit nach Volltextlesung als wenig glaubwürdig erachtet. Bei der multivariaten Analyse blieb der Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Vorliegen eines fetalen echogenen intracardialen Fokus und/oder fetalen echogenen Darms mit einer OR von 0,83 (95%-KI: 0,76 bis 0,91) statistisch signifikant (p < 0,0001). Die Daten, sollten sie als vertrauenswürdig erachtet werden, legen also einen inversen

Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und dem Nachweis fetaler echogener Fokusse nahe. (82)

Dashe et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie Schwangere während des anatomischen Zweittrimesterultraschallscreenings. Es wurden eine Standarduntersuchung und eine gezielte Untersuchung für Hochrisikoschwangerschaften getrennt beurteilt. In der Gruppe der Niedrigrisikoschwangerschaften wurden Erkennungsraten für anormale Föten in den BMI-Gruppen  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ , 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$ , 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  von 66 %, 50 %, 48 %, 42 % und 25 % ( $p = 0,03$ ) festgestellt. In der Gruppe der Hochrisikoschwangerschaften wurden Erkennungsraten für anormale Föten in den BMI-Gruppen  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ , 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$ , 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  und  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  von 97 %, 91 %, 75 %, 88 % und 75 % ( $p = 0,02$ ) genannt. (83)

Cody et al. untersuchten die Auswirkungen des mütterlichen BMI auf die Zuverlässigkeit des Dopplerultraschalls der Nabelschnurarterien bei Föten, die an intrauteriner Wachstumsretardierung litten. Die Ergebnisse von Dopplerultraschalluntersuchungen von 1074 Einlingsschwangerschaften wurden BMI-stratifiziert verglichen. Ein erhöhter Pulsatilitätsindex über dem 95. Perzentil wurde in 81 % der Schwangeren mit einem BMI von 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu 45 % der Schwangeren mit einem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  gefunden. Die OR betrug 1,75 (95%-KI: 1,30 bis 2,26) ( $p < 0,001$ ). Auch ein fehlender oder umgekehrter enddiastolischer Fluss konnte statistisch signifikant wahrscheinlicher in der BMI-Gruppe von 35 bis  $39,9 \text{ kg/m}^2$  beobachtet werden. Die OR betrug im Vergleich zu Schwangeren mit einem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  1,94 (95%-KI: 1,45 bis 2,61) ( $p < 0,001$ ). Es bestand also ein positiver Zusammenhang zwischen steigendem mütterlichen BMI und abnormalen Dopplerultraschalluntersuchungen in Föten mit intrauteriner Wachstumsretardierung. (84)

In der Registerstudie von Best et al. wurden 2483 Schwangere hinsichtlich der Zuverlässigkeit des pränatalen Ultraschalls in der Erkennung von kongenitalen Anomalien untersucht. Die Entdeckungsraten waren, im Vergleich zur BMI-Gruppe

18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, in der BMI-Gruppe  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> statistisch signifikant verringert. Die Adjusted OR für die Erkennung irgendeiner Anomalie betrug 0,77 (95%-KI: 0,60 bis 0,99) ( $p = 0,046$ ). Dieser Zusammenhang ließ sich für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> nicht zeigen. Die Adjusted OR in dieser Gruppe betrug 0,85 (95%-KI: 0,67 bis 1,07). Bei adipösen Schwangeren war die Erkennungsrate angeborener Anomalien mittels Ultraschall geringer. (85)

Hildebrand et al. fanden an 19 140 Einlingsschwangerschaften hinsichtlich der Erkennung von fetalen Anomalien durch Ultraschalluntersuchungen im ersten oder zweiten Trimester, verglichen mit der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, für die BMI-Gruppen 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> und  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> OR von 1,15 (95%-KI: 0,68 bis 1,95) beziehungsweise 0,67 (95%-KI: 0,29 bis 1,52). Es gab also keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und den Entdeckungsraten. (86)

Aagaard-Tillery et al. untersuchten 8555 Einlingsschwangerschaften hinsichtlich des Einflusses des mütterlichen BMI auf die Zuverlässigkeit des sonografischen genetischen Screenings im zweiten Trimester. Sie beobachteten eine geringere Sensitivität mit einer höheren Falschpositivrate für Schwangere mit einem BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu solchen mit einem BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. In ihrer Regressionsanalyse fanden sie eine verringerte Wahrscheinlichkeit für die Entdeckung häufiger Anomalien bei Schwangeren mit einem BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> mit einer OR von 0,7 (95%-KI: 0,6 bis 0,9) ( $p = 0,001$ ). Die Zuverlässigkeit der Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester wurde durch einen erhöhten mütterlichen BMI negativ beeinflusst. (87)

Gandhi et al. analysierten 694 Einlingsschwangerschaften auf einen Zusammenhang zwischen mütterlichem BMI und der Bewertung der Nackentransparenz sowie des Nasenbeins während des Ersttrimester-Aneuploidieultraschallscreenings. Die Nackentransparenz konnte in 100 % der Fälle bei der ersten Untersuchung zufriedenstellend visualisiert werden. Allerdings war ein erhöhter BMI signifikant mit einer unzureichenden Beurteilung des Nasenbeins vergesellschaftet. Der Anteil der unzureichenden Beurteilungen

betrug in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  3 %, in der BMI-Gruppe 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  2,6 % und in der BMI-Gruppe  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  12,7 % ( $p < 0,001$ ). Die Notwendigkeit einer transvaginalen Untersuchung stieg ebenfalls signifikant von 22,99 % in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  auf 41,8 % in der BMI-Gruppe  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Die Untersuchungszeit, mit einer Standardabweichung in Klammern, erhöhte sich ebenfalls von 15,23 ( $\pm 8,09$ ) min in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  auf 16,75 ( $\pm 7,9$ ) min in der BMI-Gruppe 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$  und auf 17,01 ( $\pm 7,97$ ) min in der BMI-Gruppe  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,028$ ). (88)

### 3.3 cfDNA und NIPT

Es wurden insgesamt zwölf Arbeiten identifiziert, in denen fetale Zellen im mütterlichen Blut, cfDNA und NIPT thematisiert wurden. Von einer Abnahme der fetalen Fraktion (FF), des fetalen Anteils der cfDNA im mütterlichen Blut, war in sieben Arbeiten zu lesen.

Scott et al. berichteten, dass die FF mit steigendem mütterlichen BMI signifikant von einer mittleren FF von 12 % bei einem BMI  $\leq 24$  kg/m<sup>2</sup> auf 7 % bei einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> abfiel. Von denjenigen Ergebnissen, bei denen der Test aufgrund einer niedrigen FF fehlschlug, hatten die meisten Schwangeren einen BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). (89)

Bei Qiao et al. war zu lesen, dass die mittleren Unterschiede der FF, nach Bereinigung der Konfundierungsvariablen, -1,67 % (95-%-KI: -3,41 % bis 0,07 %) für die BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup>, -4,38 % (95-%-KI: -6,39 % bis -2,37 %) für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> und -7,78 % (95-%-KI: -11,56 % bis -3,99 %) für die BMI-Gruppe  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zur BMI-Gruppe  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) betragen. (90)

Eine groß angelegte Kohortenstudie von Revello et al. mit 10 698 Einlingsschwangerschaften, bei denen ein Screening auf die fetalen Trisomien 13, 18 und 21 mittels cfDNA vorgenommen wurde, konnte zeigen, dass der BMI zwischen der 10. und der 14. SSW negativ mit der FF korrelierte. Der errechnete Regressionskoeffizient zwischen dem BMI und dem dekadischen Logarithmus der FF betrug -0,016 (95-%-KI: -0,016 bis -0,015) bei  $p < 0,001$ . Der Median der FF lag bei 11 % in der euploiden Gruppe, bei 10,7 % in der Gruppe mit Trisomie 21, bei 8,6 % in der Gruppe mit Trisomie 18 und bei 7 % in der Gruppe mit Trisomie 13. Außerdem zeigte die multivariate logistische Regressionsanalyse, dass das Risiko eines Testversagens mit zunehmendem mütterlichen BMI stieg. (91)

Hou et al. untersuchten 13661 Einlingsschwangerschaften bei denen eine NIPT durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten eine Abnahme der FF mit steigendem

mütterlichen BMI. Verglichen mit der FF von 14,54 % in der BMI-Gruppe < 18,5 kg/m<sup>2</sup> waren die prozentualen Anteile der FF in den BMI-Gruppen von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> (13,37 %), von 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> (12,20 %), von 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> (11,32 %) und von 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> (11,57 %) jeweils signifikant verringert (p < 0,01). Diese Abnahme konnte auch dann statistisch signifikant belegt werden, wenn als Referenz die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> herangezogen wurde (p < 0,01). (92)

In ihrer retrospektiven Studie konnten Kinnings et al. zeigen, dass die FF mit zunehmendem BMI abnimmt. Der errechnete Rangkorrelationskoeffizient betrug etwa -0,39. Innerhalb des BMI-Bereichs von 20 bis 40 kg/m<sup>2</sup> konnte eine lineare Regression von 1,17 % FF für jeden BMI-Anstieg um 5 kg/m<sup>2</sup> beobachtet werden. Oberhalb eines BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> flachte diese Regression ab und ab 50 kg/m<sup>2</sup> war mit einer konstanten FF zu rechnen. (93)

Auch bei Zhao et al. korrelierte der mütterliche BMI mit einem Regressionskoeffizienten von -0,2146 (p < 0,0001) negativ mit der FF. Der Anteil der Schwangerschaften mit ≥ 4 % fetaler cfDNA nahm von etwa 99 % bei Schwangeren mit empfohlenem BMI bis auf etwa 94 % bei solchen mit einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> ab. (94)

Deng et al. untersuchten bei 153306 Einlingsschwangerschaften den Einfluss des mütterlichen BMI auf die FF. Sie fanden eine Abnahme des Medians der FF, mit dem Interquartilsabstand in Klammern, von 13,28 % (10,64 bis 16,42) in der BMI-Gruppe < 18,5 kg/m<sup>2</sup> auf bis zu 8,82 % (6,74 bis 11,67). Für welche BMI-Gruppe letzterer Wert gefunden wurde, ist aus dem Volltext nicht eindeutig ableitbar. Für fünf BMI-Gruppen wurden nur vier Werte ohne klare Zuordnung angegeben (p < 0,05). Die Bewertung dieser Arbeit sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und einer Abnahme der FF soll auch dann gezeigt werden können, wenn als Vergleichsgruppe Schwangere mit einem BMI von 18,5 bis < 25 kg/m<sup>2</sup> angenommen werden (p < 0,05). (95)

Das Risiko eines nicht eindeutigen Ergebnisses oder eines Testversagens, zusammengefasst als *No Call* bezeichnet, wurde in drei Arbeiten behandelt.

Hopkins et al. berichteten, dass das Risiko eines *No Call* aufgrund einer niedrigen FF mit zunehmendem mütterlichen Gewicht steigt. Ihre retrospektive Kohortenstudie ergab eine Erhöhung des *No-Call*-Risikos zwischen der 9. und der 12. SSW von 0,14 % für Schwangere < 150 lb auf 17,39 % für Schwangere > 400 lb. Das relative Risiko betrug 34,0 (95%-KI: 13,9 bis 83,3). (96)

In einer groß angelegten retrospektiven Kohortenstudie mit 2385 Schwangeren von Livergood et al. konnte gezeigt werden, dass die altersangepasste Adjusted OR für einen *No Call* im Vergleich zu Schwangeren mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> mit zunehmendem mütterlichen Gewicht steigt. Für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> betrug sie 2,31 (95%-KI: 1,21 bis 4,42) und für die BMI-Gruppe ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> 8,55 (95%-KI: 4,16 bis 17,56). (97)

Die Querschnittstudie von Rolnik et al. an zwei australischen Geburtskliniken mit 14223 Einlingsschwangerschaften zeigte für einen *No Call* von Schwangeren mit einem BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, im Vergleich zu solchen mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, eine OR von 22 (95%-KI: 13,8 bis 35,3) ( $p < 0,01$ ). Für die BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> wurde eine OR von 3 (95%-KI: 1,8 bis 4,9) ( $p < 0,01$ ) und für die BMI-Gruppe 30 bis 34,9 kg/m<sup>2</sup> eine OR von 8,4 (95%-KI: 5,1 bis 13,8) ( $p < 0,01$ ) berichtet. (98)

Die Anzahl der Trophoblasten im mütterlichen Blut wurde in einer Studie behandelt.

Panchalee et al. berichteten in einer kleineren Studiengruppe von 425 Einlingsschwangerschaften von einer geringeren Anzahl an Trophoblastenzellen mit steigendem BMI. Im Mittel, bei einer Standardabweichung in Klammern, betrug diese im Blut der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> 0,23 ( $\pm 0,25$ )/ml, im Blut der BMI-Gruppe 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> 0,18 ( $\pm 0,19$ )/ml und im Blut der BMI-Gruppe ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 0,13 ( $\pm 0,15$ )/ml ( $p < 0,001$ ). (99)

Einen Erklärungsversuch für dieses Phänomen bieten die Untersuchungen von Haghiac et al., die nahelegen, dass das Fettgewebe übergewichtiger und adipöser Schwangerer, im Vergleich zu Schwangeren im empfohlenen BMI-Bereich, aktiver in apoptotische und nekrotische Prozesse eintritt, wobei mehr DNA frei wird und sich deshalb die Menge der zirkulierenden mütterlichen cfDNA proportional erhöht. (100)

Muzzey et al. konnten für die Trisomien 13, 18 und 21 experimentell an 58 105 Schwangeren zeigen, dass durch eine angepasste NIPT die Sensitivität des Screenings die der traditionellen Aneuploidiescreenings auch für Schwangere mit einem BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> übersteigt, wenn angenommen wird, dass es kein FF-bezogenes Testversagen gibt. (101)

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit ging es um den Zusammenhang zwischen Adipositas sowie Übergewicht und nicht invasiver Pränataldiagnostik. Ziel war es, festzustellen, wie das mütterliche Gewicht und ein ansteigender BMI die diagnostische Güte und Genauigkeit der nicht invasiven pränatalen Tests beeinflussen. Es sollte beurteilt werden, ob es einen Unterschied bei der Zuverlässigkeit der diagnostischen Methoden zwischen Schwangeren unterschiedlicher BMI-Gruppen oder anders definierter Gewichtsklassen gibt. Die vorhandene Literatur wurde systematisch zusammengetragen und die relevanten Ergebnisse wurden zusammengefasst. Aufgrund der in dieser Arbeit gefundenen empirischen Forschung können die folgenden evidenzbasierten Aussagen getroffen werden.

### 4.1 Biochemische Diagnostik

Es konnten keine Arbeiten zu diesem Thema identifiziert werden. Inwiefern Validität und Reliabilität der biochemischen Diagnostik, des Triple-Tests, des Quadruple-Tests oder des biochemischen Teils des Combined Tests durch das mütterliche Gewicht beeinflusst sind, konnte mit dieser Arbeit nicht bestimmt werden. Eine gezielte unsystematische Literatursuche brachte Hinweise auf ein Absinken des Serumspiegels der im Triple-Test und im Quadruple-Test verwendeten Biomarker AFP, Beta-hCG, uE3 sowie Inhibin A mit zunehmendem mütterlichen Gewicht. (102)

Wenn das Gewicht der Frau unterschätzt wird, sind die Serummarker MOM höher als erwartet, wird das Gewicht überschätzt, sind sie niedriger als angenommen. Dies ist vermutlich auf den Verdünnungseffekt der Biomarker in einem größeren Blutvolumen zurückzuführen. Eine objektive Bewertung des mütterlichen Gewichts ist daher für eine genaue Risikoabschätzung unabdinglich. (103)

Wald et al. fanden einen Nutzen der Anpassung von AFP-Werten in Screeningprogrammen für offene Neuralrohrdefekte nach mütterlichem BMI. Auch für das Trisomie-21-Screening konnten sie einen kleinen positiven Nutzen zeigen. (104)

An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass diese Arbeiten (102-104) vermutlich deshalb nicht identifiziert wurden, weil sie vor dem Jahr 2000 erschienen sind und somit die Einschlusskriterien der Literaturrecherche nicht erfüllt haben. Davon abgesehen scheint die allgemeine Datenlage in diesem Teilbereich dünn. Es bestehen Evidenzen für die Verschiebung von einzelnen Parametern in speziellen Krankheitsentitäten wie dem Neuralrohrdefekt und Hinweise auf qualitative Verschiebungen der Serumspiegel aufgrund des mütterlichen BMI. Die S3-Leitlinie der AWMF spricht sich zwar für eine Korrektur der biochemisch ermittelten Testergebnisse nach mütterlichem Gewicht aus, macht aber keine Angaben dazu, wie diese zu erfolgen hat. Es scheint nicht abschließend geklärt, inwieweit der mütterliche BMI in die Berechnung des Risikoprofils einzugehen hat. Eine belastbare quantitative Forschung fehlt in diesem Teilbereich.

#### **4.2 Sonografische Diagnostik**

In den meisten der in dieser Arbeit identifizierten Untersuchungen geht es um die Ultraschalldiagnostik und ihre Anwendungsmöglichkeiten. Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem mütterlichen BMI und dem Ausmaß der Bauchwanddicke beziehungsweise dem abdominalen mütterlichen Fettgewebe. Dickere Bauchwände mit mehr Fettgewebe streuen und absorbieren den Ultraschallstrahl stärker als dünnere mit geringerem Fettgewebsausmaß, was zu schlechteren Auflösungen und einem ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnis führt. Die Eindringtiefe beeinflusst maßgeblich die Bildqualität der Untersuchung in allen Trimestern. (11)

Das lässt sich eindeutig mit der in dieser Arbeit gefundenen Evidenz belegen. Der Anteil der Ultraschalluntersuchungen mit als gut beurteilter Bildqualität nahm von 37 % in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf 3 % in der BMI-Gruppe 35 bis 39,9 kg/m<sup>2</sup> ab und betrug in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> sogar 0 %. (65)  
Die Rate der Ultraschallbilder mit als schlecht beurteilter Qualität stieg für Schwangere der BMI-Gruppe  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> auf das 16-Fache. (69)

Die optimale Visualisierung des fetalen Herzens gelang seltener und fiel von 87,6 % in der BMI-Gruppe  $< 25 \text{ kg/m}^2$  auf 48,1 % in der BMI-Gruppe 40 bis  $49,9 \text{ kg/m}^2$  ab. (67)

Ähnlich verhält es sich mit dem fetalen Weichteilgewebe im Gesicht. Verglichen mit Schwangeren der BMI-Gruppe 30 bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$  haben solche der BMI-Gruppe  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ein etwa 10-Mal höheres Risiko für eine unzureichende Darstellung. (68)

Auch kraniale und spinale Strukturen sind davon betroffen. Dieser Umstand kann durch den Einsatz moderner Ultraschallgeräte nicht wesentlich verbessert werden. (70, 71)

Diese geringe Bildqualität aufgrund des mütterlichen Gewichts führt in manchen Fällen sogar zu Schwierigkeiten in der Schätzung des Gestationsalters. Eine Verschiebung des geschätzten Entbindungstermins beziehungsweise des Gestationsalters von mehr als zwei Wochen ist bei Schwangeren mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  bis zu 1,73-mal wahrscheinlicher als bei solchen mit empfohlenem BMI. (37, 38)

Die S3-Leitlinie belegt diesen Effekt auch mit der in dieser Literaturarbeit identifizierten retrospektiven Geburtenstudie von Kullinger et al., die zeigt, dass Schwangere mit einem BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$  die höchste Wahrscheinlichkeit für große Unterschiede ( $-9$  bis  $-20$  Tage) zwischen dem sonografisch ermittelten und dem durch die letzte Menstruation errechneten Geburtstermin hatten. Die OR betrug 2,16 (95%-KI: 2,01 bis 2,33). Allerdings zitiert die Leitlinie hier ungenau und spricht von einem BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ , obwohl in der Arbeit  $> 40 \text{ kg/m}^2$  zu lesen ist. (11, 36)

Aus den Arbeiten zur fetalen Biometrie und zur Darstellung von Anomalien lassen sich teils widersprüchliche Aussagen ableiten. Während O'Brien et al. sowie Martins et al. mit Ausnahme der Messungen des Fruchtwasserindex keinen Einfluss des mütterlichen BMI auf die fetale Biometrie nachweisen konnten, sprechen Blitz et al. von keiner Einschränkung in der Oligohydramniondiagnostik zwischen den BMI-Gruppen. (56, 57, 63)

Fuchs et al. beobachteten wiederum eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für vollständige biometrische Untersuchungen mit steigender Bauchwanddicke bis zu einer OR von 0,3. (60)

Thornburg et al. zeigten höhere Versagensraten der Nackentransparenzmessung, gaben dafür aber keine Werte oder Konfidenzintervalle an. (59)

Bei Gandhi et al. konnte kein Einfluss des mütterlichen BMI auf die Darstellbarkeit der Nackentransparenz nachgewiesen werden. Die Beurteilung des Nasenbeins, eines Zusatzmarkers des Aneuploidiescreenings, gelang dafür signifikant schlechter. (88)

Die Dicke der fetalen Nackentransparenz scheint aber durch den mütterlichen BMI beeinflusst. Sowohl die  $\Delta$  Nackentransparenz als auch die Raten an Föten mit Werten über dem 95. MOM-Perzentil stiegen mit dem mütterlichen Gewicht. (61, 62)

Während Best et al. sowie Aagaard-Tillery et al. schlechtere Erkennungsraten für häufige Anomalien bei einer OR bis 0,99 – also gerade signifikant – feststellen konnten, fanden Hildebrand et al. keinen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Entdeckungsraten fetaler Anomalien durch die Ultraschalluntersuchung. (85–87) Dieser Umstand findet sich auch in der S3-Leitlinie wieder. Die Untersuchungen von Hildebrand et al. werden dort als Beleg für eine verringerte Entdeckungsrate angeführt. Wenn man sich aber den Volltext durchliest, kann dieser Schluss aus den ausgewiesenen Konfidenzintervallen nicht gezogen werden, da alle den Wert 1 einschließen. (11, 86)

Dashe et al. berichteten im Gegensatz dazu von einer niedrigeren Entdeckungsrate anormaler Föten in anatomischen Ultraschalluntersuchungen. Die Raten fielen von 66 % bei Schwangeren mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> auf etwa 25 % bei solchen mit einem BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>. (83)

Uhden et al. zeigten wieder anderes, da sie keinen statistisch signifikanten Einfluss des mütterlichen BMI auf die Entdeckungsraten kongenitaler Anomalien des fetalen Herzens, atrioventrikulärer Septumdefekte, der Fallot'schen Tetralogie, der Transposition der großen Arterien und des Double-Outlet-Ventrikels finden konnten. (81)

Die Studie von Bornstein et al. wird wegen der Diskrepanz zwischen Zahlenangaben im Abstract und im Volltext an dieser Stelle von der Bearbeitung ausgeschlossen, da sie keine vertrauenswürdige Quelle darstellt. (82)

Zwischen den Raten an vollständig durchgeführten anatomischen Screeninguntersuchungen sowie Aneuploidievorsorgeuntersuchungen und dem mütterlichen BMI besteht nach der Evidenz dieser Literaturarbeit ein eindeutig negativer Zusammenhang. Sowohl Thornburg et al. als auch Tsai et al., Maxwell et al. und McCormick et al. konnten diesen nachweisen. Das gilt sowohl für Standardprotokolle als auch für erweiterte Untersuchungsmodalitäten. Die Raten fielen von 79 % in der BMI-Gruppe 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> auf bis zu 49 % in der BMI-Gruppe  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>. (74, 75, 79, 80)

Ebenso stieg die Anzahl der für die vollständige Beurteilung benötigten Untersuchungen und es musste mehr Zeit dafür aufgewendet werden. (76, 78)

Die Schätzung des Geburtsgewichts scheint nicht durch den mütterlichen BMI beeinflusst. Der prozentuale Fehler lag in allen BMI-Gruppen bei 6 % und auch auf die Reproduzierbarkeit der Messung scheint das mütterliche Gewicht keinen Einfluss zu haben. (39–41, 43, 45, 46, 48, 49)

Gleiches, wenn auch nur in zwei Arbeiten untersucht, gilt für Mehrlingsschwangerschaften, bei denen ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen negativen Einfluss des mütterlichen BMI auf die Geburtsgewichtsschätzung festgestellt werden konnte. (54, 55)

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass bei Schwangeren mit erhöhtem BMI die Bildqualität verringert ist, es Probleme in der Schätzung des Gestationsalters gibt und widersprüchliche Aussagen zur Zuverlässigkeit des Aneuploidiescreenings vorliegen. Die fetale Biometrie und die Gewichtsschätzung sind nicht vom mütterlichen BMI betroffen. Das gilt auch für Mehrlingsschwangerschaften, obwohl hier die dünne Evidenzlage keine abschließenden Schlussfolgerungen zulässt. Adipöse Schwangere brauchen mehr

Untersuchungszeit und mehr Wiederholungen zur zufriedenstellenden Vervollständigung des anatomischen Ultraschallscreenings. Diesem Umstand trägt auch die Leitlinie Rechnung, indem darin angegeben wird, dass adipöse Schwangere über die längeren Untersuchungszeiten und eventuell erforderlichen Wiederholungsuntersuchungen aufgeklärt werden sollten. (11)

### 4.3 cfDNA und NIPT

In der S3-Leitlinie der AWMF heißt es, dass die diagnostische Sicherheit der cfDNA-gestützten Methoden und der NIPT aufgrund des relativen Anteils der im mütterlichen Blut frei zirkulierenden fetalen DNA bei adipösen Schwangeren eingeschränkt ist. Es wird argumentiert, dass die FF mit steigendem Gewicht abnimmt, was sich mit der in dieser Arbeit gefundenen Evidenz deckt. (11)

Beträgt die mittlere FF bei einem BMI  $\leq 24$  kg/m<sup>2</sup> 12 %, fällt sie bei einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> auf 7 %. (89)

Das ist in der Frage der Aneuploidiediagnostik eine besondere Hürde, da Revello et al. einen zusätzlichen Effekt auf die Abnahme der medianen FF für die Trisomien 18 und 13 von 11 % in euploiden Fällen auf 8,6 % beziehungsweise 7 % zeigen konnten. (91)

Der Anteil der Schwangerschaften mit  $\geq 4$  % fetaler cfDNA nimmt von etwa 99 % bei Schwangeren mit empfohlenem BMI bis auf etwa 94 % bei solchen mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ab. (94)

Adipösen Schwangeren sofort von einer NIPT abzuraten, scheint deshalb nicht gerechtfertigt.

Die Arbeit von Deng et al. wird an dieser Stelle wegen der nicht eindeutigen Angabe der Ergebnisse von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen. (95)

All diese Beobachtungen lassen sich durch die Studie von Haghiac erklären, da durch einen aktiveren Umbau und Apoptoseprozesse im Fettgewebe übergewichtiger und adipöser Schwangerer mehr DNA frei wird und somit die Menge des mütterlichen genetischen Materials proportional steigt. (100)

Auch die S3-Leitlinie argumentiert mit dem durch Hopkins, Livergood und Rolnik bestätigten Umstand, dass die No-Call-Rate der NIPT mit dem mütterlichen BMI steigt. Die OR bewegt sich für die BMI-Gruppe von 25 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> zwischen 2,31 und 3 und steigt sogar auf bis zu 8,55 bei einem BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>. (96–98)

Die Empfehlung der Leitlinie lautet, dass Schwangeren aufgrund zu geringer FF eine invasive Diagnostik angeboten werden sollte, wenn nicht alternativ eine Ultraschalldiagnostik zwischen der 12. und der 14. SSW durchgeführt wird. Dieses Vorgehen ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Sensitivität der NIPT bei Schwangeren über dem empfohlenen BMI unter die Sensitivität der traditionellen biochemischen und sonografischen diagnostischen Methoden fällt. Die Belege hierfür sind widersprüchlich, allerdings zeigt eine Untersuchung aus dem Jahr 2019 durch Muzzey et al. für die Trisomien 21, 18 und 13 über alle BMI-Gruppen hinweg eine höhere Sensitivität angepasster NIPT-Protokolle im Vergleich zu nicht DNA-gestützten Diagnostiken wie dem Triple-Test oder dem Combined Test. (11, 101)

Die BMI-bedingten Testausfälle sind nicht harmlos und führen leitlinienkonform zu erweiterten diagnostischen Untersuchungen und invasiven Tests, die mit einem Fehlgeburtsrisiko von bis zu 1 % behaftet sind und zusätzlich die Gefahr von Rhesusinkompatibilitätsreaktionen bergen. Diese weiteren Verfahren verzögern die reproduktive Entscheidungsfindung, wirken als psychische Belastung auf die Schwangeren und verursachen administrativen Mehraufwand sowie finanzielle Kosten. Obwohl, wie gezeigt werden konnte, der Anteil der FF mit maternalem BMI fällt und sich auch die Rate an No Calls in herkömmlichen NIPT-Untersuchungsprotokollen erhöht, finden sich auch Belege für neuere Vorgehensweisen mit überlegenen Testkennzahlen und besseren Outcomes für Schwangere aller BMI-Gruppen. Die genetischen Untersuchungen, die momentan auf der NIPT aufgebaut sind, sind Gegenstand regen wissenschaftlichen Diskurses und für die Humangenetik ein breites Zukunftsfeld. Sollte eine belastbare Anpassung der NIPT-Techniken gelingen, für deren Überlegenheit es heute schon Anhaltspunkte gibt, werden andere genetische Untersuchungen, Combined Test und Triple-Test sowie Amniozentese und Chorionzottenbiopsie,

beide aufgrund des hohen Fehlgeburtsrisikos, in Zukunft keine Anwendung mehr finden.

#### **4.4 Stärken und Schwächen der Arbeit**

Zu den Stärken dieser Arbeit zählen die systematische Herangehensweise an die formulierte Forschungsfrage durch die Verwendung der PICO-Fragen sowie die sorgfältige Auswahl der MeSH-Entry-Terms. Durch die gründliche Bewertung der gefundenen Quellen konnte eine hochwertige Analyse sichergestellt werden. Das Wesen einer Literaturrecherche ermöglicht die Erhebung einer breiten Datengrundlage und die Sammlung von Informationen aus einer Vielzahl an Quellen, um ein hohes Maß an Evidenz für die Beantwortung der Forschungsfrage zu gewährleisten. Das spiegelt sich auch in der Anzahl an Volltextlesungen wider, die während dieser Arbeit erfolgt sind. Auf Kosten der Precision wurde der Recall erhöht, um möglichst alle relevanten Quellen zu finden. Weiters konnten Forschungslücken im Bereich der biochemischen Diagnostik identifiziert werden. Bei der Auswahl der Quellen wurde streng auf die Vermeidung einer Ergebnisverzerrung durch einen selektiven Bias geachtet, indem im Vorhinein Ein- und Ausschlusskriterien formuliert wurden. Um zu gewährleisten, dass aktuelle Forschungsergebnisse in die Bearbeitung einfließen, wurde eine Freitextsuche des nicht indexierten Bereichs der Datenbank Medline durchgeführt.

Zu den Schwächen dieser Arbeit zählt die geringe Precision der Literatursuche von 15,8 %, die vermutlich durch den unpräzisen MeSH-Entry-Term *ultrasonography, prenatal* zustande gekommen ist. In einem Großteil der abgelehnten Quellen geht es um das breite Thema Ultraschall. Auch in dem größten Teil der als relevant beurteilten Arbeiten wurden die Auswirkungen des mütterlichen Gewichts beziehungsweise des mütterlichen BMI auf die sonografische Diagnostik untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit, die den Teilbereich Ultraschall betreffen, sollten deshalb als am zuverlässigsten und belastbarsten betrachtet werden. Zu den übrigen Schwächen zählen die Verzerrung aufgrund der sprachlichen Beschränkung auf Arbeiten in deutscher oder englischer Sprache und der fehlende Peer-Review-Aspekt.

## Literatur

1. World Health Organization. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000 [Stand: 27.03.2023]. Verfügbar unter: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=284780>.
2. Klimont J. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019 [Stand: 27.03.2023]. Verfügbar unter: [https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Oesterreichische-Gesundheitsbefragung2019\\_Hauptergebnisse.pdf](https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Oesterreichische-Gesundheitsbefragung2019_Hauptergebnisse.pdf).
3. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human reproduction* (Oxford, England) 2008; 23(2):324–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077317/>.
4. Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247(2):53–5. doi: 10.1056/NEJM195207102470204.
5. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10(1):55–63. doi: 10.1071/r98010.
6. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000; 321(7272):1320–1. doi: 10.1136/bmj.321.7272.1320.
7. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(5):433–44. doi: 10.1093/humupd/dmm017.
8. Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51(5):455–9. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01343.x.
9. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes* 2014; 4(2):61–8. doi: 10.1111/cob.12048.
10. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(1):72–9. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.03.006.
11. Schäfer-Graf U, Schmidt M. Adipositas und Schwangerschaft [Stand: 27.03.2023]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-081l\\_S3\\_Adipositas-Schwangerschaft\\_2020\\_06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-081l_S3_Adipositas-Schwangerschaft_2020_06.pdf).
12. Cavicchia PP, Liu J, Adams SA, Steck SE, Hussey JR, Daguisé VG et al. Proportion of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity among non-Hispanic black, non-Hispanic white, and Hispanic women in South Carolina. *Matern Child Health J* 2014; 18(8):1919–26. doi: 10.1007/s10995-014-1437-8.

13. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe: Mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online ; + campus.thieme.de. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. (Das duale Lehrbuch).
14. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0.
15. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1357–64. doi: 10.1097/01.AOG.0000188387.88032.41.
16. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(6):636–50. doi: 10.1001/jama.2009.113.
17. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53(8):699–704. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.05.017.
18. Cai G, Sun X, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2):91–117. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.028.
19. Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, Hrsg. Die Geburtshilfe. 5. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1512096>.
20. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. 9., teilaktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017.
21. Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, Curcio C, Bui T-H. The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration. *Hum Reprod Update* 2004; 10(6):541–8. doi: 10.1093/humupd/dmh046.
22. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe: 361 Abbildungen 117 Tabellen. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
23. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984; 1(8383):926–9. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92389-4.
24. Malone FD. Nuchal translucency-based Down syndrome screening: barriers to implementation. *Semin Perinatol* 2005; 29(4):272–6. doi: 10.1053/j.semperi.2005.05.002.
25. Babbur V, Lees CC, Goodburn SF, Morris N, Breeze ACG, Hackett GA. Prospective audit of a one-centre combined nuchal translucency and triple test programme for the detection of trisomy 21. *Prenatal diagnosis* 2005; 25(6):465–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15966036/>.
26. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenatal diagnosis* 1998; 18(1):9–20.

27. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui T-H et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; 25(6):537–45. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15912479/>.
28. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10(6):356–67. doi: 10.1159/000264259.
29. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(1):7–15. doi: 10.1002/pd.2637.
30. Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45(1):43–8. doi: 10.1136/jech.45.1.43.
31. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study. *Prenatal diagnosis* 2002; 22(7):609–15. doi: 10.1002/pd.347.
32. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M et al. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall Med* 2015; 36(5):507–10. doi: 10.1055/s-0035-1553804.
33. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015; 45(3):249–66. doi: 10.1002/uog.14791.
34. Schiavenato M, Chu F. PICO: What it is and what it is not. *Nurse Educ Pract* 2021; 56:103194. doi: 10.1016/j.nepr.2021.103194.
35. Blümle A, Lagrèze WA, Motschall E. Systematische Literaturrecherche in PubMed : Eine Kurzanleitung. *Z Rheumatol* 2019; 78(2):155–72. doi: 10.1007/s00393-019-0603-1.
36. Kullinger M, Wesström J, Kieler H, Skalkidou A. Maternal and fetal characteristics affect discrepancies between pregnancy-dating methods: a population-based cross-sectional register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96(1):86–95. doi: 10.1111/aogs.13034.
37. Simic M, Wåhlin IA, Marsál K, Källén K. Maternal obesity is a potential source of error in mid-trimester ultrasound estimation of gestational age. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 35(1):48–53. doi: 10.1002/uog.7502.
38. Bak GS, Sperling L, Källén K, Salvesen KÅ. Prospective population-based cohort study of maternal obesity as a source of error in gestational age

- estimation at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(11):1281–7. doi: 10.1111/aogs.12963.
39. Aksoy H, Aksoy Ü, Karadağ ÖI, Yücel B, Aydın T, Babayiğit MA. Influence of maternal body mass index on sonographic fetal weight estimation prior to scheduled delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(10):1556–61. doi: 10.1111/jog.12755.
  40. Kritzer S, Magner K, Warshak CR. Increasing maternal body mass index and the accuracy of sonographic estimation of fetal weight near delivery. *J Ultrasound Med* 2014; 33(12):2173–9. doi: 10.7863/ultra.33.12.2173.
  41. Manzanares S, Gonzalez-Escudero A, Gonzalez-Peran E, López-Criado M, Pineda A. Influence of maternal obesity on the accuracy of ultrasonography birth weight prediction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(18):3056–61. doi: 10.1080/14767058.2019.1567708.
  42. Gonzalez MG, Reed KL, Center KE, Hill MG. Does Maternal Body Mass Index Have an Effect on the Accuracy of Ultrasound-Derived Estimated Birth Weight?: A Retrospective Study. *J Ultrasound Med* 2017; 36(5):1009–14. doi: 10.7863/ultra.16.02073.
  43. Farrell T, Holmes R, Stone P. The effect of body mass index on three methods of fetal weight estimation. *BJOG* 2002; 109(6):651–7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01249.x.
  44. Blitz MJ, Rochelson B, Stork LB, Augustine S, Greenberg M, Sison CP et al. Effect of Maternal Body Mass Index and Amniotic Fluid Index on the Accuracy of Sonographic Estimation of Fetal Weight in Late Gestation. *Am J Perinatol* 2018; 35(13):1235–40. doi: 10.1055/s-0037-1618588.
  45. Gevaerd Martins J, Kawakita T, Jain P, Gurganus M, Baraki D, Barake C et al. Impact of maternal body mass index on the accuracy of third trimester sonographic estimation of fetal weight. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 307(2):395–400. doi: 10.1007/s00404-022-06495-3.
  46. Heer IM, Kumper C, Vogtle N, Muller-Egloff S, Dugas M, Strauss A. Analysis of factors influencing the ultrasonic fetal weight estimation. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23(3):204–10. doi: 10.1159/000116742.
  47. Field NT, Piper JM, Langer O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstet Gynecol* 1995; 86(1):102–7. doi: 10.1016/0029-7844(95)00096-A.
  48. Cody F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM et al. The effect of maternal obesity on sonographic fetal weight estimation and perinatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *J Clin Ultrasound* 2016; 44(1):34–9. doi: 10.1002/jcu.22273.
  49. Ahmadzia HK, Thomas SM, Dude AM, Grotegut CA, Boyd BK. Prediction of birthweight from third-trimester ultrasound in morbidly obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4):431.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.041.
  50. Thornburg LL, Barnes C, Glantz JC, Pressman EK. Sonographic birth-weight prediction in obese patients using the gestation-adjusted prediction method. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International*

Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2008; 32(1):66–70. doi: 10.1002/uog.5319.

51. Cohen JM, Hutcheon JA, Kramer MS, Joseph KS, Abenhaim H, Platt RW. Influence of ultrasound-to-delivery interval and maternal-fetal characteristics on validity of estimated fetal weight. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 35(4):434–41. doi: 10.1002/uog.7506.
52. Paganelli S, Soncini E, Comitini G, Palomba S, La Sala GB. Sonographic fetal weight estimation in normal and overweight/obese healthy term pregnant women by gestation-adjusted projection (GAP) method. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(4):775–81. doi: 10.1007/s00404-015-3910-z.
53. Al-Obaidly S, Al-Ibrahim A, Saleh N, Al-Belushi M, Al-Mansouri Z, Khenyab N. Third trimester ultrasound accuracy and delivery outcome in obese and morbid obese pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(8):1275–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1404566.
54. Ryan HM, Morrison JJ, Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary MP, Daly S et al. The influence of maternal body mass index on fetal weight estimation in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(4):350.e1-350.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.010.
55. Al-Obaidly S, Parrish J, Murphy KE, Glanc P, Maxwell C. The Accuracy of Estimating Fetal Weight and Inter-Twin Weight Discordance by Ultrasound in Twin Pregnancies in Women With Increased Body Mass Index. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(8):696–701. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30173-0.
56. O'Brien CM, Louise J, Deussen A, Dodd JM. In overweight and obese women, fetal ultrasound biometry accurately predicts newborn measures. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; 60(1):101–7. doi: 10.1111/ajo.13025.
57. Martins JG, Kawakita T, Gurganus M, Baraki D, Jain P, Papageorghiou AT et al. Influence of maternal body mass index on interobserver variability of fetal ultrasound biometry and amniotic-fluid assessment in late pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2021; 58(6):892–9. doi: 10.1002/uog.23646.
58. Policiano C, Mendes JM, Fonseca A, Barros J, Martins D, Reis I et al. Impact of maternal weight on the intra-observer and inter-observer reproducibility of fetal ultrasonography measurements in the third trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140(1):53–9. doi: 10.1002/ijgo.12333.
59. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(6):665–9. doi: 10.1002/uog.6410.
60. Fuchs F, Houllier M, Voulgaropoulos A, Levailant J-M, Colmant C, Bouyer J et al. Factors affecting feasibility and quality of second-trimester ultrasound scans in obese pregnant women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official*

journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2013; 41(1):40–6. doi: 10.1002/uog.12311.

61. Rode L, Ekelund C, Pedersen NG, Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K et al. Maternal smoking, obesity and male fetal sex predispose to a large nuchal translucency thickness in healthy fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(3):201–7. doi: 10.1159/000319343.
62. Cowans NJ, Spencer K. The relationship between maternal body mass, smoking status and ethnicity and first trimester nuchal translucency thickness. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(5):446–9. doi: 10.1002/pd.2713.
63. Blitz MJ, Rochelson B, Stork LB, Augustine S, Greenberg M, Sison CP et al. Maternal Body Mass Index and Amniotic Fluid Index in Late Gestation. *J Ultrasound Med* 2018; 37(3):561–8. doi: 10.1002/jum.14362.
64. Yaqub M, Kelly B, Noble JA, Papageorghiou AT. The effect of maternal body mass index on fetal ultrasound image quality. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(2):200–2. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.248.
65. Eastwood K-A, Daly C, Hunter A, McCance D, Young I, Holmes V. The impact of maternal obesity on completion of fetal anomaly screening. *J Perinat Med* 2017; 45(9):1061–7. doi: 10.1515/jpm-2016-0048.
66. Khaikin Y, Bishop KA, Munawar S, Pudwell J, Davies GAL. Delay of Fetal Anatomy Ultrasound Assessment Based on Maternal Body Mass Index Does Not Reduce the Rate of Inadequate Visualization. *J Ultrasound Med* 2020; 39(11):2123–30. doi: 10.1002/jum.15319.
67. Adekola H, Soto E, Dai J, Lam-Rachlin J, Gill N, Leon-Peters J et al. Optimal visualization of the fetal four-chamber and outflow tract views with transabdominal ultrasound in the morbidly obese: Are we there yet? *J Clin Ultrasound* 2015; 43(9):548–55. doi: 10.1002/jcu.22307.
68. Chung JH, Pelayo R, Hatfield TJ, Speir VJ, Wu J, Caughey AB. Limitations of the fetal anatomic survey via ultrasound in the obese obstetrical population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(10):1945–9. doi: 10.3109/14767058.2012.670332.
69. Phatak M, Ramsay J. Impact of maternal obesity on procedure of mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(5):447–50. doi: 10.3109/01443611003797679.
70. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Wolfe HM, Sokol RJ et al. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(12):1607–11. doi: 10.1038/sj.ijo.0802759.
71. Hendler I, Blackwell SC, Treadwell MC, Bujold E, Sokol RJ, Sorokin Y. Does advanced ultrasound equipment improve the adequacy of ultrasound visualization of fetal cardiac structures in the obese gravid woman? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1616–9; discussion 1619–20. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.064.
72. Behrendt N, Foy P, Center J, Durnwald CP. Influence of maternal body mass index and gestational age on accuracy of first trimester gender assignment. *J*

- Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25(3):253–6. doi: 10.3109/14767058.2011.569616.
73. Khoury FR, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity on satisfactory detailed anatomic ultrasound image acquisition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(4):337–41. doi: 10.1080/14767050802524586.
  74. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(6):670–5. doi: 10.1002/uog.6401.
  75. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenatal diagnosis* 2010; 30(9):821–6. doi: 10.1002/pd.2554.
  76. Hunsley C, Farrell T. The influence of maternal body mass index on fetal anomaly screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182:181–4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.031.
  77. Pasko DN, Wood SL, Jenkins SM, Owen J, Harper LM. Completion and Sensitivity of the Second-Trimester Fetal Anatomic Survey in Obese Gravidas. *J Ultrasound Med* 2016; 35(11):2449–57. doi: 10.7863/ultra.15.11057.
  78. Gupta VK, Adams JH, Heiser T, Iruretagoyena JI, Hoppe KK, Antony KM. Detailed Fetal Anatomic Ultrasound Examination Duration and Association With Body Mass Index. *Obstet Gynecol* 2019; 134(4):774–80. doi: 10.1097/AOG.0000000000003489.
  79. Maxwell C, Dunn E, Tomlinson G, Glanc P. How does maternal obesity affect the routine fetal anatomic ultrasound? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(10):1187–92. doi: 10.3109/14767050903551491.
  80. McCormick A, Anaya H, Mehendale R, Fogg L, Roche M, Abramowicz J. Comparison of first trimester transvaginal anatomy scan to the second trimester structural survey in normal weight and obese populations: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(17):2319–24. doi: 10.1080/14767058.2017.1342800.
  81. Uhden M, Knippel AJ, Stressig R, Hammer R, Siegmann H, Froehlich S et al. Impact of maternal obesity and maternal overweight on the detection rate of fetal heart defects and the image quality of prenatal echocardiography. *Ultraschall Med* 2011; 32 Suppl 2:E108-14. doi: 10.1055/s-0031-1281646.
  82. Bornstein E, Sheiner E, Barnhard Y, McKeanna C, Binder D, Divon MY et al. The association of maternal BMI with fetal echogenic intracardiac foci and echogenic bowel. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(8):781–4. doi: 10.3109/14767050903314176.
  83. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5):1001–7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5.
  84. Cody F, Mullers S, Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary M et al. Correlation of maternal body mass index with umbilical artery Doppler in

- pregnancies complicated by fetal growth restriction and associated outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 154(2):352–7. doi: 10.1002/ijgo.13586.
85. Best KE, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Impact of maternal body mass index on the antenatal detection of congenital anomalies. *BJOG* 2012; 119(12):1503–11. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03462.x.
  86. Hildebrand E, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and detection rate of fetal structural anomalies. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4):246–51. doi: 10.1159/000343219.
  87. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, Nyberg DA, Collins J, Comstock CH et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenatal diagnosis* 2010; 30(1):14–22. doi: 10.1002/pd.2399.
  88. Gandhi M, Fox NS, Russo-Stieglitz K, Hanley ME, Matthews G, Rebarber A. Effect of increased body mass index on first-trimester ultrasound examination for aneuploidy risk assessment. *Obstet Gynecol* 2009; 114(4):856–9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b6bfdc.
  89. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Schluter P, Da Silva Costa F et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31(14):1865–72. doi: 10.1080/14767058.2017.1330881.
  90. Qiao L, Zhang Q, Liang Y, Gao A, Ding Y, Zhao N et al. Sequencing of short cfDNA fragments in NIPT improves fetal fraction with higher maternal BMI and early gestational age. *Am J Transl Res* 2019; 11(7):4450–9.
  91. Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016; 47(6):698–704. doi: 10.1002/uog.15851.
  92. Hou Y, Yang J, Qi Y, Guo F, Peng H, Wang D et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics* 2019; 13(1):62. doi: 10.1186/s40246-019-0244-0.
  93. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, Wang H, Guan X, McCullough RM et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis* 2015; 35(8):816–22. doi: 10.1002/pd.4625.
  94. Zhao Q, HuoJiaBieKe J, Du S. The influence of fetal gender and maternal characteristics on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48(8):653–6. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.07.001.
  95. Deng C, Liu J, Liu S, Liu H, Bai T, Jing X et al. Maternal and fetal factors influencing fetal fraction: A retrospective analysis of 153,306 pregnant women undergoing noninvasive prenatal screening. *Front Pediatr* 2023; 11:1066178. doi: 10.3389/fped.2023.1066178.

96. Hopkins MK, Koelper N, Caldwell S, Dyr B, Dugoff L. Obesity and no call results: optimal timing of cell-free DNA testing and redraw. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(4):417.e1-417.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.212.
97. Livergood MC, LeChien KA, Trudell AS. Obesity and cell-free DNA "no calls": is there an optimal gestational age at time of sampling? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(4):413.e1-413.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.011.
98. Rolnik DL, Yong Y, Lee TJ, Tse C, McLennan AC, Da Silva Costa F. Influence of Body Mass Index on Fetal Fraction Increase With Gestation and Cell-Free DNA Test Failure. *Obstet Gynecol* 2018; 132(2):436–43. doi: 10.1097/AOG.0000000000002752.
99. Panchalee T, Vossaert L, Wang Q, Crovetti BR, McCombs AK, Wapner RJ et al. The effect of maternal body mass index and gestational age on circulating trophoblast yield in cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenatal diagnosis* 2020; 40(11):1383–9. doi: 10.1002/pd.5755.
100. Haghiac M, Vora NL, Basu S, Johnson KL, Presley L, Bianchi DW et al. Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(11):2213–9. doi: 10.1038/oby.2012.138.
101. Muzzey D, Goldberg JD, Haverty C. Noninvasive prenatal screening for patients with high body mass index: Evaluating the impact of a customized whole genome sequencing workflow on sensitivity and residual risk. *Prenatal diagnosis* 2020; 40(3):333–41. doi: 10.1002/pd.5603.
102. Palomaki G, Panizza D, Canick J. Screening for Down syndrome using AFP, uE3 and hCG: effect of maternal weight. *Am J Hum Genet* 1990.
103. Rose NC. Genetic Screening and the Obese Gravida. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(1):140–7. doi: 10.1097/GRF.0000000000000172.
104. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(2):144–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14474.x.