

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Wertigkeit des Ductus venosus im pränatalen
Screening auf Herzfehler**

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

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

vorgelegt von

Eberle, Katrin

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Kerst

Tag der Disputation: 16.04.2021

Meiner lieben Familie.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| 1 Einführung in die Thematik | 1 |
| 1.1 Ultraschall in der Schwangerschaft | 1 |
| 1.2 Das kombinierte Ersttrimester-Screening | 2 |
| 1.2.1 Maternales Alter | 3 |
| 1.2.2 Fetale Nackentransparenz..... | 4 |
| 1.2.3 Biochemische Marker PAPP-A und freies β -hCG..... | 5 |
| 1.3 Zusatzmarker im erweiterten Ersttrimester-Screening..... | 6 |
| 1.3.1 Fetales Nasenbein..... | 6 |
| 1.3.2 Beurteilung des Blutflusses über der Trikuspidalklappe | 7 |
| 1.3.3 Beurteilung des Blutflusses des Ductus venosus | 7 |
| 1.3.3.1 Funktion des Ductus venosus im fetalen Kreislauf | 8 |
| 1.3.3.2 Unterschiedliche Flusskurven des Blutflusses im Ductus venosus.... | 10 |
| 1.4 Ersttrimester-Screening auf Aneuploidien | 14 |
| 1.4.1 Detektionsraten des erweiterten Ersttrimester-Screenings im Screening auf Aneuploidien..... | 14 |
| 1.4.2 Neue Screeningverfahren: Zellfreie DNA | 15 |
| 1.5 Ersttrimester-Screening zur frühen Fehlbildungsdiagnostik | 17 |
| 1.5.1 Kongenitale Herzfehler als häufige Fehlbildungen | 17 |
| 1.5.2 Fetale Nackentransparenz und Trikuspidalklappenregurgitation im Screening auf Herzfehler | 18 |
| 1.5.3 Beurteilung des Ductus venosus im Screening auf Herzfehler | 19 |
| 1.6 Fragestellung und Zielsetzung..... | 22 |
| 2 Material und Methoden..... | 23 |
| 2.1 Datenkollektiv | 23 |
| 2.2 Einschlusskriterien der durchgeführten Studie | 23 |
| 2.3 Ausschlusskriterien..... | 24 |
| 2.4 Am Studienkollektiv ermittelte Parameter | 26 |
| 2.5 Methodik..... | 27 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 2.6 | Statistische Analyse | 29 |
| 3 | Ergebnisse | 30 |
| 3.1 | Allgemeine Analyse der Studienpopulation | 30 |
| 3.2 | Analyse der maternalen Daten | 35 |
| 3.3 | Analyse des Gestationsalters, des fetalen Wachstums und der Nackentransparenz | 39 |
| 3.4 | Analyse auf vorliegende Korrelationen zwischen Studienparametern | 47 |
| 3.5 | Detektionsraten durch Parameter der Ductus venosus Flusskurve ... | 49 |
| 3.6 | Detektionsraten durch Kombination von Ductus venosus Flussparametern..... | 75 |
| 4 | Diskussion | 84 |
| 4.1 | Das Beobachtungskollektiv..... | 84 |
| 4.2 | Wichtige maternale Daten der Schwangerschaft..... | 86 |
| 4.3 | Wesentliche fetale Marker zur Schwangerschaft..... | 87 |
| 4.4 | Wesentliche Ergebnisse der Studie..... | 89 |
| 4.5 | Vergleich zu bisherigen Studien | 96 |
| 4.6 | Limitationen und Vorteile dieser Studie | 98 |
| 4.7 | Zukünftige Chancen und Möglichkeiten..... | 98 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 101 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 103 |
| 7 | Erklärung zum Eigenanteil..... | 114 |
| 8 | Veröffentlichungen..... | 115 |
| 9 | Danksagung..... | 116 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht über relevante Dopplerindices | 12 |
| Tabelle 2: Übersicht über die häufigsten kongenitalen Herzfehler | 18 |
| Tabelle 3: Ermittelte schwangerschaftsbezogene Parameter | 26 |
| Tabelle 4: Ermittelte Parameter der Ductus venosus Flusskurve | 27 |
| Tabelle 5: Einlings- und Geminischwangerschaften | 30 |
| Tabelle 6: Untergliederung der Studienpopulation in zwölf Subgruppen | 32 |
| Tabelle 7: Vorkommende kongenitale Herzfehler..... | 34 |
| Tabelle 8: Durchschnittswerte des mütterlichen Alters im Studienkollektiv | 36 |
| Tabelle 9: Unterschiede im mütterlichen Alter in den zwölf Subgruppen..... | 37 |
| Tabelle 10: Nikotinabusus während der Schwangerschaft..... | 38 |
| Tabelle 11: Gestationsalter der Studienpopulation..... | 40 |
| Tabelle 12: Scheitel-Steiß-Länge in der Studienpopulation..... | 41 |
| Tabelle 13: Fetale Nackentransparenz in der Studienpopulation | 43 |
| Tabelle 14: Nackentransparenz größer 3,5 mm in der Studienpopulation..... | 44 |
| Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test zur fetalen Nackentransparenz | 46 |
| Tabelle 16: Korrelation der Flussparameter des Ductus venosus mit Kovarianten | 47 |
| Tabelle 17: Flussrichtung der a-Welle | 49 |
| Tabelle 18: DV PIV und MoM PIV | 51 |
| Tabelle 19: MoM PIV der Kontrollgruppe als Referenzwert..... | 52 |
| Tabelle 20: Detektionsraten mittels MoM PIV (I) | 53 |
| Tabelle 21: Detektionsraten mittels MoM PIV (II) | 53 |
| Tabelle 22: MoM v/S-Ratio..... | 55 |
| Tabelle 23: MoM v/S-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert..... | 56 |
| Tabelle 24: Detektionsraten mittels MoM v/S-Ratio (I) | 56 |
| Tabelle 25: Detektionsraten mittels MoM v/S-Ratio (II) | 57 |
| Tabelle 26: MoM v/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert..... | 58 |
| Tabelle 27: MoM v/D-Ratio..... | 59 |
| Tabelle 28: Detektionsraten mittels MoM v/D-Ratio (I) | 61 |
| Tabelle 29: Detektionsraten mittels MoM v/D-Ratio (II) | 62 |
| Tabelle 30: MoM a/S-Ratio..... | 63 |
| Tabelle 31: MoM a/S-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert..... | 64 |
| Tabelle 32: Detektionsraten mittels MoM a/S-Ratio (I) | 65 |
| Tabelle 33: Detektionsraten mittels MoM a/S-Ratio (II) | 66 |
| Tabelle 34: MoM a/D-Ratio..... | 68 |
| Tabelle 35: MoM a/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert | 69 |
| Tabelle 36: Detektionsraten mittels der MoM a/D-Ratio (I)..... | 70 |
| Tabelle 37: Detektionsraten mittels der MoM a/D-Ratio (II)..... | 71 |
| Tabelle 38: MoM S/D-Ratio | 72 |
| Tabelle 39: MoM S/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert | 73 |

- Tabellenverzeichnis -

| | |
|---|----|
| Tabelle 40: Detektionsraten mittels MoM S/D-Ratio (I) | 74 |
| Tabelle 41: Detektionsraten mittels MoM S/D-Ratio (II) | 75 |
| Tabelle 42: Detektionsraten mittels Kombination aus MoM a/S- und MoM v/S-Ratio..... | 76 |
| Tabelle 43: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM v/D-Ratio | 78 |
| Tabelle 44: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM a/S-Ratio | 79 |
| Tabelle 45: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM a/D-Ratio..... | 80 |
| Tabelle 46: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM S/D-Ratio | 81 |
| Tabelle 47: Detektionsraten mittels des MoM PIV, der MoM a/S-Ratio und der Nackentransparenz | 82 |
| Tabelle 48: Detektionsraten mittels der MoM a/S- und MoM S/D-Ratio | 83 |
| Tabelle 49: Vergleich der Detektionsraten mit der aktuellen Studienlage | 90 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Risikofaktor mütterliches Alter | 3 |
| Abbildung 2: Sonographische Messung der fetalen Nackentransparenz | 5 |
| Abbildung 3: Normalbefund einer Flusskurve des Ductus venosus..... | 11 |
| Abbildung 4: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel I)..... | 13 |
| Abbildung 5: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel II)..... | 13 |
| Abbildung 6: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel III)..... | 14 |
| Abbildung 7: Konzeptionsarten der Studienpopulation..... | 33 |
| Abbildung 8: Verteilung des maternalen Alters im Studienkollektiv | 35 |
| Abbildung 9: Verteilung des mütterlichen BMI in der Gesamtpopulation | 39 |
| Abbildung 10: Korrelation zwischen Gestationsalter und Scheitel-Steiß-Länge..... | 42 |
| Abbildung 11: Boxplot zur fetalen Nackentransparenz der Studienpopulation | 45 |
| Abbildung 12: Lineare Regressionsgerade zur Korrelation | 48 |
| Abbildung 13: Verteilung der medianen MoM v/D-Ratio..... | 60 |
| Abbildung 14: Verteilung der medianen MoM a/D-Ratio | 67 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| β-hCG | β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropin |
| BMI | B ody- M ass- I ndex (deutsch: Körper-Masse-Index) |
| cfDNA | C ell-free DNA (deutsch: Zellfreie DNA) |
| DCDA | D ichorial- d iamnion |
| DNA | D esoxyribonucleic a cid (deutsch: Desoxyribonukleinsäure, DNS) |
| DORV | D ouble o utlet r ight v entricle (deutsch: rechter Doppelausstromventrikel) |
| DR | D etektionsrate |
| DV | D uctus v enosus |
| PIV | P ulsatility i ndex for v eins (deutsch: venöser Geschwindigkeitsindex) |
| PVIV | P eak v elocity i ndex for v eins (deutsch: venöser Spitzengeschwindigkeitsindex) |
| ETS | E rsttrimester- S creening |
| FMF | F etal M edicine F oundation (deutsch: gemeinnütziger Verein zur standardisierten vorgeburtlichen Diagnostik) |
| FPR | F alsch- P ositiv- R ate |
| GA | G estations a lter |
| iGeL | I ndividuelle G esundheitsleistung |
| ICSI | I ntracytoplasmic s perm i njection (deutsch: intrazytoplasmatische Spermieninjektion) |
| ISUOG | I nternational S ociety of U ltrasound in O bstetrics & G ynecology (deutsch: internationale Gesellschaft für Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe) |
| IUGR | I ntrauterine g rowth r estriction (deutsch: intrauterine Wachstumsretardierung) |
| IVF | I n- v itro- F ertilisation |
| MA | M ütterliches A lter |
| MCDA | M onochorial- d iamnion |
| MoM | M ultiple o f M edian (deutsch: Vielfaches des Medians) |
| NIPT | N on- i nvasive p renatal t esting (deutsch: Nicht-invasiver Pränataltest) |
| NT | N ackentransparenz |
| OR | O dds- R atio |
| PAPP-A | P regnancy- a ssociated p lasma p rotein A (deutsch: Schwangerschafts-assoziiertes Plasma Protein A) |
| SGA | S mall for g estational a ge (deutsch: ein für das Gestationsalter vermindertes Wachstum) |
| SSL | S cheitel- S teiß- L änge |
| SSW | S chwangerschafts w oche |
| Tamx | T ime- a veraged m aximum v elocity (deutsch: über die Zeit gemittelte Maximalgeschwindigkeit) |
| Vm | M aximum v elocity (deutsch: Maximalgeschwindigkeit) |

1 Einführung in die Thematik

1.1 Ultraschall in der Schwangerschaft

Mit der zunehmend technischen Entwicklung der Sonographie und deren Einführung in der Schwangerschaft im Jahre 1966 [1] wurde in den 1970er Jahren mit der weiteren Verbreitung der Sonographie eine mindestens einmal stattfindende Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft angedacht [2]. Dieses Konzept wurde 1979 ausgebaut und als Ultraschallscreening für alle Schwangeren umgesetzt. Zwei Jahre später, im Jahre 1981, wurde erweiternd ein Dreistufenkonzept eingeführt, welches der Qualitätssicherung diene. Dabei führten Ärzte mit Stufe-I-Diplom lediglich eine basale Ultraschalldiagnostik durch. Bei organischen Auffälligkeiten im Stufe-I-Screening wurde von zertifizierten Zentren eine Feindiagnostik (Stufe II) und eine Diagnostik zur intrauterinen Therapie (Stufe III) vorgenommen [3].

Gemäß den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien des gemeinsamen Bundesausschuss hat jede Schwangere ein Anrecht auf ein dreistufiges Ultraschallscreening bestehend aus dem 1. Screening zwischen der 8. und 11+6 Schwangerschaftswoche (SSW), dem 2. Screening zwischen der 18. und 21+6 SSW und dem 3. Screening zwischen der 28. und 31+6 SSW. Dabei liegt der Fokus im ersten Screening neben der Darstellung des Embryos und dessen Herzaktion vor allem auf dem Nachweis des intrauterinen Sitzes, der Datierung der Schwangerschaft und dem Erkennen und Klassifizieren von Mehrlingen. Zudem wird die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) ermittelt und neben sonographischen Auffälligkeiten auf eine zeitgerechte Entwicklung geachtet. Im zweiten Screening kann die Schwangere zwischen einer Sonographie mit Biometrie ohne systematische Untersuchung der fetalen Morphologie (Basisultraschall) oder mit systematischer Untersuchung der fetalen Morphologie (erweiterter Basisultraschall) wählen. Im dritten Screening liegt der Schwerpunkt ebenfalls auf der Sonographie mit Biometrie und der Feststellung der Kindslage. Über dieses, in den Mutterschaftsrichtlinien verankertes dreistufiges Ultraschallscreening hinaus, besteht bei den werdenden Eltern sehr häufig der Wunsch nach einer umfassenden vorgeburtlichen Diagnostik und nach einer frühzeitigen Risikobeurteilung bezüglich des Vorliegens

chromosomaler Störungen und angeborener Fehlbildungen. Bei Auffälligkeiten in einer der drei Ultraschallscreening-Untersuchungen, bei erhöhtem mütterlichen Alter, familiärer Belastung oder auf persönlichen Wunsch der Schwangeren hin, können umfassende pränataldiagnostische Untersuchungen angestrebt werden. Gemäß der 1993 getroffenen Definition der „European Study Group on Prenatal Diagnosis“ [4] zählen zur Pränataldiagnostik diejenigen diagnostischen Maßnahmen, durch welche eine vorgeburtliche Detektion oder ein vorgeburtlicher Ausschluss chromosomaler, morphologischer, struktureller, funktioneller und molekularer Störungen möglich sind [4]. Grundsätzlich wird zwischen einer nicht-invasiven und einer invasiven pränatalen Diagnostik unterschieden. Dabei hat die pränatale Diagnostik im ersten Trimenon einen besonders hohen Stellenwert, weil eine möglichst frühe Diagnostik den werdenden Eltern Zeit für eine optimale Schwangerschaftsbetreuung, Geburtsplanung und Vorbereitung auf das ungeborene Kind gewährleistet, aber auch Zeit für eine Entscheidungsfindung bezüglich des Fortsetzens der Schwangerschaft lässt.

1.2 Das kombinierte Ersttrimester-Screening

Das Ersttrimester-Screening (ETS) als nicht-invasive pränataldiagnostische Methode zur Risikoberechnung einer fetalen Chromosomenstörung ist in Deutschland eine individuelle Gesundheitsleistung (iGeL) und wird zwischen der 11+0 und 13+6 SSW durchgeführt. In den 1990er Jahren durch Kypros Nicolaides und dessen Arbeitsgruppe eingeführt [5], wurde im Ersttrimester-Screening zunächst nur eine Risikokalkulation für Aneuploidien, insbesondere für die Trisomie 21 vorgenommen [6]. Im pränatalen Screening auf Aneuploidien stellt das Ersttrimester-Screening seit nunmehr 20 Jahren den Goldstandard der pränatalen, nicht-invasiven Diagnostik dar [7]. Darüber hinaus kann im Rahmen des Ersttrimester-Screenings neben dem Aneuploidie-Screening heute aber auch eine frühe feindiagnostische Untersuchung auf strukturelle Fehlbildungen durchgeführt werden. Außerdem kann eine Beurteilung des Risikos für weitere maternale und fetale Schwangerschaftskomplikationen wie der Präeklampsie oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung (englisch: intrauterine growth restriction, IUGR)

erfolgen [8], [9]. Nachfolgend wird auf die aktuell im kombinierten Ersttrimester-Screening ermittelten und in die Risikokalkulation einfließenden Parameter eingegangen.

1.2.1 Maternales Alter

Das maternale Alter (mütterliches Alter, MA) war bis Ende der 1970er Jahre der alleinige Parameter für die Risikokalkulation im Aneuploidie-Screening [7], [10], [11]. Mit steigendem mütterlichen Alter nimmt das Risiko für chromosomale Anomalien, insbesondere für die Trisomie 21, 18 und 13 zu, wohingegen das steigende mütterliche Alter keinen Einfluss auf die Häufigkeit des Turner-Syndroms oder der Triploidie hat [12]. Abbildung 1 zeigt das Risiko für numerische Chromosomenaberrationen in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter [12].

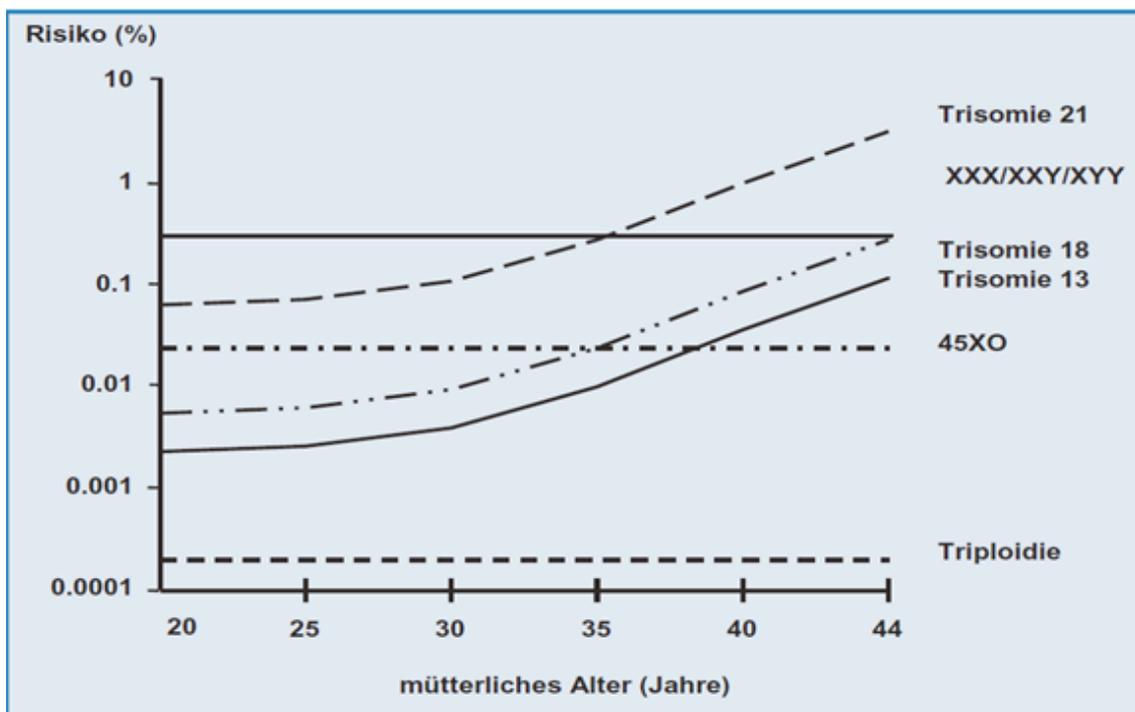


Abbildung 1: Risikofaktor mütterliches Alter

Dargestellt ist das Risiko (in %) ausgewählter numerischer Chromosomenaberrationen in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter (in Jahren) [12]. Neben den klassischen Trisomien (Trisomie 21, 18 und 13) sind die Monosomie X (45XO, Turner-Syndrom), die Triploidie, das Triple-X-Syndrom (XXX), das Klinefelter-Syndrom (XXY) und das Diplo-Y-Syndrom (XYY) aufgeführt. Mit freundlicher Genehmigung von Jo Wakula (Education Department Co-ordinator, The Fetal Medicine Foundation) vom 04.02.2020.

Im Screening auf Aneuploidien können alleine auf dem mütterlichen Alter basierend 30% aller Feten mit Trisomie 21 bei einer Falsch-Positiv-Rate (FPR) von 5% detektiert werden [12]. Für dieselbe FPR von 5% liegt die kombinierte Detektionsrate (DR) für die Trisomie 18, die Trisomie 13, das Turner-Syndrom und die Triploidie lediglich auf Basis des mütterlichen Alters bei 13,2% [13]. Auch Karadžov-Orlić et al. (2012) zeigten, dass bei einem Cut-off-Wert des mütterlichen Alters ≥ 35 Jahren 51% der Feten mit Trisomie 21, 47% der Feten mit Trisomie 18, 88,8% derjenigen mit Trisomie 13 und kein Fetus aus der Gruppe des Turner-Syndroms detektiert werden [14]. Bei 35% der euploiden Feten lag das mütterliche Alter hier jedoch ebenfalls über dem Cut-off Wert von ≥ 35 Lebensjahren [14]. Aus diesem Grund konnte sich eine Risikokalkulation, die alleinig auf dem mütterlichen Alter basierte, nicht durchsetzen und sollte durch sonographisch ermittelbare Parameter, wie beispielsweise durch die fetale Nackentransparenz, ergänzt werden.

1.2.2 Fetale Nackentransparenz

Unter dem Begriff der fetalen Nackentransparenz (NT) wird ein flüssigkeitsgefüllter, subkutan gelegener Raum am fetalen Nacken zwischen der Haut und dem Weichteilgewebe über der Halswirbelsäule verstanden [6]. Abbildung 2 zeigt eine beispielhafte sonographische Messung der fetalen Nackentransparenz an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen. Als Marker im Screening auf Aneuploiden wurde die fetale Nackentransparenz 1992 durch die Arbeitsgruppe um Kypros Nicolaides etabliert. Bei einer Nackentransparenz ≥ 3 mm erhöht sich das Risiko für eine chromosomale Anomalie um mehr als das 10-fache, wohingegen es sich bei einer Nackentransparenz < 3 mm um das 3-fache vermindert. Mit zunehmender fetaler Nackentransparenz steigt das Anomalie-Risiko an [6].

Über die fetale Nackentransparenz als Screening-Parameter können 79,3% der Feten mit Trisomie 21 bei einer FPR von 5% detektiert werden [15]. In Kombination mit dem mütterlichen Alter liegt die Detektionsrate für die Trisomie 21 bei 70-80% bei einer FPR von ebenfalls 5% [12]. Die Detektionsraten liegen bei einer Kombination aus mütterlichem Alter und fetaler Nackentransparenz

unter derselben FPR für die Trisomie 18, die Trisomie 13, das Turner-Syndrom oder die Triploidie bei 79,1% [13].

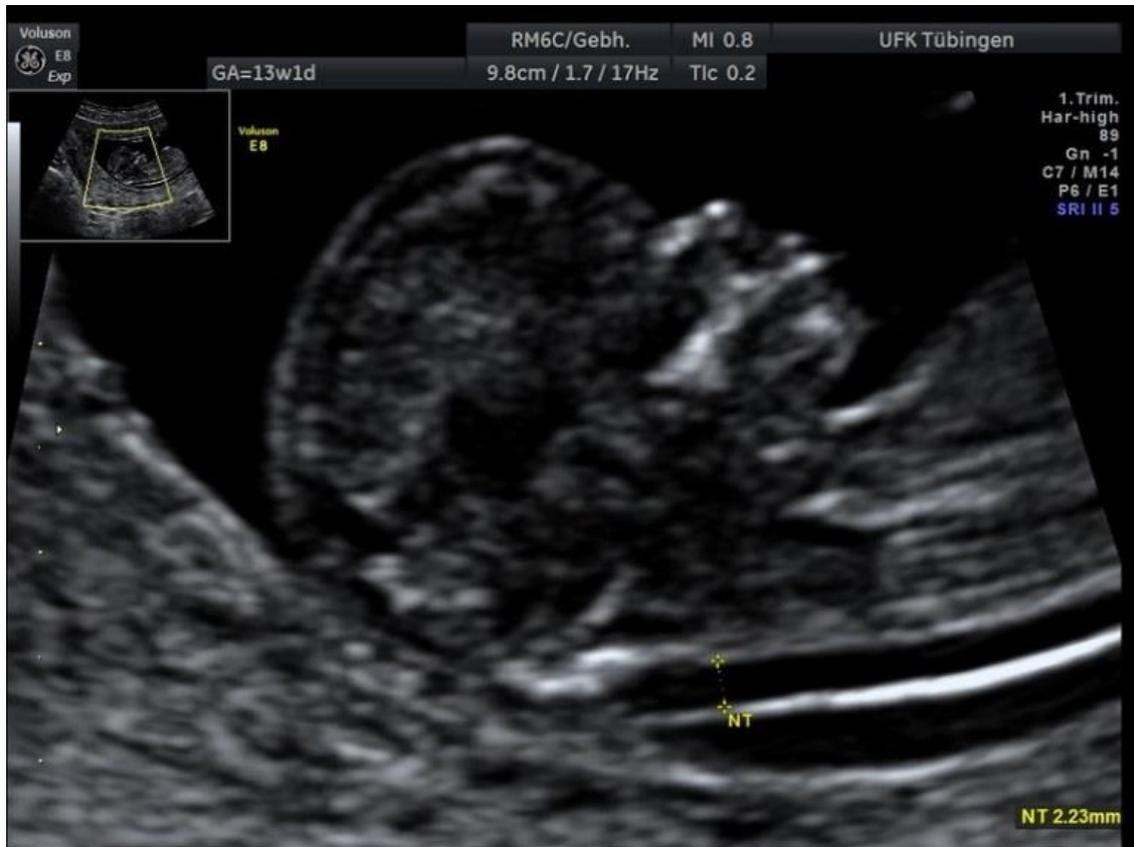


Abbildung 2: Sonographische Messung der fetalen Nackentransparenz

Ultrasonographisch dargestellt ist eine Aufnahme des fetalen Kopfes, Nackens und des fetalen Thorax. Die gelbe Markierung kennzeichnet die Messung der fetalen Nackentransparenz (NT), welche hier beispielhaft bei 2,23 mm liegt. Die Abbildung wurde von Herrn PD Dr. Wagner (Universitätsfrauenklinik Tübingen, Abteilung Pränatale Diagnostik und Medizin) zur Verfügung gestellt.

1.2.3 Biochemische Marker PAPP-A und freies β -hCG

Maternale Serum-Spiegel der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -hCG), des alpha-Fetoproteins und des unkonjugierten Estriols wurden bereits in den 1990er Jahren im zweiten Trimester der Schwangerschaft im Screening auf Trisomie 21 verwendet [16]. Im Screening auf Trisomie 21 erwiesen sich im ersten Trimester der Schwangerschaft das Pregnancy-associated plasma Protein A (PAPP-A) und das freie β -hCG [17], [18] als sinnvolle biochemische Marker. Während das PAPP-A in einer gesunden euploiden Schwangerschaft mit zunehmendem Gestationsalter (GA) zwischen der 7. und 40. SSW stetig ansteigt [19], verdoppelt sich der

Serumspiegel des β -hCGs im ersten Trimenon alle 48 h bis zu einem Maximum in der 10. SSW, fällt dann über sechs Wochen auf ein Fünftel der Maximalkonzentration ab und bleibt bis zur Geburt konstant bei dieser Konzentration [20]. Spencer et al. wiesen 1999 im Screening auf Trisomie 21 zwischen der 10. und 14. SSW bei einer FPR von 5% Detektionsraten von 33% (freies β -hCG als alleiniger Marker), 38% (PAPP-A als alleiniger Marker), 67% (freies β -hCG und PAPP-A in Kombination mit dem mütterlichen Alter) und 89% (freies β -hCG, PAPP-A, mütterliches Alter und fetale Nackentransparenz) nach [21]. Diese Studie zeigt eindrücklich, wie die Kombination bestimmter Parameter in einer gemeinsamen Risikokalkulation zu erheblich besseren Detektionsraten führt. Durch Zusatzmarker können diese weiter erhöht werden.

1.3 Zusatzmarker im erweiterten Ersttrimester-Screening

Im erweiterten Ersttrimester-Screening auf das Vorliegen einer Aneuploidie können drei weitere, wichtige Zusatzmarker untersucht werden: die Beurteilung des fetalen Nasenbeins, des Blutflusses im Ductus venosus (DV) und über der Trikuspidalklappe [22]. Nachfolgend werden diese drei Parameter in einem zusammenfassenden Überblick vorgestellt.

1.3.1 Fetales Nasenbein

1866 von Langdon Down beschrieben ist eine kleine Nase im Sinne einer nasalen Hypoplasie ein wesentliches Charakteristikum von Feten und Kindern mit Trisomie 21 [23]. Auf Basis dieser Beobachtung wurde das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit des fetalen Nasenbeins als additiver Sonographie-Marker im pränatalen Screening auf Trisomie 21 integriert [24]. Während bei euploiden Feten das fetale Nasenbein in 99,5% der Fälle zwischen der 11. und 14. SSW nachweisbar war, konnte es lediglich bei 27% der Feten mit Trisomie 21 detektiert werden [24]. Übereinstimmende Ergebnisse zeigt auch eine Studie von Kagan et al. (2009), nach welcher das fetale Nasenbein bei 2,6% der euploiden Feten, bei 59,8% der Feten mit Trisomie 21, bei 52,8% der Feten mit Trisomie 18 und bei 45,0% der Feten mit Trisomie 13 nicht vorhanden war. Im Falle eines Turner-Syndroms war das fetale Nasenbein bei allen Feten nachweisbar [25]. Bei einer FPR von 5%

werden durch Addition der Messung des fetalen Nasenbeins zum mütterlichen Alter und der fetalen Nackentransparenz 86,8% der Feten mit Trisomie 18, Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie detektiert [13]. Im Screening auf Trisomie 21 werden durch Addition des fetalen Nasenbeins zum mütterlichen Alter, der fetalen Nackentransparenz und Herzfrequenz, dem freien β -hCG und PAPP-A 91% der betroffenen Feten detektiert, wobei die FPR von 3,0% (ohne Beurteilung des fetalen Nasenbeins) auf 2,5% gesenkt werden konnte [25].

1.3.2 Beurteilung des Blutflusses über der Trikuspidalklappe

In der Arbeitsgruppe um I.C. Huggon fiel 2003 im Rahmen echokardiographischer Untersuchungen zwischen der 11. und 14. SSW bei Feten mit erhöhter Nackentransparenz (> 4 mm) und mit Verdacht auf eine kongenitale Fehlbildung gehäuft eine Trikuspidalklappenregurgitation auf [26]. 59% der Feten mit Trisomie 21, 33% der Feten mit Trisomie 18, 45% der Feten mit Trisomie 13 und 23% der Feten mit dem Turner-Syndrom wiesen eine Regurgitation über der Trikuspidalklappe auf [26]. Wird die Trikuspidalklappenregurgitation als Parameter im Screening auf Aneuploidien zusätzlich zum mütterlichen Alter, der fetalen Nackentransparenz, den beiden Serummarkern β -hCG und PAPP-A und der fetalen Herzfrequenz ermittelt, verbesserte sich bei einer FPR von 3% die Detektionsrate für Feten mit Trisomie 21 von 91% auf 96%, verschlechterte sich für Feten mit Trisomie 18 von 100% auf 92% und blieb für Feten mit Trisomie 13 und dem Turner-Syndrom bei 100% konstant [27].

1.3.3 Beurteilung des Blutflusses des Ductus venosus

Die Duplexsonographie des Ductus venosus wurde im Hinblick auf ihre diagnostischen Möglichkeiten im pränatalen Screening 1991 erstmals beschrieben und anschließend als additive sonographische Untersuchung in das bisherige Ersttrimester-Screening integriert [28]. Im Anschluss wird gezielt auf dessen Anatomie, Lage und Funktion sowie normale und abweichende Flusskurven und die dopplersonographische Messung eingegangen. An dieser Stelle soll die Bedeutung der Beurteilung des Blutflusses im Ductus venosus im pränatalen Screening beleuchtet werden. Maiz et al. (2009) konnten durch eine

Metaanalyse von sieben Studien zeigen, dass ein abnormaler Fluss im Ductus venosus bei insgesamt 5,2% der euploiden Feten, bei 70,8% der von Trisomie 21 betroffenen Feten, bei 76,9% der vom Turner-Syndrom betroffenen Feten, bei 81,8% der von einer Trisomie 13 betroffenen Feten und bei 89,3% der von einer Trisomie 18 betroffenen Feten beobachtet wurde [29]. Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien beliefen sich unter Hinzunahme des Ductus venosus zusätzlich zu den Parametern maternales Alter, fetale Nackentransparenz und Herzfrequenz und den beiden Serummarkern freies β -hCG und PAPP-A bei einer FPR von 3% auf 96% für Feten mit Trisomie 21, auf 92% für Feten mit Trisomie 18, auf 100% für Feten mit Trisomie 13 sowie auf 100% für Feten mit Turner-Syndrom [29]. Im Rahmen des Screenings auf Trisomie 21 bestätigten auch Togrul et al. (2015) und Maiz et al. (2012), dass die additive Untersuchung des Ductus venosus mit Messung des Ductus venosus Pulsatility index for veins (DV PIV) die Genauigkeit der Screening-Leistung verbessert [30], [31].

1.3.3.1 Funktion des Ductus venosus im fetalen Kreislauf

Der Ductus venosus hepatis wurde erstmals 1561 von Andreas Vesalius in dem 1564 erschienenen Buch „Examen observationium Falloppii“ beschrieben [32]. Er erhielt seinen Namen (Ductus venosus Arantii oder Ductus arantii) vom italienischen Anatom Giulio Cesare Aranzi, welcher mit seinem Buch „De humano foetu libellus“ aus dem Jahre 1563 lange Zeit als Entdecker und Erstbeschreiber des Ductus venosus galt [33].

Der Ductus venosus ist eine während der Embryonal- und Fetalzeit bestehende leicht trichterförmige Vene, welche intrahepatisch gelegen ist. Nach Abgabe eines Gefäßastes zur Portalvene geht die Umbilikalvene in ihrem terminalen Abschnitt in den Ductus venosus über [34]. Dieser führt als venöse Kurzschlussverbindung einen Teil des von der Plazenta über die Umbilikalvene kommenden sauerstoff- und nährstoffreichen Blutes in die untere Hohlvene, wobei die Leber umgangen wird [35]. In der 20. SSW münden etwa 30% des sauerstoffreichen Blutes aus der Umbilikalvene über den Ductus venosus in die untere Hohlvene [36], wohingegen der Anteil bei Feten, welche dem

Geburtsstermin näher sind (35. SSW), bei ca. 20% liegt [37], [38]. Der Ductus venosus mündet in einem spitzen Winkel von etwa 48° in die untere Hohlvene kurz vor deren Einmündung in den rechten Herzvorhof [39]. Der mit 10 bis 22 cm/s fließende Blutfluss der Umbilikalvene wird beim Einstrom in den Ductus venosus aufgrund des portokavalen Drucks auf 60 bis 85 cm/s beschleunigt [40], [41]. Dadurch kommt dem Ductus venosus innerhalb des Konzeptes der Via sinistra eine bedeutende Rolle zu [42]. Im rechten Vorhof findet an der Crista terminalis eine Trennung des oxygenierten Blutes aus dem Ductus venosus mit vergleichsweise hoher kinetischer Energie und dem verbleibenden desoxygenierten Blut aus der unteren und oberen Hohlvene statt [43]. Hierbei wird das sauerstoffreichere Blut unter Vermeidung einer Durchmischung mit sauerstoffärmerem Blut über das Foramen ovale, welches durch die höhere kinetische Energie offen gehalten wird, in den linken Vorhof geleitet, sodass das sauerstoffreiche Blut der coronaren und cerebralen Versorgung zur Verfügung steht [43], [44].

1991 zeigte die Arbeitsgruppe um Kiserud, dass die Duplexsonographie des Ductus venosus im ersten Trimenon neue diagnostische Möglichkeiten im Rahmen des Ersttrimester-Screenings bietet [28]. Gemäß den Leitlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) wird die Duplexsonographie des Ductus venosus zwischen der 11+0 und 13+6 SSW, im Rahmen des Ersttrimester-Screenings, durchgeführt [45], [46]. Die Fetal Medicine Foundation des United Kingdoms (FMF UK) stellt folgende weitere, von Maiz N. et al. (2008) aufgegriffene, Kriterien zur Erstellung eines dopplersonographischen Bildes des Ductus venosus zusammen. Nach Identifikation mittels Farbdoppler-Untersuchung und Darstellung des Ductus venosus soll dieser auf Höhe des Isthmus im Bereich des Aliasings, der Stelle höchster Flussgeschwindigkeit am Abgang aus der Nabelvene, mittels gepulstem Doppler untersucht werden. Der Insonationswinkel sollte kleiner als 30° gewählt werden [47].

1.3.3.2 Unterschiedliche Flusskurven des Blutflusses im Ductus venosus

Die dopplersonographische Untersuchung des Ductus venosus ergibt eine charakteristische Flusskurve, die aus vier wesentlichen Inflektionspunkten besteht [44], [48]. Das Flussmuster resultiert aus dem während eines Herzzyklus stattfindenden Zusammenspiel von wechselndem atrialen Druck und variierenden Volumenveränderungen [48]. Abbildung 3 [49], [50] zeigt eine Flusskurve des Ductus venosus mit Beschriftung dieser Wendepunkte, wie sie bei einem euploiden gesunden Feten im Rahmen eines normalen Herzzyklus zu finden ist. Der S-Peak bezeichnet die Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses im Isthmus des Ductus venosus während des Mittelpunktes der ventrikulären Systole. Zu diesem Zeitpunkt bewegt sich die Herzklappenebene in Richtung Apex des Herzens, was einen Unterdruck im rechten Vorhof erzeugt. Dadurch kommt es zu einem vermehrten venösen Rückstrom aus der unteren Hohlvene und damit vom Ductus venosus in Richtung des rechten Atriums. Verlagert sich die Herzklappenebene während der Ventrikelrelaxation in Richtung der Herzbasis, erhöht sich konsekutiv der Vorhofdruck und der venöse Rückstrom zum rechten Herzen nimmt ab, was in einem Rückgang der Flussgeschwindigkeit im Ductus venosus und der Abzeichnung der v-Senke in der Flusskurve resultiert. Ist diese ventrikuläre Diastole beendet, verursacht der steigende Druck durch zunehmende Vorhoffüllung im rechten Atrium die Öffnung der Trikuspidalklappe. Bei der dadurch ausgelösten passiven Ventrikelfüllung entsteht ein Sog im rechten Vorhof, der wiederum den venösen Rückstrom zum Herzen begünstigt und damit die Blutflussgeschwindigkeit im Ductus venosus erhöht (D-Peak). Nach der passiven ventrikulären Füllung kommt es im Rahmen der Vorhofschrumpfung zu einer weiteren aktiven ventrikulären Füllung. Durch die Atriumskontraktion mit anschließendem Schluss der Trikuspidalklappe steigt der Druck im rechten Vorhof steil an und führt zu einem Abfall der Geschwindigkeit im Ductus venosus in Richtung des rechten Vorhofs, was sich in der a-Welle widerspiegelt [49], [50].

Die a-Welle wird im Rahmen dopplersonographischer Routineuntersuchungen neben der Messung der absoluten Geschwindigkeit auch qualitativ analysiert,

wobei die Richtung des Flusses der a-Welle als positiv, abwesend (zero-flow) oder rückwärtig gerichtet (reversed) klassifiziert werden kann [44]. Kiserud et al. zeigten, dass die a-Welle von allen vier Phasen des Flussprofils des Ductus venosus die geringste Geschwindigkeit aufweist [28]. Die a-Welle kann im ersten Trimenon auch bei gesunden Feten rückwärtig gerichtet sein, im zweiten und dritten Trimenon jedoch ist sie bei euploiden Feten stets positiv [51].

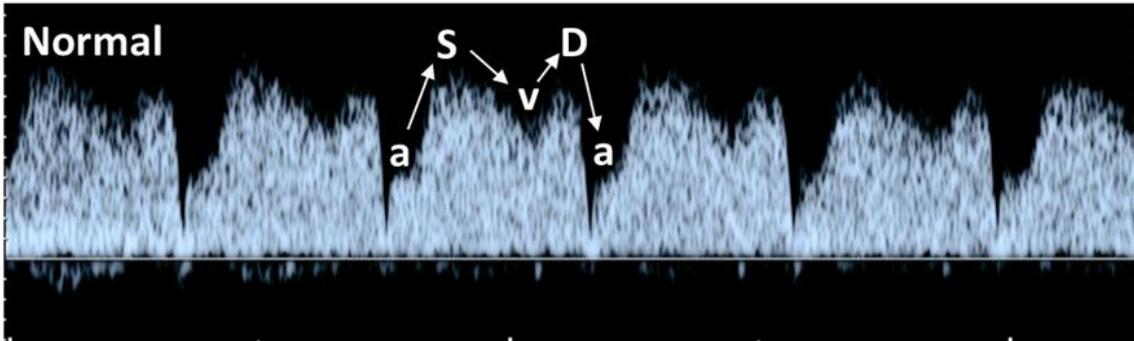


Abbildung 3: Normalbefund einer Flusskurve des Ductus venosus

Gezeigt wird eine typische Flusskurve einer unauffälligen Ductus venosus Dopplersonographie bei einem euploiden, gesunden Feten während eines normalen Herzzyklus [50]. Folgende charakteristische Wendepunkte sind hierbei eingezeichnet: a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons nach Wagner et al., 2018 (Lizenznummer: 4761911291441) [50].

Neben den vier genannten Wendepunkten (S-Peak, D-Peak, a-Welle und v-Senke) können unter Verwendung der Time-averaged maximum velocity (Tamx), die über die Zeit gemittelte Maximalgeschwindigkeit, zahlreiche Ratios und Indices berechnet werden, die eine Einfallswinkel-unabhängige Betrachtung ermöglichen. In Tabelle 1 werden einige in der Literatur etablierte und in dieser Arbeit angewandte Ratios dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht über relevante Dopplerindices

Dargestellt sind wesentliche in der Literatur etablierte und in dieser Arbeit angewandte Ratios einer Flusskurve des Ductus venosus. Folgende Abkürzungen wurden zur übersichtlicheren Darstellung verwendet: a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und Tamx (Time-averaged maximum velocity).

| Index | Bedeutung | Berechnung | Referenz |
|------------------|--|--------------------|----------|
| S/D-Ratio | Verhältnis der Geschwindigkeit von Systole S zu Diastole D | $\frac{S}{D}$ | [41] |
| S/a-Ratio | Verhältnis der Geschwindigkeit von Systole S zu a-Welle | $\frac{S}{a}$ | [52] |
| DV PVIV | Peak velocity index for veins | $\frac{S-a}{D}$ | [53] |
| DV PIV | Pulsatility index for veins | $\frac{S-a}{Tamx}$ | [53] |

Neben der typischen Kurve für den Blutfluss im Ductus venosus bei gesunden euploiden Feten gibt es, wie bereits erwähnt, sowohl bei euploiden, gesunden Feten im 1. Trimester als auch bei karyotypisch oder strukturell auffälligen Feten Flussmuster, die in ihrer Form von der Normkurve abweichen. Baschat et al. (2012) zeigten vier verschiedene fetal abnormale Bedingungen auf, bei denen eine Abweichung vom normalen Flussmuster zu verzeichnen ist [54]. Bei einem Feten mit IUGR zeigt sich eine verstärkte Tiefe in der v-Senke, wodurch die Flusskurve in M-Form imponiert [54]. Liegt ein Twin-to-twin-Perfusion-Syndrom vor, so ist ein starker Abfall der Flussgeschwindigkeit in der a-Welle zu sehen [54]. Bei einer Ebstein-Anomalie oder einer sekundären Kardiomyopathie erkennt man eine extrem rückwärtig gerichtete a-Welle oder einen tetraphasischen Verlauf mit einem zusätzlichen Peak und einer Senke während der v-Senke [54].

Auch in dieser im Rahmen der Doktorarbeit durchgeführten Studie wurde auf drei unterschiedliche, abnormale Flussmuster des Ductus venosus eingegangen [50]. Abbildung 4 zeigt eine Flusskurve mit rückwärtig gerichteter a-Welle. Alle weiteren Parameter und Wendepunkte dieser Flusskurve liegen jedoch in einem für die Normkurve des Ductus venosus typischen Bereich [50].

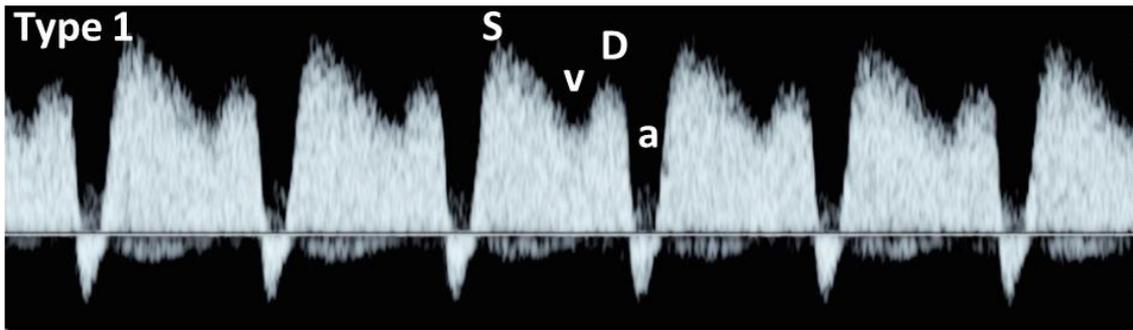


Abbildung 4: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel I)

Gezeigt ist eine abnormale Flusskurve des Ductus venosus mit rückwärtig gerichteter a-Welle [50]. Gekennzeichnet sind die vier Wendepunkte der Flusskurve des Ductus venosus als S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole). Die a-Welle ist hier rückwärtig gerichtet. Mit Genehmigung von John Wiley and Sons nach Wagner et al., 2018 (Lizenznummer: 4761911291441) [50].

Eine weitere mögliche abnormale Flusskurve zeigt Abbildung 5 [50]. Hier liegt zusätzlich zur rückwärtig gerichteten a-Welle eine Diskordanz zwischen beiden Peaks der Flusskurve vor. Die Fluggeschwindigkeit des diastolischen Peaks (D-Peak) ist im Vergleich zur unauffälligen Geschwindigkeit der Systole (S-Peak) verringert [50].

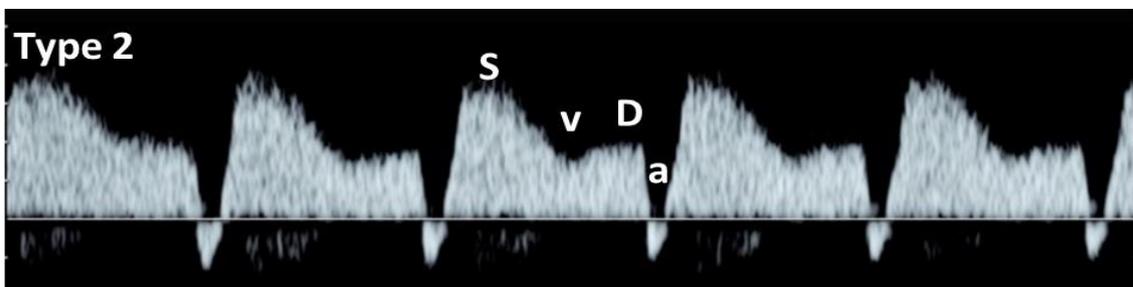


Abbildung 5: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel II)

Dargestellt ist eine abnormale Flusskurve des Ductus venosus mit rückwärtig gerichteter a-Welle und Diskordanz zwischen S- und D-Peak [50]. Gekennzeichnet sind die vier Wendepunkte der Flusskurve des Ductus venosus als S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole). Die a-Welle ist hier rückwärtig gerichtet und es besteht eine Diskordanz zwischen der Geschwindigkeit des S-Peaks zu derjenigen des D-Peaks. Mit Genehmigung von John Wiley and Sons nach Wagner et al., 2018 (Lizenznummer: 4761911291441) [50].

Abbildung 6 ist ein Beispiel für eine abnormale Flusskurve, bei welcher alle Ductus venosus Parameter Auffälligkeiten zeigen. Während die beiden Peaks (S- und D-Peak) sehr spitz zulaufend sind, zeigt der diastolische Peak im

Verhältnis zum Systolischen eine verringerte Flussgeschwindigkeit. Die a-Welle ist, wie in beiden vorherigen Abbildungen, rückwärtig gerichtet. Zusätzlich fällt hier ein abwesender Fluss in der v-Senke auf [50].

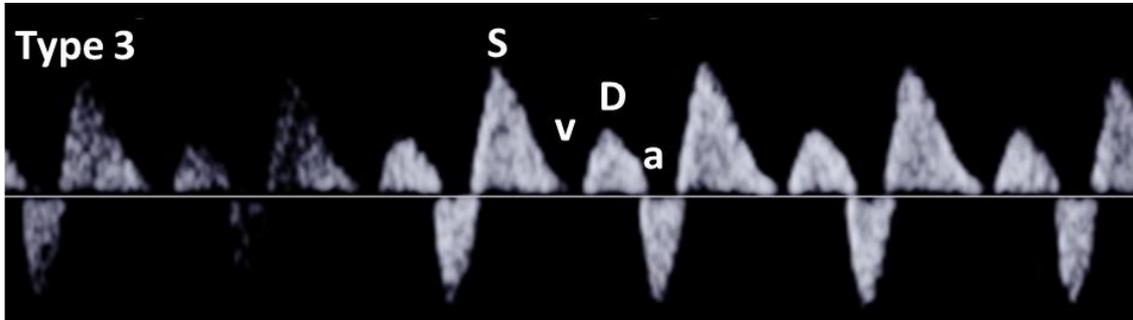


Abbildung 6: Abnormale Flusskurve des Ductus venosus (Beispiel III)

Zu sehen ist eine abnormale Flusskurve des Ductus venosus mit Veränderung in allen eingezeichneten Flussparametern [50]. Gekennzeichnet sind die vier Wendepunkte der Flusskurve des Ductus venosus als S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole). Die a-Welle ist hier rückwärtig gerichtet. Neben einer Diskordanz in den Flussgeschwindigkeiten des S- und D-Peaks sind beide sehr spitz geformt und die dazwischenliegende v-Senke zeigt keinen Fluss (zero flow). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons nach Wagner et al., 2018 (Lizenznummer: 4761911291441) [50].

1.4 Ersttrimester-Screening auf Aneuploidien

Im Screening auf Aneuploidien stellt das Ersttrimester-Screening seit mehreren Jahrzehnten den Goldstandard der nicht-invasiven pränatalen Diagnostik dar [7]. Aneuploidien und Chromosomenstörungen sind ursächlich für etwa ein Zehntel aller Geburtsdefekte und stark mit erhöhter perinataler Mortalität und Behinderung assoziiert [14], [22].

1.4.1 Detektionsraten des erweiterten Ersttrimester-Screenings im Screening auf Aneuploidien

Die Arbeitsgruppe um Nerea Maiz ermittelte die Detektions- und Falsch-Positiv-Raten im Screening auf eine Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13 und das Turner-Syndrom unter Einbezug des mütterlichen Alters, der fetalen Nackentransparenz, den biochemischen Markern, freies β -hCG und PAPP-A, der fetalen Herzfrequenz und der Beurteilung des Blutflusses im Ductus venosus [29]. Das Vorliegen einer Trisomie 21 wurde in 96,0% der 122 Feten mit Trisomie 21 bei einer FPR von 3% erkannt [29]. Im Jahr 2012 bestätigten

Maiz et al. mit einer Detektionsrate von 93,5% bei einer FPR von 1,63% dieses Screeningergebnis, indem anstelle der rückwärtig gerichteten a-Welle der DV PIV in dem verwendeten Screening-Algorithmus berücksichtigt wurde [30]. Die Detektionsrate für das Vorliegen einer Trisomie 18 lag bei 92% bei einer FPR von 3% und für das Vorliegen einer Trisomie 13 bei 100% bei einer FPR von 1% [29]. Ein Turner-Syndrom wurde bei einer FPR von 1% ebenfalls in allen vorliegenden Fällen detektiert [29].

Nicolaidis et al. (2011) zeigten auf, dass unter Ergänzung bestimmter sonographischer Marker (Fehlen des fetalen Nasenbeins, erhöhte Impedanz im Ductus venosus und Trikuspidalklappenregurgitation) zum mütterlichen Alter, zur fetalen Nackentransparenz und den beiden biochemischen Markern die Detektionsrate des erweiterten Ersttrimester-Screenings im Screening auf eine Trisomie 21, Trisomie 18 und 13 bei einer FPR < 3% insgesamt bei 95% liegt [22].

In einer Studie mit 4550 karyotypisch unauffälligen und 91 karyotypisch auffälligen Feten zeigte sich bei einer FPR von 3% eine Detektionsrate von insgesamt 95,6% im Screening auf eine Trisomie 18, eine Trisomie 13, eine Triploidie und das Turner-Syndrom unter Verwendung der Screeningparameter mütterliches Alter, fetale Nackentransparenz, Beurteilung des fetalen Nasenbeins, des Blutflusses über der Trikuspidalklappe und im Ductus venosus sowie Berücksichtigung fetaler Anomalien [13].

1.4.2 Neue Screeningverfahren: Zellfreie DNA

Die zellfreie DNA (englisch: cell-free DNA, cfDNA) wurde 1997 erstmal durch Lo et al. als frei im mütterlichen Blut zirkulierende DNA placentaren Ursprungs detektiert [55], [56]. Etwa ab der 4. SSW ist die cfDNA im mütterlichen Plasma vorhanden und ab der 7. SSW sicher bestimmbar [57]. Sie ist individuell für jede Schwangerschaft, da der Nachweis der cfDNA im mütterlichen Plasma wenige Stunden postnatal nicht mehr gelingt [58]. Die zellfreie fetale DNA stellt im mütterlichen Plasma zwischen 5-15% der gesamten cfDNA dar [57]. Eine minimale Konzentration von 4% darf für diesen nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) nicht unterschritten werden, was jedoch in 2% aller Fälle vorkommt [59].

Eine wesentliche Rolle hierbei spielt das Gestationsalter und das mütterliche Gewicht [60]. In weiteren 2% bleibt der NIPT mittels cfDNA aufgrund der technischen Durchführung ergebnislos [59].

Im Screening mittels der cfDNA liegt einem Review durch Gil et al. zufolge die Detektionsrate für eine Trisomie 21 bei 99,7% (FPR = 0,04%), für eine Trisomie 18 bei 97,9% (FPR = 0,04%), für eine Trisomie 13 bei 99,0% (FPR = 0,04%) und für das Turner-Syndrom bei 95,8% (FPR = 0,14%) [61]. Damit zeigt die cfDNA im Vergleich zum erweiterten Ersttrimester-Screening im Hinblick auf die Detektion der Trisomie 21, 18, 13 und des Turner-Syndroms deutlich höhere Detektions- und geringere Falsch-Positiv-Raten [61], [62]. Aufgrund der im Moment noch hohen Kosten, die mit der cfDNA-Analyse verbunden sind, und der Tatsache, dass nur die häufigsten Chromosomenstörungen mithilfe der cfDNA erfasst werden [62], bietet es sich an, die Analyse der cfDNA in einem bestimmten Risikokollektiv durchzuführen [62], [63]. Mithilfe des Ersttrimester-Screenings kann dabei zunächst eine Einteilung der Schwangerschaften bezüglich des Trisomie 21-Risikos in drei Gruppen erfolgen: Niedrig-Risiko-Schwangerschaften, Schwangerschaften mit intermediärem Borderline-Risiko und Hoch-Risiko-Schwangerschaften [62], [64]. Eine gezieltere Untersuchung auf das Vorliegen einer Trisomie 21 durch die cfDNA könnte hier bei Schwangerschaften mit Borderline-Risiko Anwendung finden [63]. Schwangerschaften, bei welchen das Trisomie 21-Risiko laut der FMF Deutschland zwischen 1:150 bis 1:500 liegt, stellen ein kleines Kollektiv dar, welches durch die cfDNA-Untersuchung mit höheren Kosten belastet wird. Die Detektionsrate für eine Trisomie 21 mittels der cfDNA-Analyse liegt jedoch deutlich über derjenigen des Ersttrimester-Screenings [61], [62] und durch den nicht-invasiven Pränataltest wird eine invasive Testung mit verbundenem Abortrisiko vermieden. Aus diesem Grund überwiegt der Nutzen in diesem Risikokollektiv von Feten mit Trisomie 21 die hohen Kosten [62].

Die cfDNA-Analyse kann im Screening auf Aneuploidien wesentliche Vorteile erzielen [62], wenn sie sinnvoll in das Ersttrimester-Screening eingegliedert wird [8]. Das Ersttrimester-Screening sollte jedoch aus mehreren Gründen die

„Eintrittspforte“ in die pränatale Diagnostik im ersten Trimenon bleiben: Es bietet im Gegensatz zur cfDNA neben einer Risikobeurteilung für Chromosomenstörungen ebenfalls Hinweise auf kongenitale Anomalien und Schwangerschaftskomplikationen zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft [62].

1.5 Ersttrimester-Screening zur frühen Fehlbildungsdiagnostik

Gemäß den Mutterschaftsrichtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses wird in der erweiterten Basis-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon unter anderem der Brustkorb und das Herz des Feten genauer beurteilt. Bei Auffälligkeiten im ersten Trimenon, im Rahmen der Basis-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon oder auf persönlichen Wunsch der Schwangeren kann ein Feinultraschall durchgeführt werden.

Wie jedoch Syngelaki et al. beschreiben, hat sich das Ersttrimester-Screening dahingehend gewandelt, dass zwischen der 11+0 und 13+6 SSW nicht nur die fetale Nackentransparenz und die Scheitel-Steiß-Länge gemessen werden, sondern ebenfalls ein detaillierter Fehlbildungsultraschall durchgeführt wird [65]. Viele nicht-chromosomal bedingte Fehlbildungen können demnach bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft detektiert werden, wobei die Detektionsrate je nach Art der Fehlbildung sehr unterschiedlich ist [66], in geübter Hand sowohl für strukturelle Fehlbildungen als auch für kongenitale Herzfehler insgesamt etwa 50% erreicht [67].

1.5.1 Kongenitale Herzfehler als häufige Fehlbildungen

Unter allen kongenitalen Anomalien sind angeborene Herzfehler mit etwa einem Drittel am häufigsten [68], [69]. Etwa 1% aller lebend geborenen Feten sind von einem kongenitalen Herzfehler betroffen [70]. Aktuelle Studien zeigen eine Prävalenz von 7,2 [68] bis 9,1 [69] Feten mit angeborenem Herzfehler unter 1000 Lebendgeburten. 88% der untersuchten Feten wiesen in der Studie durch Dolk et al. (2011) einen nicht-chromosomal begründeten kongenitalen Herzfehler auf [68]. 12% zeigten einen kongenitalen Herzfehler in Zusammenhang mit einer Trisomie 21 (7%), einer Trisomie 18 (2%) und Trisomie 13 (1%) [68].

Die weltweit acht häufigsten kongenitalen Herzfehler werden in einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Denise van der Linde (2011) tabellarisch (Tabelle 2) und mit ihrer jeweiligen Prävalenz auf 1000 Lebendgeburten dargestellt [69].

Tabelle 2: Übersicht über die häufigsten kongenitalen Herzfehler

Gelistet sind die Prävalenzen (absolute Häufigkeit des kongenitalen Herzfehlers in Bezug auf 1000 Lebendgeburten) der weltweit acht häufigsten kongenitalen Herzfehler. Übersetzt und modifiziert nach van der Linde et al., 2011, „Birth Prevalence of CHD subtypes“, Lizenz: CC BY-NC-ND 2.0 UK [69].

| Kongenitaler Herzfehler | Prävalenz auf 1000 Lebendgeburten |
|---|-----------------------------------|
| Ventrikelseptumsdefekt (VSD) | 2,62 |
| Atrioseptaler Defekt (ASD) | 1,64 |
| Persistierender Ductus arteriosus (PDA) | 0,87 |
| Pulmonalstenose (PS) | 0,50 |
| Fallot-Tetralogie (TOF) | 0,34 |
| Aortenisthmusstenose (ISTA) | 0,34 |
| Transposition der großen Arterien (TGA) | 0,31 |
| Aortenstenose (AoS) | 0,22 |

Gemäß der deutschen PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen) aus dem Jahr 2010 differiert die Verteilung der häufigsten kongenitalen Herzfehler etwas von derjenigen nach van der Linde et al. (2011). In der deutschen Bevölkerung zeigt sich unter allen mit kongenitalem Herzfehler geborenen Feten in 48,9% ein ventrikulärer und in 17,0% ein atrialer Septumsdefekt. Ein persistierender Ductus arteriosus liegt in 4,3% und eine Pulmonalstenose in 6,1% der Fälle vor. Die Fallot-Tetralogie macht 2,5% und die Transposition der großen Arterien 2,2% aller vorkommenden kongenitalen Herzfehler aus [70].

1.5.2 Fetale Nackentransparenz und Trikuspidalklappenregurgitation im Screening auf Herzfehler

Eine erhöhte fetale Nackentransparenz kann zum einen einen Risikomarker für eine chromosomale Aberration darstellen. Zum anderen jedoch kann eine erhöhte fetale Nackentransparenz, im Fall eines euploiden Feten, ein Marker für kongenitale Fehlbildungen (häufig angeborene Herzfehler) sein [71], [72]. In einer Studie mit 637 Feten mit kongenitalem Herzfehler wurden unter Verwendung der fetalen Nackentransparenz ($\geq 3,5$ mm) als

Surrogatorparameter 22,9% der euploiden und 58,8% der Feten mit aneuploidem Karyotyp detektiert [73]. In einer aktuelleren Metaanalyse wiesen in der Gruppe der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler 45% eine Nackentransparenz über der 95. Perzentile und 20% eine Nackentransparenz über der 99. Perzentile auf. Bei einer Überschreitung der 99. Perzentile ergab sich damit eine 20-fache Risikoerhöhung für das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers [74]. Mit zunehmender fetaler Nackentransparenz erhöht sich das Risiko für einen kongenitalen Herzfehler, beispielsweise bei euploiden Feten von 1,9% für eine Nackentransparenz zwischen 2,5 mm und 3,5 mm auf 27,7% für eine Nackentransparenz $\geq 6,5$ mm [75].

Eine Metaanalyse durch Scala et al. (2017) konzentriert sich auf die Trikuspidalklappenregurgitation als Surrogatmarker im Screening auf kongenitale Herzfehler [76]. Die Prävalenz einer Trikuspidalklappenregurgitation für Feten mit einem kongenitalen Herzfehler lag für Hoch-Risiko-Feten bei 53,4% (FPR = 7,8%) und für Niedrig-Risiko-Feten bei 31,3% (FPR = 1,4%) [76]. 61,5% der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler wurden in einer Studie durch Persico et al. (2011) bei einer FPR von 9,2% detektiert [77]. Bei Feten mit Trisomie 21 werden 82,1% der Feten mit und 55,8% der Feten ohne kongenitalen Herzfehler erkannt, im Kollektiv der Feten mit Trisomie 18 sind es 53,3% derjenigen mit und 33,3% derjenigen ohne kongenitalen Herzfehler. Im Fall einer Trisomie 13 werden 40% der Feten mit angeborenem Herzfehler und im Fall eines Turner-Syndroms 8,3% der Feten mit angeborenem Herzfehler detektiert [77].

1.5.3 Beurteilung des Ductus venosus im Screening auf Herzfehler

Nachdem 1993 durch DeVore et al. bereits der Einfluss kardialer Fehlbildungen auf die Flusskurve des Ductus venosus festgestellt wurde [78], zeigten Berg et al. (2006) die Variabilität des Ductus venosus Peak velocity index for veins (DV PVIV) bei Feten mit rechtsseitigem kongenitalen Herzfehler im zweiten Trimenon. In der Gruppe der Feten mit obstruktivem rechtsseitigen Herzfehler war der DV PVIV in 49%, in der Gruppe der Feten ohne obstruktive rechtsseitige Malformation in 11% auf über zwei Standardabweichungen der

Normalgruppe erhöht [79]. Wird ein abnormaler Fluss im Ductus venosus im Sinne einer fehlenden oder rückwärtig gerichteten a-Welle bei euploiden Feten zusätzlich zur fetalen Nackentransparenz im ersten Trimenon ermittelt, erhöht sich die Detektionsrate für einen kongenitalen Herzfehler um 11% auf etwa 40% [80]. Im Gegensatz dazu analysierten de Mooij et al. den Blutfluss im Ductus venosus durch Untersuchung des DV PIV [81]. Dabei zeigte sich bei Feten mit erhöhter Nackentransparenz ein jeweils signifikant höherer DV PIV im direkten Vergleich von aneuploiden zu euploiden Feten sowie zwischen Feten mit und ohne kongenitalen Herzfehler. Ein Rückschluss auf die Art des kongenitalen Herzfehlers konnte über die Auswertung des DV PIV nicht erfolgen [81]. Der DV PIV wurde ebenfalls durch Timmerman et al. (2010) im Screening auf kongenitale Herzfehler getestet. Unter 318 Feten mit erhöhter fetaler Nackentransparenz konnten 73% der Feten mit kongenitalem Herzfehler über einen DV PIV \geq 95. Perzentile detektiert werden [82]. Eine zusammenfassende Metaanalyse durch Papatheodorou et al. (2011) bestätigte vorherige Studien. Bei einer FPR von 7% kann im Kollektiv der euploiden Feten die Hälfte der Feten mit kongenitalem Herzfehler detektiert werden [83]. Dabei ergab sich für euploide Feten mit erhöhter Nackentransparenz im Screening durch Beurteilung des Ductus venosus Blutflusses eine Detektionsrate für kongenitale Herzfehler von 83% und für euploide Feten mit normaler Nackentransparenz von lediglich 19% [83]. Borrell et al. (2013) untersuchten die Detektionsraten verschiedener Algorithmen bestehend aus der fetalen Nackentransparenz, der abnormalen a-Welle und dem DV PIV im Kollektiv euploider Feten im ersten Trimester [84]. Bei einer FPR von 1% lag die Detektionsrate für kongenitale Herzfehler im Screening mittels des DV PIV \geq 99. Perzentile bei 27%. Wird als Screeningkriterium lediglich eine fehlende oder rückwärtig gerichtete a-Welle verwendet, werden darüber 38,9% der angeborenen Herzfehler bei einer FPR von 1,8% detektiert. Durch die Kombination aus abnormaler a-Welle und/oder Nackentransparenz \geq 99. Perzentile werden 47,2% der Feten mit angeborenem Herzfehler bei einer FPR von 2,7% erkannt. Bei einer leicht höheren FPR von 3,8% liegt die Detektionsrate im Screening mittels des

DV PIV \geq 98. Perzentile in Kombination mit einer Nackentransparenz \geq 98. Perzentile oder einer abnormalen a-Welle dagegen bei 50,0% [84].

Sowohl im Screening auf chromosomale Aberrationen als auch im Screening auf kongenitale Herzfehler wurde die Flusskurve des Ductus venosus bisher überwiegend anhand der a-Welle und dem DV PIV berücksichtigt. Die dopplersonographisch ermittelte Flusskurvenform des Ductus venosus ist jedoch weitaus detaillierter und eine systematische Analyse könnte die Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien und kongenitale Herzfehler verbessern.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Bisherige dopplersonographische Untersuchungen beinhalten überwiegend eine qualitative Analyse der a-Welle und die Untersuchung des Dopplerindex DV PIV [49], [50]. Die Dopplersonographie des Ductus venosus sollte sowohl beim euploiden, gesunden als auch karyotypisch oder strukturell auffälligen Feten ein zentraler Bestandteil der ganzheitlichen Analyse des fetalen Kreislaufs sein [48]. Baschat et al. (2012) fordern ebenso eine, gegenüber der rein qualitativen und semiquantitativen Analyse, systematische Untersuchung der Beziehung unterschiedlicher Flussparameter des Ductus venosus [54].

Mit dieser Studie soll die Wertigkeit des Ductus venosus im pränatalen Screening auf Herzfehler untersucht werden und der Forderung Baschats et al. (2012) nach einer individuelleren Analyse der Flussparameter des Ductus venosus nachgegangen werden. Der Stellenwert der Dopplersonographie des Ductus venosus soll anhand einer systematischen Untersuchung der individuellen Phasen und Wendepunkte der Flusskurve ermittelt werden. Es wird analysiert, ob die zusätzliche Untersuchung dieser Einzelparameter an sich oder in Kombination mit dem DV PIV-Wert eine Verbesserung der Testgüte im Screening auf kongenitale Herzfehler erzielt. Dabei werden in dieser Arbeit karyotypisch und kardial strukturell unauffällige Feten als Referenzgruppe untersucht. Von diesen werden euploide Feten mit isoliertem kongenitalen Herzfehler sowie Feten mit karyotypischer Auffälligkeit mit und ohne kongenitalen Herzfehler unterschieden. In der Referenzgruppe sowie in den genannten Subgruppen wird der Stellenwert der Beurteilung des Blutflusses im Ductus venosus nach oben genanntem Prinzip ermittelt. Ziel dieser Studie ist es, durch die objektive Erfassung der individuellen Flussparameter und durch die Errechnung von Ratios zwischen diesen Parametern im Screening auf kongenitale Herzfehler im Vergleich zum bisherigen Screening mittels des DV PIV und der qualitativen Analyse der a-Welle verbesserte Detektionsraten zu erreichen.

2 Material und Methoden

Einige Inhalte nachfolgender Gliederungspunkte zu Material und Methodik sind in den beiden zur Studie veröffentlichten Arbeiten „First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21“ [49] sowie „First trimester ductus venosus velocity ratio as a marker for major cardiac defects“ [50] vorbeschrieben und diesen in Teilen entnommen.

2.1 Datenkollektiv

Dies ist eine retrospektive, bizenrische Studie, welche am Institut für pränatale Diagnostik und Medizin der Universitätsfrauenklinik in Tübingen in Zusammenarbeit mit der Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt wurde. 702 Patientinnen, die zwischen dem 20.12.2006 und dem 06.04.2017 am Pränatalzentrum der Universität Tübingen und in den Jahren 2013 bis 2016 in der Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Bonn ein Ersttrimester-Screening durchführen ließen, wurden eingeschlossen. Dabei wurden 684 Schwangerschaften am Universitätsklinikum Tübingen betreut und Daten von 18 auffälligen Schwangerschaften am Universitätsklinikum Bonn beigesteuert. Bei diesen Schwangerschaften wurden Ultraschall-Untersuchungen im Rahmen eines routinemäßigen Ersttrimester-Screenings durchgeführt. Alle am Ersttrimester-Screening und der Erstellung sonographischer Bilder beteiligten Untersucher sind durch die FMF UK zur Beurteilung der fetalen Nackentransparenz und der Durchführung dopplersonographischer Untersuchungen zertifiziert.

2.2 Einschlusskriterien der durchgeführten Studie

Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Fällen handelt es sich um Ein- oder Zwillingsschwangerschaften, die an einem der beiden Pränatalzentren zwischen der 11+0 und 13+6 SSW untersucht wurden. Das mütterliche Alter sowie das Gestationsalter zum Zeitpunkt der pränataldiagnostischen Untersuchung mussten bekannt sein. Routinemäßig wird in diesem Zeitraum im Rahmen des Ersttrimester-Screenings eine Messung der fetalen Scheitel-Steiß-Länge und der fetalen Nackentransparenz vorgenommen. Liegt die Nackentransparenz laut Definition der Fetal Medicine Foundation (FMF) über

einem Wert von 3,5 mm, wird die Schwangerschaft im Ersttrimester-Screening einer höheren Risikogruppe zugeordnet [85], [86]. Zusätzlich zu diesen Parametern wurden nur Schwangerschaften eingeschlossen, bei welchen ein qualitativ hochwertiges Bild des Flussmusters im Ductus venosus in der digitalen Datenbank (Viewpoint GE Healthcare München) abgelegt war. Diese Bilder dienten zur qualitativen Analyse der a-Welle und einer quantitativen Analyse weiterer nachfolgend genannter Flussparameter. Es wurden nur diejenigen Schwangerschaften und Feten in die Studie aufgenommen, bei denen der fetale Karyotyp entweder mithilfe der invasiven Pränataldiagnostik oder nach Entbindung gesichert wurde. Folgende Aneuploidien wurden eingeschlossen: Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie. Neben der Beurteilung der Nackentransparenz wird im Rahmen des Ersttrimester-Screenings ein dezidiertes früher Feinultraschall der Sonoanatomie durchgeführt. Jede der sechs Populationen (euploide Feten und Feten mit Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X oder Triploidie) wurde auf kongenitale Herzfehler untersucht. Dabei galt ein Herzfehler dann als relevant, wenn er einen operativen Eingriff oder eine interventionelle Herzkatheter-Untersuchung innerhalb des ersten Lebensjahres erforderlich machte. In den Fällen, in denen ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde, wurde die Diagnose eines kongenitalen Herzfehlers durch eine Obduktion bestätigt. Im Falle, dass eine Obduktion des Feten nach dem Tod nicht gewünscht war, wurden die während der sonographischen Untersuchung aufgezeichneten Videos und Bilder zwei unabhängigen Betrachtern vorgelegt. Wenn hierbei beide Untersucher die Diagnose bezüglich eines kongenitalen Herzfehlers bestätigten, wurden auch diese Fälle in die Studie mit eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Screening außerhalb des vorgesehenen Zeitraums (11+0 – 13+6 SSW)
- Fehlende Daten zum maternalen Alter, Gestationsalter, Scheitel-Steiß-Länge und Nackentransparenz

- Material und Methoden -

- Fehlendes oder qualitativ ungenügendes Bild des Flussmusters im Ductus venosus
- Fehlende oder ungenaue Angaben zum fetalen Karyotyp
- Fehlende oder ungenaue Angaben zur fetalen Anatomie, insbesondere dem fetalen Herzen

Desweiteren wurden Feten mit folgenden Herzfehlern ausgeschlossen [49], [50]:

- Kleiner Ventrikel-Septumsdefekt
- Rechtsseitiger Aortenbogen
- Persistierende linksseitige Vena cava superior
- Aberrante rechtsseitige Arteria subclavia
- Herztumor

2.4 Am Studienkollektiv ermittelte Parameter

Die Studienpopulation wurde hinsichtlich der in Tabelle 3 aufgelisteten standardisierten und auf zertifizierte Weise ermittelten Parameter untersucht.

Tabelle 3: Ermittelte schwangerschaftsbezogene Parameter

Nachfolgend sind wesentliche schwangerschaftsbezogene Parameter, die in dieser Arbeit verwendet wurden, mit ihrer internationalen Einheit gelistet. Zugleich ist in einer nebenstehenden Bemerkung eine Erklärung zum jeweiligen Parameter gegeben. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (englisch: intracytoplasmatic sperm injection, ICSI). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), Inhalte tabellarisch formatiert und ergänzt nach [49], [50].

| Parameter | Einheit des ermittelten Parameters | Bemerkung |
|----------------------------------|------------------------------------|---|
| Fetaler Karyotyp | | <ul style="list-style-type: none"> • Euploid (46 XX/XY) • Trisomie 21 (T21) • Trisomie 18 (T18) • Trisomie 13 (T13) • Monosomie X (45 XO, Turner-Syndrom) • Triploidie (69 XXX/XXY) |
| Herzvitium | Ja / Nein | |
| Art des Herzvitiums | | Klassifikation im Rahmen des Ersttrimester-/Zweittrimester-Screenings; Bei Abruption post-mortem oder per Videoauswertung |
| Kategorie des Herzvitiums | | <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildungen des linksventrikulären Ausflusstraktes • Fehlbildungen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes • Septumsdefekte • Andere kardiale Fehlbildungen • Genaue Diagnose nicht möglich |
| Konzeption | | <ul style="list-style-type: none"> • Spontan • Stimulation • Insemination • IVF • ICSI |
| Maternales Gewicht | In kg | |
| Maternale Größe | In cm | |
| Nikotinabusus | Ja / Nein | |
| Maternales Alter | In Jahren | |
| Gestationsalter | In Wochen | Errechnet durch den ersten Tag der letzten Periode oder sonographisch anhand der Scheitel-Steiß-Länge |
| Scheitel-Steiß-Länge | In mm | |
| Nackentransparenz | In mm | |

Die dopplersonographisch ermittelte Flusskurve des Ductus venosus diente zur Erfassung weiterer in Tabelle 4 gelisteter Parameter.

Tabelle 4: Ermittelte Parameter der Ductus venosus Flusskurve

Nachfolgend sind wesentliche Parameter der Ductus venosus Flusskurve mit ihrer internationalen Einheit gelistet. Zugleich ist in einer nebenstehenden Bemerkung eine Erklärung des Parameters gegeben. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), Inhalte tabellarisch formatiert und ergänzt nach [49], [50].

| Parameter der Ductus venosus Kurve | Einheit des ermittelten Parameters | Bemerkung |
|--|------------------------------------|---|
| Geschwindigkeit und Richtung der a-Welle | In cm/s | <ul style="list-style-type: none"> • Positiv • Abwesend • Rückwärtig gerichtet |
| Geschwindigkeit des S-Peaks | In cm/s | |
| Geschwindigkeit des D-Peaks | In cm/s | |
| Geschwindigkeit der v-Senke | In cm/s | |
| V _m | In cm/s | Maximum velocity |
| T _{amx} | In cm/s | Time-averaged maximum velocity |
| DV PIV | | Pulsatility index for veins |
| DV PVIV | | Peak velocity index for veins |

Im Anschluss wurden die Verhältnisse v/S , v/D , a/S , a/D und S/D berechnet. Bei rückwärtig gerichteter a-Welle wurden die kalkulierten Verhältnisse a/S und a/D negativ.

2.5 Methodik

Zu Beginn der Studie wurde an beiden Erhebungsstandorten retrospektiv die digitale Datenbank Viewpoint (GE Healthcare GmbH, Solingen, DE) auf Schwangerschaften mit einem Ersttrimester-Screening in den Jahren 2006 bis 2017 in Tübingen oder in den Jahren 2013 bis 2016 in Bonn untersucht. Die Ersttrimester-Sonographien wurden mit den Ultraschallgeräten Voluson E8 expert (GE Healthcare GmbH, Solingen, DE), Voluson 730 expert (GE Healthcare GmbH, Solingen, DE), Voluson E10 (GE Healthcare GmbH, Solingen, DE) oder Philips Epic 7 (Philips GmbH, Hamburg, DE) durchgeführt. Feten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden extrahiert und im nächsten Schritt genauer auf Vollständigkeit aller Einschlusskriterien geprüft. Hierzu wurden die Einzelfälle mittels des Programms Viewpoint aufgerufen und die bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung im ersten Trimenon ermittelten und gemessenen Werte des Ersttrimester-Screenings und der Ductus venosus Flusskurve in eine Tabelle mit oben genannten Parametern in Microsoft Excel

übertragen. Ergänzt wurde die Tabelle durch schwangerschaftsbezogene maternale Daten, sowie die Ergebnisse der invasiven Karyotypisierung, dem ermittelten Karyotyp nach Geburt oder nach Obduktion bei Abort. Gemäß ihres Karyotyps wurden die Schwangerschaften in sechs Gruppen gegliedert: euploide Feten, Feten mit Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie. Im nächsten Schritt wurde wiederum jede Schwangerschaft auf das Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers geprüft. Hierzu wurden in Viewpoint das Ergebnis des frühen Fehlbildungsschalls, der fetalen Echokardiographie im zweiten Trimenon, der Obduktion post-Interruptio oder eine objektive Betrachtung des Bild- und Videomaterials durch zwei unabhängige Untersucher analysiert. Beim Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers wurde zum jeweiligen Fall in Microsoft Excel die Art und Kategorie des Vitiums notiert. Dadurch wurde jede der sechs karyotypisch unterschiedlichen Gruppen in wiederum zwei Subgruppen untergliedert, sodass in der jeweiligen Gruppe der nachgewiesene Karyotyp entweder mit oder ohne kongenitalen Herzfehler vorlag. Zu Beginn war in der Gruppe der euploiden Feten ein Verhältnis von 10:1(410:41) zwischen zufällig ausgewählten, die Einschlusskriterien erfüllenden, euploiden Schwangerschaften ohne und euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler geplant. Da jedoch sieben weitere Feten mit Herzfehler die Einschlusskriterien erfüllten, lag das Verhältnis zwischen beiden Subgruppen schlussendlich bei 8,5:1. Den Abschluss der Datenerhebung bildete die genaue Analyse und Erfassung der in Tabelle 4 gelisteten Ductus venosus bezogenen Parameter sowie deren Verhältnisse. Einige Werte wurden bereits zum Untersuchungszeitpunkt erhoben und bei Übertragung in Microsoft Excel durch einen Vergleich zum gespeicherten Bild des Flussmusters des Ductus venosus kontrolliert. Andere Werte, wie die v-Senke, wurden mittels einer Hüllkurve des Ductus venosus abgelesen und ermittelt. Die Dopplerindices DV PIV und DV PVIV wurden in Viewpoint nach Vervollständigung der Angaben automatisch berechnet.

Das die Studie genehmigende Ethikvotum der lokalen Ethikkommission liegt unter folgender Projektnummer 157/2017BO2 vor.

2.6 Statistische Analyse

Die Datenerhebung und -erfassung erfolgte mit Microsoft Excel (Microsoft Excel for Mac OS X 2011 und Windows 2010, Version 14.0, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Die weitere Datenanalyse wurde mit SAS JMP® 13 (Cary, NC, USA) und IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Von besonderem Interesse für die weitere statistische Analyse sind die Verhältnisse der Flussparameter des Ductus venosus. Diese wurden in Multiples of the Median (MoM) transformiert. Der MoM-Wert setzt einen beobachteten Wert ins Verhältnis zu einem Idealwert, der sich aus dem Median ergibt. Insbesondere in der Pränataldiagnostik liefert ein direkter Vergleich zweier Messwerte aufgrund ihrer temporären Variabilität kein sinnvolles Ergebnis [87]. In hier vorliegender Studie wurden die beobachteten Verhältniswerte entweder in Bezug zu erwarteten Werten gesetzt, wenn eine lineare Regressionsanalyse mit signifikanter Kovariante möglich war. Anderenfalls wurden bei Transformation in den MoM-Wert der beobachtete Verhältniswert durch den Median der euploiden Niedrig-Risiko-Gruppe geteilt. Erwartungswerte für den DV PIV stellt die FMF zur Verfügung [30]. Gemäß dieser Empfehlung wurden auch die DV PIV-Messungen unter Verwendung dieser Erwartungswerte in MoM-Werte umgewandelt.

Desweiteren wurden die MoM-Verhältnisse (MoM PIV, MoM v/S, MoM v/D, MoM a/S, MoM a/D und MoM S/D) auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund nicht normalverteilter Ratios wurden die Mediane derer mittels des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert < 0,05 festgelegt.

Anschließend wurden die jeweiligen Detektionsraten für das Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers im Kollektiv euploider und aneuploider Feten dadurch berechnet, dass der Anteil der MoM-Werte der Ratios über der 95., über der 97,5. und über der 99. Perzentile, sowie unter der 5., unter der 2,5. und unter der 1. Perzentile des Normalkollektivs errechnet wurde. Darüber hinaus konnten auch die Detektionsraten für bestimmte Kombinationen an Markern auf diese Weise ermittelt werden.

3 Ergebnisse

Der zentrale Fokus dieser Arbeit liegt auf den mittels quantitativer Untersuchung des Ductus venosus erzielten Detektionsraten, die beim frühzeitigen Erkennen isoliert kongenitaler Herzfehler oder Herzfehlern im Rahmen von Aneuploidien einen Vorteil im Vergleich zur bisherigen Methodik des kombinierten Ersttrimester-Screenings bringen könnten. Einige Inhalte nachfolgender Ergebnisse (Studienergebnisse für das Kollektiv euploider Feten und für Feten mit Trisomie 21) sind in den beiden zur Studie veröffentlichten Arbeiten „First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21“ [49] sowie „First trimester ductus venosus velocity ratio as a marker for major cardiac defects“ [50] vorbeschrieben und diesen in Teilen entnommen.

3.1 Allgemeine Analyse der Studienpopulation

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 702 Schwangerschaften untersucht, wobei in 22 Fällen (3,1%) eine Geminischwangerschaft und bei 680 untersuchten Feten (96,9%) eine Einlingsschwangerschaft bestand. Innerhalb der Gruppe der Zwillinge lag bei zwei Dritteln der Fälle eine dichorial-diamniote Gravidität (DCDA-Gravidität) und bei einem Drittel eine monochorial-diamniote Gravidität (MCDA-Gravidität) vor. In Tabelle 5 ist eine genauere Unterteilung dargestellt.

Tabelle 5: Einlings- und Geminischwangerschaften

Gezeigt wird das Kollektiv der Studienpopulation hinsichtlich Einlings- und Geminischwangerschaften und deren Chorionizität. Angegeben sind die absoluten und relativen Häufigkeiten (in %) für die jeweilige Subpopulation. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: dichorial-diamniot (DCDA) und monochorial-diamniot (MCDA).

| Schwangerschaft | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| Einlingsschwangerschaft | 680 | 96,9% |
| DCDA | 14 | 2,0% |
| MCDA | 7 | 1,0% |
| Gemini, ungeklärte Chorionizität | 1 | 0,1% |

Die 702 untersuchten Feten können hinsichtlich ihres Karyotyps und ihres Status bezüglich eines kongenitalen Herzfehlers in zwölf Subgruppen untergliedert werden. Tabelle 6 stellt diese mit den dazugehörigen absoluten

und relativen Häufigkeiten dar. Bei über der Hälfte aller Schwangerschaften (58,40%) war der Fetus euploid und wies keinen kongenitalen Herzfehler auf. Im Verhältnis von 8,5:1 (410:48) standen den euploiden Feten ohne Herzfehler die euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler gegenüber. Die zweitgrößte Studienpopulation stellt mit 19,37% des Gesamtkollektivs die Gruppe der Feten mit Trisomie 21 (136 Feten). Von ihnen wiesen 62,50% der Feten keinen Herzfehler auf, 37,50% aller Feten mit Trisomie 21 hatten einen zusätzlichen kongenitalen Herzfehler. Im Gesamt-Studienkollektiv fand sich in 7,12% (bei 50 Feten) eine Trisomie 18, wobei davon 36,00% eine Trisomie 18 ohne und 64,00% eine Trisomie 18 mit kongenitalem Herzfehler aufwiesen. In 2,28% (16 Feten) lag eine Trisomie 13 vor, wobei der Anteil der Feten mit Trisomie 13 mit Herzfehler mit 68,75% deutlich über dem Anteil ohne Herzfehler (31,25%) lag. Das Turner-Syndrom war mit 3,70% (26 Feten) des Studienkollektivs ebenso selten wie die Triploidie, welche bei 2,28% (16 Feten) aller Feten des Gesamtkollektivs vorkam. 23,08% aller Feten mit Turner-Syndrom wiesen keinen kongenitalen Herzfehler auf. Bei 76,92% der Feten mit Turner-Syndrom lag ein kongenitaler Herzfehler vor. Ein kongenitaler Herzfehler ließ sich bei 62,50% aller Feten mit Triploidie nachweisen, wohingegen 37,50% aller Feten mit Triploidie keinen Herzfehler hatten.

Tabelle 6: Untergliederung der Studienpopulation in zwölf Subgruppen

Nachfolgend gelistet sind die zwölf Subgruppen der Studienpopulation. Eine Untergliederung wurde anhand des Karyotyps und des Vorliegens eines kongenitalen Herzfehlers getroffen. Angegeben sind die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Subgruppe sowie die relative Häufigkeit (in %) einer Subpopulation bezogen sowohl auf die Gesamtpopulation als auch auf die Population desselben Karyotyps. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), Inhalte tabellarisch formatiert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit bezogen auf die Gesamtpopulation | Relative Häufigkeit innerhalb des Karyotyps |
|------------------------------|----------------------------|---|--|
| Euploid – gesamt | 458 | 65,24% | |
| Euploid – kein Herzfehler | 410 | 58,40% | 89,52% |
| Euploid – mit Herzfehler | 48 | 6,84% | 10,48% |
| T21 – gesamt | 136 | 19,37% | |
| T21 – kein Herzfehler | 85 | 12,11% | 62,50% |
| T21 – mit Herzfehler | 51 | 7,26% | 37,50% |
| T18 – gesamt | 50 | 7,12% | |
| T18 – kein Herzfehler | 18 | 2,56% | 36,00% |
| T18 – mit Herzfehler | 32 | 4,56% | 64,00% |
| T13 – gesamt | 16 | 2,28% | |
| T13 – kein Herzfehler | 5 | 0,71% | 31,25% |
| T13 – mit Herzfehler | 11 | 1,57% | 68,75% |
| Turner – gesamt | 26 | 3,70% | |
| Turner – kein Herzfehler | 6 | 0,85% | 23,08% |
| Turner – mit Herzfehler | 20 | 2,85% | 76,92% |
| Triploidie – gesamt | 16 | 2,28% | |
| Triploidie – kein Herzfehler | 6 | 0,85% | 37,50% |
| Triploidie – mit Herzfehler | 10 | 1,42% | 62,50% |
| Gesamt | 702 | 100,00% | |

In 92,7% erfolgte die Konzeption spontan. Assistierte Reproduktion erfolgte in 7,3% aller Fälle, wovon die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (englisch: intracytoplasmic sperm injection, ICSI) mit 4,3% den größten Anteil hatte. Eine in-vitro-Fertilisation (IVF) wurde bei 2,3%, eine Stimulation bei 0,4% und eine Insemination bei 0,3% der Schwangerschaften praktiziert (Abbildung 7).

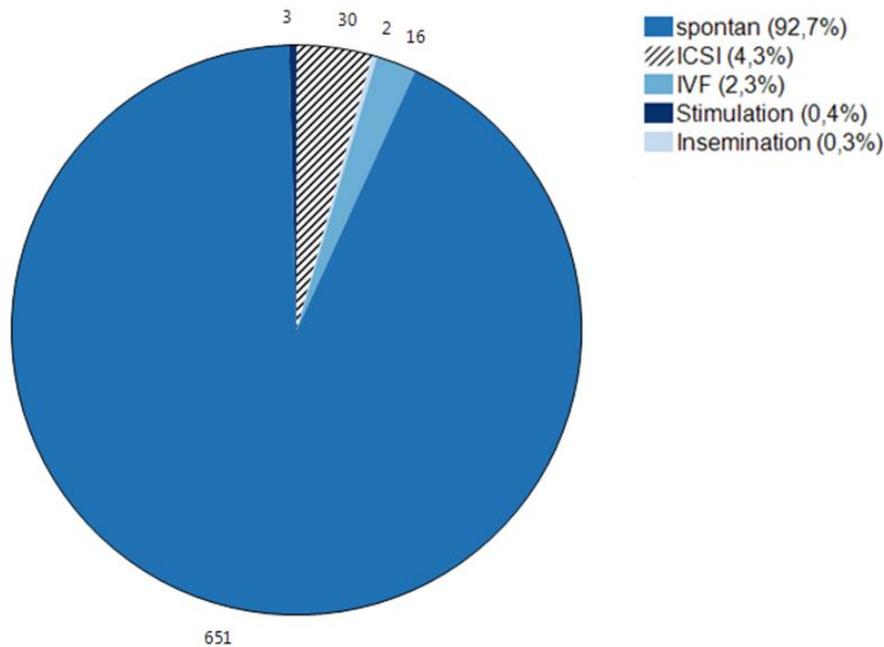


Abbildung 7: Konzeptionsarten der Studienpopulation

In Form eines Kreisdiagramms sind die Arten der Konzeption der Studiengruppe dargestellt. Die verwendeten Farben sind nebenstehend erklärt. Am Kreisdiagramm sind die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Konzeptionsart, in der nebenstehenden Farblegende die dazugehörigen relativen Häufigkeiten (in %) angegeben. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: intrazytoplasmatische Spermieninjektion (englisch: intracytoplasmic sperm injection, ICSI) und in-vitro-Fertilisation (IVF).

Insgesamt boten 172 der 702 Feten einen kongenitalen Herzfehler. 81 dieser Herzfehler waren Septumsdefekte, wobei ein kombinierter atrioventrikulärer Defekt in etwa doppelt so häufig vorkam wie ein alleiniger Ventrikelseptumsdefekt. Fehlbildungen des links- und rechtsventrikulären Ausflusstraktes waren mit insgesamt 43 und 35 Fällen nahezu gleich häufig, wobei die Aortenisthmusstenose, das hypoplastische Linksherzsyndrom und die Pulmonalatresie den Großteil der jeweiligen Untergruppen ausmachten. Bei neun Feten war zwar ein Herzfehler ersichtlich und wurde von beiden unabhängigen Untersuchern so bestätigt, eine genaue Zuordnung zu einer Kategorie oder Untergruppe war jedoch nicht möglich. Tabelle 7 stellt die in der Gesamt-Studienpopulation vorkommenden Herzfehler sortiert nach Karyotyp mit der jeweiligen absoluten Häufigkeit des Auftretens dar und kategorisiert diese in Septumsdefekte, Fehlbildungen des links- und rechtsventrikulären Ausflusstrakts, andere kardiale Fehlbildungen und Herzfehler ohne genaue Zuordnung.

Tabelle 7: Vorkommende kongenitale Herzfehler

Gezeigt sind die in der Studienpopulation vorkommenden kongenitalen Herzfehler in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummer: 4761911291441), modifiziert, um das aneuploide Kollektiv erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Vitium | Fetaler Karyotyp | | | | | | Gesamt |
|---|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | Euploid | T21 | T18 | T13 | Turner | Triploidie | |
| Septumsdefekte | 10 | 46 | 17 | 4 | 1 | 3 | 81 |
| (Atrio)Ventrikulärer Septumsdefekt | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Atrioventrikulärer Septumsdefekt | 6 | 35 | 7 | 3 | 1 | 1 | 53 |
| Ventrikelseptumsdefekt | 4 | 11 | 8 | 1 | 0 | 2 | 26 |
| Fehlbildungen des linksventrikulären Ausflusstrakts | 15 | 0 | 5 | 6 | 17 | 0 | 43 |
| Aortenatresie | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| Aortenklappenstenose | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Aortenstenose | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Aortenisthmusstenose | 3 | 0 | 2 | 0 | 15 | 0 | 20 |
| Hypoplastisches Linksherzsyndrom | 10 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 13 |
| Schmaler linker Ventrikel | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Fehlbildungen des rechtsventrikulären Ausflusstrakts | 20 | 4 | 7 | 1 | 1 | 2 | 35 |
| Syndrom der fehlenden Pulmonalklappe | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Dextrokardie mit rechtem Doppelausstromventrikel | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Rechter Doppelausstromventrikel | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Ebstein-Anomalie | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Fallot-Tetralogie | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Pulmonalatresie | 8 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 13 |
| Pulmonalstenose | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Trikuspidalatresie | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Andere kardiale Fehlbildungen | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Transposition der großen Arterien | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Herzektomie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Kardiomegalie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Genauere Diagnose nicht möglich | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 4 | 9 |
| Gesamt | 48 | 51 | 32 | 11 | 20 | 10 | 172 |

3.2 Analyse der maternalen Daten

Im Rahmen des Ersttrimester-Screenings ist das maternale Alter bei der Einschätzung des Risikos für das Vorliegen von Aneuploidien von Bedeutung. Ebenso wurden in der durchgeführten Studie neben dem maternalen Alter das mütterliche Gewicht und die Körpergröße sowie das Vorliegen eines Nikotinabusus zum Untersuchungszeitpunkt ermittelt.

Nachstehendes Histogramm (Abbildung 8) zeigt die Verteilung des mittleren mütterlichen Alters bezogen auf die Gesamt-Studienpopulation. Während in den einzelnen Subgruppen das maternale Alter nicht normalverteilt ist, liegt im Gesamtkollektiv eine Normalverteilung bei einem Mittelwert von 34,1 Jahren und einer Standardabweichung von 4,9 Jahren vor. Um jedoch einen Vergleich der Subgruppen mit dem Gesamt-Studienkollektiv zu ermöglichen, wurde für dieses ebenfalls der Median sowie das 25%- und 75%-Quartil berechnet.

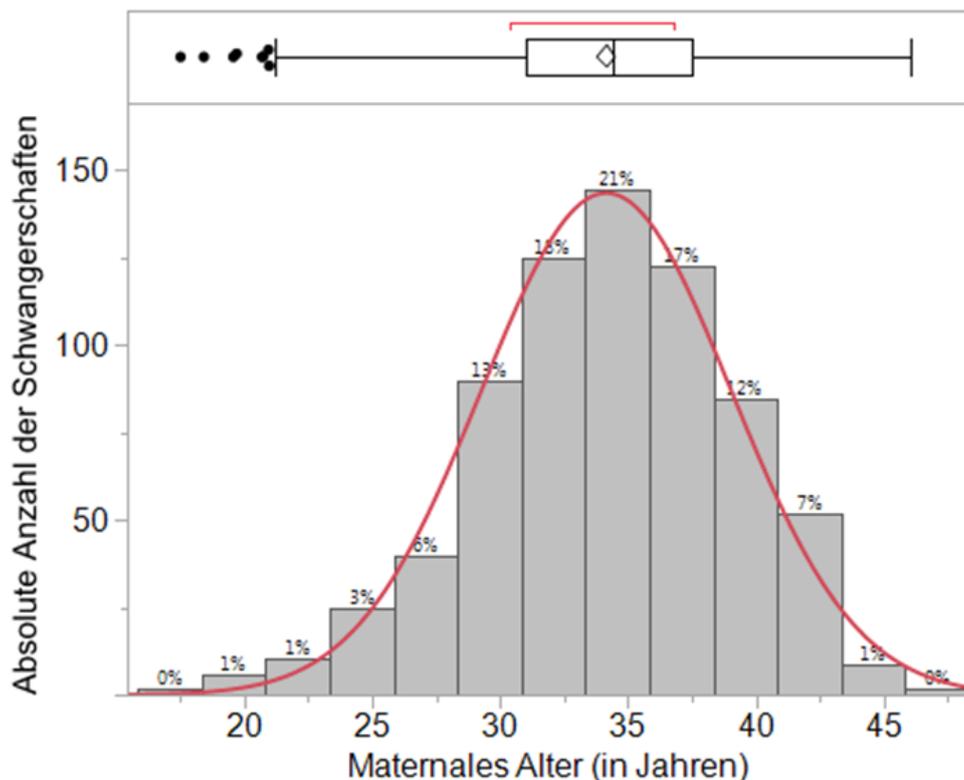


Abbildung 8: Verteilung des maternalen Alters im Studienkollektiv

Abgebildet ist die Verteilung des mütterlichen Alters (in Jahren) mit den jeweiligen absoluten Häufigkeiten (Anzahl der Schwangerschaften in einem bestimmten mütterlichen Alter) und den jeweiligen relativen Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Schwangerschaften mit einem definierten mütterlichen Alter). Rot eingezeichnet zu sehen ist die Normalverteilung.

Der Gesamtmedian des maternalen Alters lag bei 34,4 Jahren, wobei das jüngste mütterliche Alter 17,5 Jahre und das höchste mütterliche Alter 46,0 Jahre betrug. Das 25%-Quartil lag im Gesamtkollektiv bei 31,0 und das 75%-Quartil bei 37,5 Jahren (Tabelle 8).

Tabelle 8: Durchschnittswerte des mütterlichen Alters im Studienkollektiv

Nachfolgend sind wesentliche statistische Werte im Bezug auf das maternale Alter gezeigt.

| Wert | Mütterliches Alter in Jahren |
|-------------|------------------------------|
| Maximum | 46,0 |
| 75%-Quartil | 37,5 |
| Median | 34,4 |
| 25%-Quartil | 31,0 |
| Minimum | 17,5 |

Das mütterliche Alter ist vor allem in der Studienpopulation der Feten mit Trisomien erhöht, was nachstehende Tabelle 9 zum maternalen Alter in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp zeigt. Sowohl bei den Feten mit normalem Karyotyp, als auch bei denjenigen mit Turner-Syndrom oder Triploidie liegt der Median des mütterlichen Alters für jeweils beide Subgruppen, ohne und mit Herzfehler, unter 35 Lebensjahren und unterhalb des Medians der Gesamtpopulation (34,4 Jahre). Bei Feten mit Trisomie 21 erreicht der Median im Fall eines kongenitalen Herzfehlers 37,1 Jahre und im Fall ohne kongenitalen Herzfehler 36,8 Jahre, bei Feten mit Trisomie 18 liegt der Median des mütterlichen Alters bei 36,7 Jahren bei Feten mit kongenitalem Herzfehler und bei 38,5 Jahren bei Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Bei Feten mit Trisomie 13 lag der Median für Feten mit Herzfehler mit 39,4 Jahren deutlich über dem der Feten ohne Herzfehler mit 33,4 Jahren.

Tabelle 9: Unterschiede im mütterlichen Alter in den zwölf Subgruppen

Abzulesen sind der Median, das 25%- und 75%-Quartil des mütterlichen Alters (in Jahren) in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Maternales Alter (in Jahren) | | |
|------------------------------|------------------------------|-------------|-------------|
| | Median | 25%-Quartil | 75%-Quartil |
| Euploid – kein Herzfehler | 33,8 | 30,9 | 36,3 |
| Euploid – mit Herzfehler | 32,9 | 30,0 | 36,1 |
| T21 – kein Herzfehler | 36,8 | 32,9 | 39,7 |
| T21 – mit Herzfehler | 37,1 | 34,8 | 39,9 |
| T18 – kein Herzfehler | 38,5 | 33,5 | 40,8 |
| T18 – mit Herzfehler | 36,7 | 34,1 | 39,8 |
| T13 – kein Herzfehler | 33,4 | 26,9 | 34,4 |
| T13 – mit Herzfehler | 39,4 | 34,5 | 41,0 |
| Turner – kein Herzfehler | 32,0 | 27,0 | 35,1 |
| Turner – mit Herzfehler | 29,2 | 25,3 | 32,3 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 30,9 | 28,9 | 36,8 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 32,4 | 27,2 | 36,8 |
| Gesamt | 34,4 | 31,0 | 37,5 |

Nikotinabusus im Rahmen der Schwangerschaft kam in der Gruppe der von Trisomie 13, Monosomie X und Triploidie betroffenen Schwangerschaften nicht vor (Tabelle 10). Am häufigsten konsumierten Mütter Nikotin in der Subgruppe der Trisomie 18 mit Herzfehler und der euploiden Schwangerschaften mit Herzfehler (jeweils bei 6,3% aller sich in der Subgruppe befindenden Fälle). Bei den Feten mit Trisomie 21 lag ein mütterlicher Nikotinabusus in 4,7% (kein Herzfehler) und 3,9% (mit Herzfehler) und bei euploiden Feten in 2,4% (kein Herzfehler) der jeweiligen Subgruppe vor. Im Gesamtkollektiv wurde in 97,0% der untersuchten Schwangerschaften kein Nikotin konsumiert.

Tabelle 10: Nikotinabusus während der Schwangerschaft

Dargestellt ist die relative Häufigkeit (in %) für einen mütterlichen Nikotinabusus sowie eine mütterliche Nikotinabstinenz innerhalb der jeweiligen Subgruppe von Feten mit definiertem Karyotyp und kongenitaler Fehlbildung. Ebenfalls ist die zu einer Subgruppe gehörende Anzahl an Feten angegeben. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner).

| Fetaler Karyotyp | Nikotinabusus | | Absolute Anzahl |
|------------------------------|---|---|-----------------|
| | Ja | Nein | |
| | Relative Häufigkeit innerhalb der Subgruppe | Relative Häufigkeit innerhalb der Subgruppe | |
| Euploid – kein Herzfehler | 2,4% | 97,6% | 410 |
| Euploid – mit Herzfehler | 6,3% | 93,8% | 48 |
| T21 – kein Herzfehler | 4,7% | 95,3% | 85 |
| T21 – mit Herzfehler | 3,9% | 96,1% | 51 |
| T18 – kein Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 18 |
| T18 – mit Herzfehler | 6,3% | 93,8% | 32 |
| T13 – kein Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 5 |
| T13 – mit Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 11 |
| Turner – kein Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 6 |
| Turner – mit Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 20 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 6 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0,0% | 100,0% | 10 |
| Gesamt | 3,0% | 97,0% | 702 |

Des Weiteren wurden die maternale Größe und das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen der 11+0 und 13+6 SSW erhoben. Daraus wurde der Body-Mass-Index (deutsch: Körper-Masse-Index, BMI) mittels der Formel $\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2} = \text{BMI in } \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ berechnet. Ein BMI unter $18,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ wurde nach Definition der WHO als untergewichtig, ein BMI über $25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ als übergewichtig gewertet. Lag der BMI zwischen beiden Referenzwerten, so wurde Normalgewichtigkeit angenommen. Unter dieser Annahme zeigt Abbildung 9 die Verteilung des BMI in der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt waren 58% aller Frauen (407 Frauen) zum Untersuchungszeitpunkt normalgewichtig, wohingegen bei 38,6% (271 Frauen) Übergewicht und bei 1,6% (11 Frauen) Untergewicht vorlag. Da bei 13 Schwangerschaften entweder die Angabe des mütterlichen Gewichts und/oder der Körpergröße fehlten, kann bezüglich des BMI für 1,8% aller Frauen keine Aussage getroffen werden.

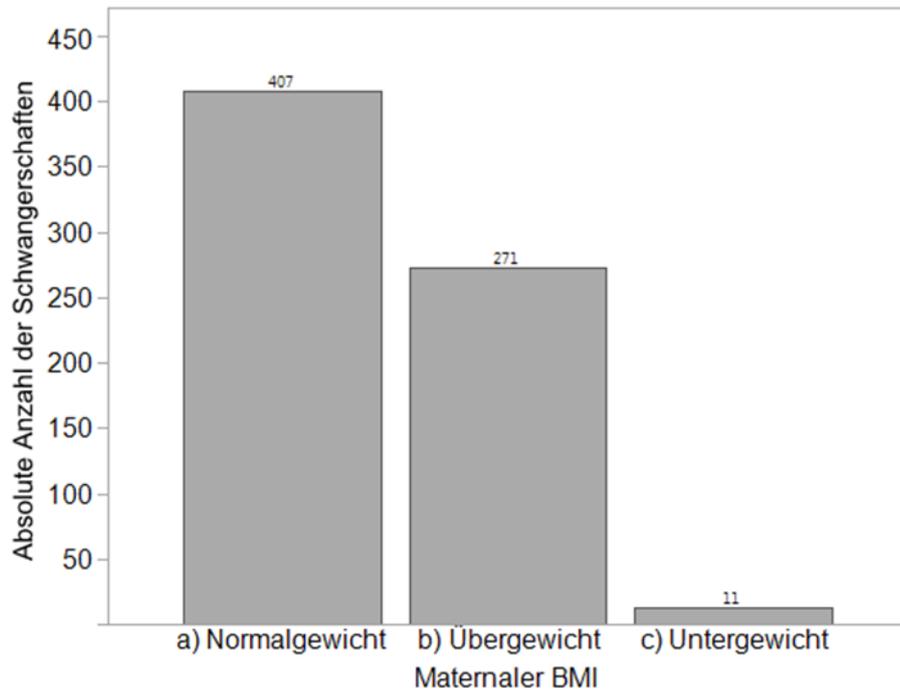


Abbildung 9: Verteilung des mütterlichen BMI in der Gesamtpopulation

Dargestellt ist die Anzahl an Schwangerschaften, bei welchen der mütterliche BMI während der 11+0 bis 13+6 SSW gemäß der aktuell gültigen Definition im Bereich a) Normalgewicht ($18,5 - 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$), b) Übergewicht ($> 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) und c) Untergewicht ($< 18,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) lag.

3.3 Analyse des Gestationsalters, des fetalen Wachstums und der Nackentransparenz

Der Untersuchungszeitraum des Ersttrimester-Screenings, der für unsere Studie zentrale Bedeutung hat, sollte zwischen der 11. und vor Ende der 14. SSW liegen. Das Gestationsalter des Feten wurde zunächst durch den errechneten Geburtstermin nach der Nägele-Regel festgelegt und anschließend nach Ermittlung des korrigierten Geburtstermins durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge angepasst. Wie in Tabelle 11 ersichtlich, lag der Median des Gestationsalters der Gesamtpopulation zusammengefasst bei 12,9 Wochen. In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 und zusätzlichem kongenitalen Herzfehler war das Gestationsalter im Median mit 12,4 Wochen am geringsten, während es bei den Feten mit Triploidie und Herzfehler am höchsten war (13,7 Wochen). In den beiden Triploidie-Gruppen liegt das 75%-Quartil des medianen Gestationsalters bei 14,1 Wochen. Fünf Feten dieser Gruppe wurden außerhalb des vorgesehenen Untersuchungszeitraums gescreent, wobei das maximale Gestationsalter bei 14,7 Wochen lag.

Tabelle 11: Gestationsalter der Studienpopulation

Gezeigt wird der Median, das 25%-Quartil und das 75%-Quartil des Gestationsalters (in Wochen) in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Gestationsalter (in Wochen) | | |
|------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|
| | Median | 25%-Quartil | 75%-Quartil |
| Euploid – kein Herzfehler | 12,9 | 12,4 | 13,1 |
| Euploid – mit Herzfehler | 12,8 | 12,4 | 13,6 |
| T21 – kein Herzfehler | 12,7 | 12,1 | 13,3 |
| T21 – mit Herzfehler | 12,9 | 12,3 | 13,6 |
| T18 – kein Herzfehler | 12,7 | 12,3 | 13,3 |
| T18 – mit Herzfehler | 12,4 | 12,0 | 13,0 |
| T13 – kein Herzfehler | 12,7 | 11,4 | 13,1 |
| T13 – mit Herzfehler | 13,0 | 12,4 | 13,3 |
| Turner – kein Herzfehler | 12,6 | 11,5 | 13,0 |
| Turner – mit Herzfehler | 12,5 | 12,0 | 13,3 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 13,6 | 13,0 | 14,1 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 13,7 | 12,2 | 14,1 |
| Gesamt | 12,9 | 12,3 | 13,3 |

Das Gestationsalter kann im ersten Trimenon anhand der Messung der Scheitel-Steiß-Länge bestimmt werden, da Feten im ersten Trimenon ein einheitliches, über Perzentilenkurven genormtes Wachstum zeigen. In unserer Studie liegt die mediane Scheitel-Steiß-Länge der Gesamtpopulation bei 66,9 mm, das 25%-Quartil bei 60,6 mm und das 75%-Quartil bei 73,3 mm. Der maximale Unterschied im Median der Scheitel-Steiß-Länge findet sich zwischen Feten mit Trisomie 21 ohne Herzfehler (68,5 mm) und Feten mit Triploidie mit Herzfehler (52,6 mm). Während der Median der Scheitel-Steiß-Länge der euploiden Feten ohne (68,3 mm) und mit Herzfehler (66,0 mm), sowie der der Feten mit Trisomie 21 ohne (68,5 mm) und mit Herzfehler (67,8 mm) und der Feten mit Turner-Syndrom ohne Herzfehler (67,2 mm) sehr nahe am oder über dem Median der Gesamtpopulation liegt, befinden sich die übrigen Subgruppen unterhalb des gemittelten Wertes. Weitere genaue Angaben zur Scheitel-Steiß-Länge der einzelnen Subgruppen der Studie sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Scheitel-Steiß-Länge in der Studienpopulation

Dargestellt ist der Median, das 25%-Quartil und das 75%-Quartil der Scheitel-Steiß-Länge (in mm) in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers bei einem in Tabelle 11 gelisteten medianen Gestationsalter. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Scheitel-Steiß-Länge in mm | | |
|------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| | Median | 25%-Quartil | 75%-Quartil |
| Euploid – kein Herzfehler | 68,3 | 63,0 | 73,7 |
| Euploid – mit Herzfehler | 66,0 | 60,2 | 73,4 |
| T21 – kein Herzfehler | 68,5 | 61,0 | 74,5 |
| T21 – mit Herzfehler | 67,8 | 59,2 | 75,2 |
| T18 – kein Herzfehler | 58,7 | 53,2 | 67,1 |
| T18 – mit Herzfehler | 55,9 | 50,1 | 66,4 |
| T13 – kein Herzfehler | 56,4 | 50,6 | 65,9 |
| T13 – mit Herzfehler | 62,6 | 56,7 | 66,8 |
| Turner – kein Herzfehler | 67,2 | 54,6 | 72,8 |
| Turner – mit Herzfehler | 59,1 | 52,4 | 66,8 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 64,2 | 53,9 | 73,3 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 52,6 | 48,7 | 62,3 |
| Gesamt | 66,9 | 60,6 | 73,3 |

Betrachtet man die mediane Scheitel-Steiß-Länge der gesamten Studienpopulation in Abhängigkeit vom medianen Gestationsalter dergleichen, so lässt sich eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern feststellen. Mit steigendem medianen Gestationsalter erhöht sich die gemittelte Scheitel-Steiß-Länge in der Gesamt-Studienpopulation, was anhand folgender Formel gezeigt wird: $SSL \text{ [in mm]} = -64,3 \text{ mm} + 10,2 \times GA \text{ [in Wochen]}$. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 10 verdeutlicht.

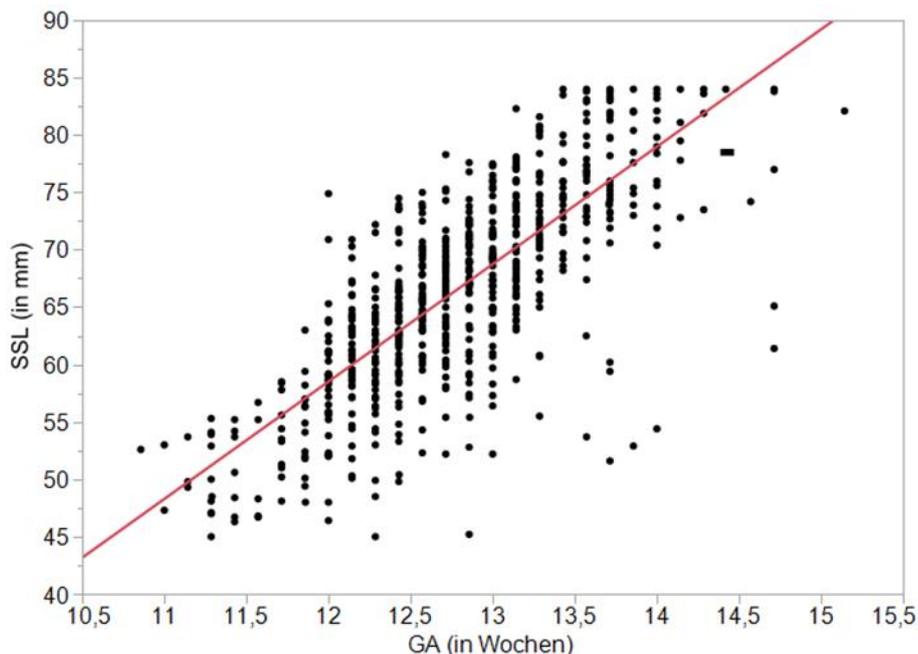


Abbildung 10: Korrelation zwischen Gestationsalter und Scheitel-Steiß-Länge

Gezeigt wird der Zusammenhang zwischen der Scheitel-Steiß-Länge (in mm) und dem Gestationsalter (in Wochen) in der Gesamt-Studienpopulation. Die rote Linie kennzeichnet die positive Korrelation zwischen beiden Parametern in Form einer Geraden ($SSL \text{ [in mm]} = -64,3 \text{ mm} + 10,2 \times GA \text{ [in Wochen]}$). Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Gestationsalter (GA) und Scheitel-Steiß-Länge (SSL).

Die fetale Nackentransparenz wird im Rahmen des Ersttrimester-Screenings routinemäßig in der Einheit mm gemessen. Ergänzend dazu haben wir die Delta-Nackentransparenz (ΔNT in mm) gemessen, welche sich aus der Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Nackentransparenz errechnet. ΔNT optimiert die Vergleichbarkeit der Nackentransparenz zwischen den Feten in den zwölf unterschiedlichen Subgruppen (Tabelle 13). Vorrangig zeigt sich, dass der Median der Nackentransparenz in allen Subgruppen, mit Ausnahme der medianen Nackentransparenz in der Triploidie-Gruppe, bei Feten mit kongenitalem Herzfehler im Vergleich zu Feten ohne kongenitalen Herzfehler höher ist. Dies gilt ausnahmslos auch für den Median der ΔNT in allen Gruppen. Der Median der ΔNT nimmt in der Gruppe der Feten mit Herzfehler von den euploiden Feten (0,72 mm) über die Feten mit Trisomie 21 (2,63 mm), die Feten mit Trisomie 18 (4,24 mm), die Feten mit Trisomie 13 (4,28 mm) bis zu den Feten mit Turner-Syndrom (8,47 mm) beständig zu. Der gemittelte Wert der fetalen Nackentransparenz lag in der Gesamtpopulation bei 2,1 mm mit einer ΔNT von 0,26 mm.

Tabelle 13: Fetale Nackentransparenz in der Studienpopulation

Dargestellt sind der Median der fetale Nackentransparenz (in mm) und der Δ NT (in mm) sowie das 25%- und 75%-Quartil der fetalen Nackentransparenz (in mm) in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner) und Delta-Nackentransparenz (Δ NT). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Fetale Nackentransparenz in mm | | | Δ NT in mm |
|------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------------|
| | Median | 25%-Quartil | 75%-Quartil | Median |
| Euploid – kein Herzfehler | 1,9 | 1,6 | 2,1 | 0,04 |
| Euploid – mit Herzfehler | 2,6 | 1,9 | 6,3 | 0,72 |
| T21 – kein Herzfehler | 3,7 | 3,1 | 4,9 | 1,96 |
| T21 – mit Herzfehler | 4,4 | 3,6 | 7,0 | 2,63 |
| T18 – kein Herzfehler | 3,2 | 2,2 | 5,7 | 1,50 |
| T18 – mit Herzfehler | 5,7 | 2,7 | 7,8 | 4,24 |
| T13 – kein Herzfehler | 5,4 | 3,6 | 7,3 | 3,55 |
| T13 – mit Herzfehler | 6,0 | 3,6 | 6,8 | 4,28 |
| Turner – kein Herzfehler | 7,3 | 4,4 | 10,5 | 5,57 |
| Turner – mit Herzfehler | 10,2 | 8,6 | 12,1 | 8,47 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1,9 | 1,5 | 2,4 | 0,12 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 1,8 | 1,5 | 3,9 | 0,30 |
| Gesamt | 2,1 | 1,8 | 3,6 | 0,26 |

Die meisten Subgruppen der aneuploiden Feten überschreiten im Median einen Cut-off-Wert für die Nackentransparenz von 3,5 mm. Nachfolgende Tabelle 14 soll Aufschluss darüber geben, welcher Anteil von Feten, bezogen auf ihre jeweilige Subgruppe, eine Nackentransparenz \geq 3,5 mm aufwies.

Tabelle 14: Nackentransparenz größer 3,5 mm in der Studienpopulation

Gezeigt wird die absolute (Anzahl der Schwangerschaften) sowie die relative Häufigkeit (in %) für das Vorliegen einer Nackentransparenz $\geq 3,5$ mm bzw. das Vorliegen einer Nackentransparenz $< 3,5$ mm in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Nackentransparenz $\geq 3,5$ mm | | | |
|------------------------------|---------------------------------|--|-----------------|--|
| | Nein | | Ja | |
| | Absolute Anzahl | Relative Häufigkeit innerhalb der Subgruppe (in %) | Absolute Anzahl | Relative Häufigkeit innerhalb der Subgruppe (in %) |
| Euploid – kein Herzfehler | 410 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Euploid – mit Herzfehler | 30 | 62,5% | 18 | 37,5% |
| T21 – kein Herzfehler | 34 | 40,0% | 51 | 60,0% |
| T21 – mit Herzfehler | 11 | 21,6% | 40 | 78,4% |
| T18 – kein Herzfehler | 10 | 55,6% | 8 | 44,4% |
| T18 – mit Herzfehler | 8 | 25,0% | 24 | 75,0% |
| T13 – kein Herzfehler | 1 | 20,0% | 4 | 80,0% |
| T13 – mit Herzfehler | 1 | 9,1% | 10 | 90,9% |
| Turner – kein Herzfehler | 1 | 16,7% | 5 | 83,3% |
| Turner – mit Herzfehler | 0 | 0,0% | 20 | 100,0% |
| Triploidie – kein Herzfehler | 5 | 83,3% | 1 | 16,7% |
| Triploidie – mit Herzfehler | 7 | 70,0% | 3 | 30,0% |
| Gesamt | 518 | 73,8% | 184 | 26,2% |

In der Gruppe der euploiden Feten ohne Herzfehler wies keiner eine Nackentransparenz $\geq 3,5$ mm auf. Lag bei einem euploiden Feten jedoch ein kongenitaler Herzfehler vor, so war die Nackentransparenz bei 37,5% auf 3,5 mm oder mehr erhöht. Lag unabhängig vom fetalen Karyotyp ein kongenitaler Herzfehler vor, war die Nackentransparenz höher als diejenige von Feten desselben Karyotyps ohne kongenitalen Herzfehler. Bei 78,4% der Feten mit Trisomie 21 und kongenitalem Herzfehler war die Nackentransparenz auf über 3,5 mm erhöht im Vergleich zu 60,0% bei Feten mit Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler. In der Gruppe der Trisomie 18 lag die Nackentransparenz in 75,0% und in der Gruppe der Trisomie 13 in 90,9% der Fälle in der Subgruppe der Feten mit Herzfehler bei 3,5 mm oder darüber. Alle 20 Feten mit kongenitalem Herzfehler bei Turner-Syndrom wiesen eine auf 3,5 mm oder mehr erhöhte Nackentransparenz auf. Bei Feten mit Triploidie war

die Nackentransparenz bei 16,7% ohne und bei 30,0% mit kongenitalem Herzfehler auf über 3,5 mm erhöht.

Nachfolgend wird die mediane fetale Nackentransparenz zugeordnet zum jeweiligen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers in einem Boxplot dargestellt (Abbildung 11). Im Anschluss daran wird der jeweilige Median der Subgruppen mit kongenitalem Herzfehler mit dem Median der Subgruppe desselben Karyotyps ohne kongenitalen Herzfehler und mit dem Median der Kontrollgruppe (Feten mit normalem Karyotyp ohne kongenitalen Herzfehler) unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests für mehrere unverbundene, nicht normalverteilte Stichproben (= Kruskal-Wallis-Test) verglichen.

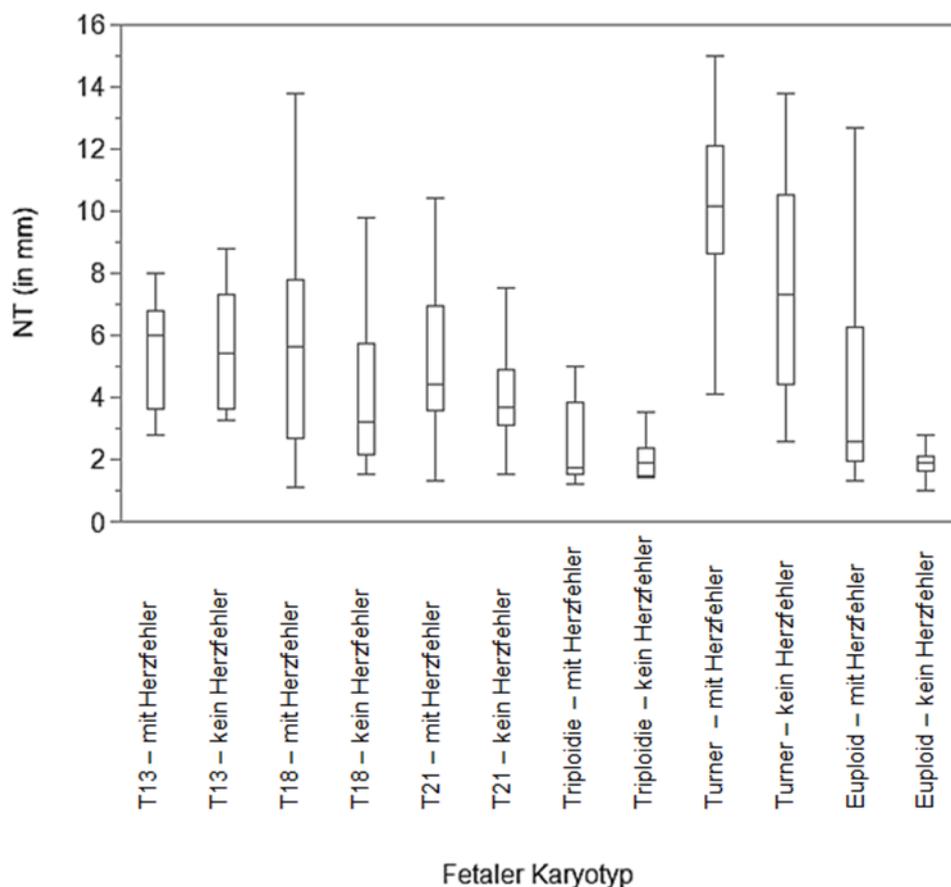


Abbildung 11: Boxplot zur fetalen Nackentransparenz der Studienpopulation

Die fetale Nackentransparenz ist in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers in Form von zwölf Boxplots dargestellt. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Nackentransparenz (NT), Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner).

Die Nackentransparenz aller elf Subgruppen, mit Ausnahme der Feten mit Triploidie, war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p \leq 0,0001^*$). Hier bestand im Vergleich zu karyotypisch normalen Feten ohne Herzfehler kein signifikanter Unterschied. Die fetale Nackentransparenz stellt demnach ein Merkmal dar, in welchem sich Feten mit abweichendem Karyotyp mit und ohne zusätzlichen Herzfehler und Feten mit kongenitalem Herzfehler bei euploidem Karyotyp signifikant von einem Referenzkollektiv aus euploiden Feten ohne Herzfehler unterscheiden. Im Vergleich der Feten mit zu denjenigen ohne Herzfehler innerhalb einer Karyotyp-Gruppe besteht lediglich zwischen den Feten mit normalem Karyotyp ($p < 0,0001^*$) und den Feten mit Trisomie 21 ($p = 0,0152^*$) ein signifikanter Unterschied in der Nackentransparenz. Es zeigt sich, dass sich im Kollektiv der Feten mit Trisomie 21 die fetale Nackentransparenz von Feten mit Herzfehler und denjenigen ohne Herzfehler signifikant unterscheidet. Der hier vorliegende signifikante Unterschied ist mit $p = 0,0152^*$ jedoch geringfügiger (Tabelle 15).

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test zur fetalen Nackentransparenz

Dargestellt sind die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zur fetalen Nackentransparenz mit jeweiligem Bezugslevel. Der dazugehörige p-Wert ist nebenstehend angegeben. Ein mit einem „Stern“ (*) markierter p-Wert zeigt hierbei ein signifikantes Ergebnis bei einem statistisch festgelegten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ an. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13) und Turner-Syndrom (Turner). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummer: 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Bezugslevel | Zu vergleichendes Level | p-Wert |
|------------------------------|------------------------------|-----------|
| Euploid – kein Herzfehler | Euploid – mit Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T21 – kein Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T21 – mit Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T18 – kein Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T18 – mit Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T13 – kein Herzfehler | 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | T13 – mit Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | Turner – kein Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | Turner – mit Herzfehler | < 0,0001* |
| Euploid – kein Herzfehler | Triploidie – kein Herzfehler | 0,9060 |
| Euploid – kein Herzfehler | Triploidie – mit Herzfehler | 0,9726 |
| T21 – kein Herzfehler | T21 – mit Herzfehler | 0,0152* |
| T18 – kein Herzfehler | T18 – mit Herzfehler | 0,1245 |
| T13 – kein Herzfehler | T13 – mit Herzfehler | 0,5711 |
| Turner – kein Herzfehler | Turner – mit Herzfehler | 0,1066 |
| Triploidie – kein Herzfehler | Triploidie – mit Herzfehler | 0,9564 |

3.4 Analyse auf vorliegende Korrelationen zwischen Studienparametern

Im Anschluss an die Analyse der maternalen und fetalen Daten zur Schwangerschaft wird geprüft, ob zwischen den Verhältnissen der Flussparameter des Ductus venosus v/S, v/D, a/S, a/D und S/D und dem maternalen Alter, dem maternalen Gewicht, der fetalen Scheitel-Steiß-Länge, der Δ NT und dem Konsum von Nikotin eine signifikante Korrelation besteht. Dazu wird die Gruppe der euploiden, kardial strukturell unauffälligen Feten mittels einer linearen Regressionsanalyse zur Ermittlung der Odds-Ratio (OR) und des p-Wertes zur Prüfung von Signifikanz beim Vorliegen einer Korrelation untersucht (Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelation der Flussparameter des Ductus venosus mit Kovarianten

Geprüft werden die Korrelationen der Flussparameter des Ductus venosus mit maternalen und fetalen Kovarianten der Schwangerschaft in der Gruppe der euploiden, kardial strukturell unauffälligen Feten. Ein mit einem „Stern“ (*) markierter p-Wert zeigt hierbei ein signifikantes Ergebnis bei einem statistisch festgelegten Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Delta-Nackentransparenz (Δ NT), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und Odds-Ratio (OR).

| Maternale und fetale Daten | Ductus venosus Flussparameter | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | v/S OR; p-Wert | v/D OR; p-Wert | a/S OR; p-Wert | a/D OR; p-Wert | S/D OR; p-Wert |
| Maternales Alter | -0,0020 0,2002 | -0,0020 0,0953 | -0,0010 0,4324 | -0,0020 0,3860 | -0,0010 0,4305 |
| Maternales Gewicht | 0,0000 0,3544 | 0,0000 0,3948 | 0,0000 0,5359 | 0,0000 0,5545 | 0,0000 0,4961 |
| Scheitel-Steiß-Länge | 0,0000 0,8142 | -0,0010 0,1052 | 0,0001 0,3453 | 0,0000 0,6484 | -0,0010 0,0166* |
| Δ NT | -0,0120 0,4251 | -0,0060 0,7290 | -0,0290 0,0918 | -0,0320 0,1202 | 0,0160 0,2236 |
| Nikotinkonsum | -0,0170 0,6304 | -0,0200 0,6116 | -0,0680 0,0994 | -0,0830 0,0919 | -0,0020 0,9393 |

Es zeigt sich, dass nahezu alle Parameter-Verhältnisse der Flusskurve des Ductus venosus unabhängig von den untersuchten Kovarianten mütterliches Alter, Gewicht, fetale Scheitel-Steiß-Länge und Δ NT sowie Nikotinabusus sind. Bei der v/S-Ratio zeigt sich während der Schwangerschaft keine signifikante Korrelation mit den oben genannten Kovarianten. Das Verhältnis v/D zeigt ebenfalls sehr schwache Korrelationen mit einer OR von 0,0000 für die Korrelation mit dem maternalen Gewicht bis zu einer OR von -0,0200 für den

Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft. Die a/S-Ratio korreliert mit dem mütterlichen Alter (OR = -0,0010), dem Gewicht (OR = 0,0000), der SSL (OR = 0,0001) und der Δ NT (OR = -0,0290) sowie mit dem Nikotinkonsum während der Schwangerschaft (OR = -0,0680). Mit einer OR von -0,0020, 0,0000 und 0,0000 zeigt die a/D-Ratio einen schwachen Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter, dem Gewicht und der Scheitel-Steiß-Länge. Dagegen ist der Zusammenhang der a/D-Ratio mit der Δ NT (OR = -0,0320) und dem Nikotinkonsum (OR = -0,083) stärker ausgeprägt, jedoch nicht signifikant. Das Verhältnis S/D ist mit Ausnahme der Korrelation zur Scheitel-Steiß-Länge ebenfalls unabhängig von allen untersuchten Kovarianten und zeigt Werte für die OR zwischen minimal 0,0000 (mit dem mütterlichen Gewicht) und maximal 0,0160 (mit der Δ NT). Die S/D-Ratio steht im Kollektiv der euploiden, kardial unauffälligen Feten in einer signifikanten, negativen Korrelation zur Scheitel-Steiß-Länge, wobei die lineare Regressionsgerade nach der Formel $\frac{S}{D} = 1,2970 - 0,001 \times \text{SSL} [\text{in mm}]$ berechnet werden kann (Abbildung 12).

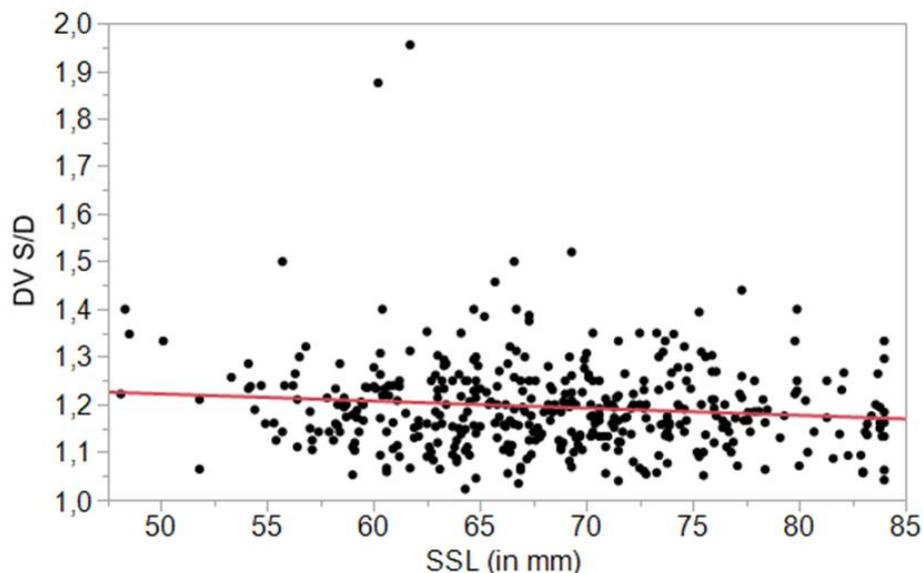


Abbildung 12: Lineare Regressionsgerade zur Korrelation

Gezeigt ist die lineare Regressionsgerade zur Korrelation zwischen der S/D-Ratio und der fetalen Scheitel-Steiß-Länge (in mm) in der Gruppe der euploiden, kardial unauffälligen Feten (Referenzgruppe). Die rote Linie kennzeichnet die lineare Regressionsgerade. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: DV (Ductus venosus), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und Scheitel-Steiß-Länge (SSL). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummer: 4761911291441), graphisch dargestellt nach [50].

3.5 Detektionsraten durch Parameter der Ductus venosus Flusskurve

Bei der Auswertung der Flusskurve des Ductus venosus sind zwei Analysen von besonderer Bedeutung: die qualitative und die quantitative Analyse. Zunächst werden die Flusskurven des Ductus venosus qualitativ analysiert. Hierzu wird die Richtung der a-Welle ermittelt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Flussrichtung der a-Welle

Dargestellt ist die absolute sowie die relative Häufigkeit (in %) einer positiv beziehungsweise rückwärtig gerichteten Flussrichtung der a-Welle in Abhängigkeit vom Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner) und a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummer: 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | Flussrichtung der a-Welle | |
|------------------------------|---|--|
| | Positiv Anzahl (Prozent der Subgruppe) | Rückwärtig gerichtet Anzahl (Prozent der Subgruppe) |
| Euploid – kein Herzfehler | 397 (96,8%) | 13 (3,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 22 (45,8%) | 26 (54,2%) |
| T21 – kein Herzfehler | 36 (42,4%) | 49 (57,6%) |
| T21 – mit Herzfehler | 17 (33,3%) | 34 (66,7%) |
| T18 – kein Herzfehler | 4 (22,2%) | 14 (77,8%) |
| T18 – mit Herzfehler | 2 (6,2%) | 30 (93,8%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,0%) | 3 (60,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,5%) | 6 (54,5%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,0%) | 3 (50,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 6 (30,0%) | 14 (70,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1 (16,7%) | 5 (83,3%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,0%) | 8 (80,0%) |
| Gesamt | 497 (70,8%) | 205 (29,2%) |

Wie in vorhergehender Tabelle ersichtlich, weisen nur 3,2% aller karyotypisch unauffälligen Feten ohne Herzfehler eine rückwärtig gerichtete a-Welle auf, wohingegen der Anteil unter den Feten mit Herzfehler bei 54,2% liegt. In allen weiteren Subgruppen liegt der jeweilige Anteil an Feten mit rückwärtig gerichteter a-Welle deutlich über dem Normalkollektiv. Dabei ist zu vermerken, dass eine rückwärtig gerichtete a-Welle sowohl bei Feten mit Trisomie 21 und kongenitalem Herzfehler (66,7%), als auch bei Feten mit Trisomie 18 und kongenitalem Herzfehler (93,8%) deutlich häufiger vorkommt als bei Feten mit Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler (57,6%) und Feten mit Trisomie 18 ohne kongenitalen Herzfehler (77,8%). Es war bei 205 Feten des Gesamt-

Studienkollektivs ein „reverse flow“ der a-Welle zu verzeichnen, was 29,2% entspricht.

Anschließend wird eine quantitative Analyse der Flusskurve des Ductus venosus vorgenommen. Hierzu wurden die beiden Peaks der Flusskurve (Systole S und Diastole D) sowie die beiden Senken (a-Welle und v-Senke) erfasst. Aus diesen Werten wurden der DV PIV sowie die Verhältnisse v/S , v/D , a/S , a/D und S/D berechnet. Alle Werte wurden, wie bereits oben beschrieben, in MoM-Werte transformiert, um eine optimierte Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Zunächst werden die Mediane, Maxima und Minima der analysierten Werte in den einzelnen Subgruppen ermittelt und anschließend die Referenzperzentilen in der Gruppe der karyotypisch unauffälligen Feten ohne Herzfehler definiert.

Wie nachfolgende Tabelle 18 zeigt, lagen die Mediane des MoM PIV zwischen 1,051 (Kontrollgruppe: karyotypisch unauffällige Feten ohne strukturellen Herzfehler) und 2,381 bei den Feten mit Turner-Syndrom und gleichzeitigem kongenitalen Herzfehler. Im Allgemeinen ist ersichtlich, dass der Median des MoM PIV in den Subgruppen von Feten mit strukturell abnormalem Herzen im Vergleich zur jeweiligen Subgruppe ohne kongenitalen Herzfehler mit Ausnahme der Feten mit Trisomie 13 höher ist, was beispielsweise die Gruppe der Trisomie 21 ohne (1,495) und mit Herzfehler (1,608), der Trisomie 18 ohne (1,913) und mit Herzfehler (2,182) und die Gruppe des Turner-Syndroms ohne (1,327) und mit Herzfehler (2,381) zeigt.

Tabelle 18: DV PIV und MoM PIV

Dargestellt sind der Median des DV PIV sowie der Median mit p-Wert, das Minimum sowie das Maximum des MoM PIV in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Ein mit einem „Stern“ (*) markierter p-Wert zeigt hierbei ein signifikantes Ergebnis bei dem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ an. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Ductus venosus (DV), Pulsatility index for veins (PIV), Multiples of Median (MoM). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | DV PIV | MoM PIV | | |
|------------------------------|--------------|-----------------|-------------|-------------|
| | Median | Median (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 1,071 | 1,051 | 0,42 | 2,44 |
| Euploid – mit Herzfehler | 1,812 | 1,768 (<,0001*) | 0,59 | 4,71 |
| T21 – kein Herzfehler | 1,540 | 1,495 (<,0001*) | 0,83 | 3,20 |
| T21 – mit Herzfehler | 1,600 | 1,608 (<,0001*) | 0,98 | 5,18 |
| T18 – kein Herzfehler | 1,990 | 1,913 (<,0001*) | 0,99 | 3,20 |
| T18 – mit Herzfehler | 2,201 | 2,182 (<,0001*) | 0,69 | 3,61 |
| T13 – kein Herzfehler | 2,176 | 2,113 (0,0043*) | 1,02 | 3,27 |
| T13 – mit Herzfehler | 1,486 | 1,443 (0,0018*) | 0,79 | 3,61 |
| Turner – kein Herzfehler | 1,380 | 1,327 (0,0460*) | 0,89 | 2,17 |
| Turner – mit Herzfehler | 2,465 | 2,381 (<,0001*) | 1,01 | 5,53 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1,518 | 1,504 (0,0003*) | 1,24 | 1,70 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2,163 | 2,109 (<,0001*) | 1,07 | 3,37 |
| Gesamt | 1,197 | 1,173 | 0,42 | 5,53 |

Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests zeigt sich, dass verglichen mit der Kontrollgruppe (euploide Feten ohne strukturelle Auffälligkeit) signifikante Unterschiede in allen MoM PIV-Werten der übrigen elf Subgruppen bestehen. Besonders ausgeprägt ist der signifikante Unterschied in der euploiden Gruppe mit Herzfehler, in jeweils beiden Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und Trisomie 18 sowie in der Gruppe der von einem kongenitalen Herzfehler betroffenen Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie. Innerhalb einer Gruppe von Feten desselben Karyotyps zeigt sich im Vergleich der MoM PIV-Werte kein signifikanter Unterschied zwischen Feten mit und ohne kongenitalen Herzfehler. Minimaler und maximaler Wert der MoM PIV-Werte werden für die jeweiligen Subgruppen mit angezeigt, um ein besseres Verständnis für die Streuung der Werte innerhalb der Gruppen zu erhalten.

Um weiterhin einen Vergleich der MoM PIV-Werte vornehmen zu können, werden die Bezugs- und Referenzwerte in der Gruppe der karyotypisch und strukturell unauffälligen Feten (Kontrollgruppe) definiert (Tabelle 19). Hierbei sind die 95. (1,602), die 97,5. (1,748), die 99. (2,102) und die 5. (0,666), 2,5. (0,601) und 1. (0,547) Perzentile von besonderer Bedeutung.

Tabelle 19: MoM PIV der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für den MoM PIV in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte zum Vergleich mit den MoM PIV-Werten von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM) und Pulsatility index for veins (PIV).

| Fetaler Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM PIV |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 1,051 |
| | Minimaler Wert | 0,420 |
| | Maximaler Wert | 2,440 |
| | 95. Perzentile | 1,602 |
| | 97,5. Perzentile | 1,748 |
| | 99. Perzentile | 2,102 |
| | 5. Perzentile | 0,666 |
| | 2,5. Perzentile | 0,601 |
| | 1. Perzentile | 0,547 |

Nachdem diese Referenzwerte der Perzentilen definiert wurden, kann in jeder Subgruppe festgestellt werden, welcher Anteil von Feten über der jeweiligen Perzentile (95., 97,5. und 99.) liegt und welcher Anteil von Feten unterhalb den Perzentilen (5., 2,5. und 1.) mit oben genannten Referenzwerten liegt. Tabelle 20 zeigt die Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien mit und ohne zusätzlichen kongenitalen Herzfehler. In der Gruppe der euploiden Feten ohne Herzfehler (Kontrollgruppe) liegen 2,7% der sich in der Gruppe befindenden Feten über der 97,5. und 1,2% über der 99. Perzentile. Nutzt man diese beiden Perzentilen, so detektiert man darüber 52,1% aller euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler, da diese über der 97,5. Perzentile liegen. Mit einem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile detektiert man 45,1% aller Feten mit Trisomie 21 und kongenitalem Herzfehler, 55,6% der Feten mit Trisomie 18 ohne und 75,0% der Feten mit Trisomie 18 mit Herzfehler. 60,0% der Feten mit Trisomie 13 ohne und 45,5% der Feten mit Trisomie 13 mit kongenitalem Herzfehler liegen mit ihrem MoM PIV-Wert über der 99. Perzentile, ebenso wie jeweils 60,0% der strukturell auffälligen Feten aus der Turner- und Triploidie-Gruppe. Für strukturell unauffällige Feten aus der Gruppe der Trisomie 21, des Turner-Syndroms und der Triploidie sind die Detektionsraten unter Verwendung dieser Perzentilen eher gering.

Tabelle 20: Detektionsraten mittels MoM PIV (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM PIV-Werte oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM PIV > 95. P | MoM PIV > 97,5. P | MoM PIV > 99. P |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 27 (56,3%) | 25 (52,1%) | 18 (37,5%) |
| T21 – kein Herzfehler | 40 (47,1%) | 31 (36,5%) | 20 (23,5%) |
| T21 – mit Herzfehler | 27 (52,9%) | 23 (45,1%) | 15 (29,4%) |
| T18 – kein Herzfehler | 12 (66,7%) | 10 (55,6%) | 7 (38,9%) |
| T18 – mit Herzfehler | 25 (78,1%) | 24 (75,0%) | 18 (56,3%) |
| T13 – kein Herzfehler | 3 (60,0%) | 3 (60,0%) | 3 (60,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,5%) | 5 (45,5%) | 5 (45,5%) |
| Turner – kein Herzfehler | 2 (33,3%) | 2 (33,3%) | 1 (16,7%) |
| Turner – mit Herzfehler | 13 (65,0%) | 12 (60,0%) | 12 (60,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1 (16,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 7 (70,0%) | 6 (60,0%) | 6 (60,0%) |

Nachfolgende Tabelle 21 zeigt, dass eine Detektion von Aneuploidien und strukturellen Auffälligkeiten nicht anhand der MoM PIV-Werte unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile vorgenommen werden kann.

Tabelle 21: Detektionsraten mittels MoM PIV (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM PIV-Werte unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM PIV < 5. P | MoM PIV < 2,5. P | MoM PIV < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 2 (4,2%) | 1 (2,1%) | 0 (0,0%) |
| T21 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Neben den MoM PIV-Werten wurden die Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien und strukturelle Auffälligkeiten auch für verschiedene Ratios erarbeitet, die aus dem Flussmuster des Ductus venosus errechnet wurden. Der Median der MoM v/S-Werte liegt im Normalkollektiv (euploid ohne Herzfehler) bei 1,0142. In den anderen Subgruppen liegen die Werte mit Ausnahme des medianen Wertes in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 ohne Herzfehler (1,0160) unterhalb des Wertes der Normalgruppe (Tabelle 22). In der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 liegen die beiden Mediane des MoM v/S-Verhältnisses bei 1,0160 für die Feten ohne und bei 0,9128 für die Feten mit kongenitalem Herzfehler. Die MoM v/S-Werte sind mit 0,7687 für die Feten mit Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler, 0,8114 für Feten mit Trisomie 21 mit kongenitalem Herzfehler und 0,8184 für die Feten mit kardial unauffälliger Trisomie 18 am niedrigsten. Ebenfalls werden in Tabelle 22 wiederum die Minima und Maxima der untersuchten Population angegeben, um die Werte im Hinblick auf ihre Streuung beurteilen zu können.

Testet man die MoM v/S-Werte der verschiedenen Subgruppen auf einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe der euploiden, strukturell unauffälligen Feten, so lässt sich dieser in neun von elf Subgruppen finden. In beiden Gruppen mit Trisomie 13 ist kein signifikanter Unterschied der MoM v/S-Ratio im Vergleich zum Referenzkollektiv zu finden. Mit einem p-Wert von $< 0,0001^*$ ist der Unterschied in der euploiden Gruppe mit Herzfehler, den beiden Trisomie 21 und 18-Gruppen und bei den Feten mit Turner-Syndrom und zusätzlichem Herzfehler am deutlichsten. Ein signifikanter Unterschied zwischen Feten mit und ohne Herzfehler in der Gruppe desselben Karyotyps konnte nicht nachgewiesen werden. Die in Tabelle 22 dargestellten p-Werte und Signifikanzen gelten immer im Vergleich zur euploiden Gruppe ohne Herzfehler.

Tabelle 22: MoM v/S-Ratio

Dargestellt sind der Median mit dazugehörigem p-Wert, das Minimum sowie das Maximum des MoM v/S-Wertes in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Der in Klammern hinter dem jeweiligen Median angegebene p-Wert (mit „Stern“ * markiert) kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM v/S | | |
|------------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | Median (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 1,0142 | 0,000 | 1,415 |
| Euploid – mit Herzfehler | 0,8857 (< 0,0001*) | 0,261 | 1,298 |
| T21 – kein Herzfehler | 0,7687 (< 0,0001*) | 0,195 | 1,252 |
| T21 – mit Herzfehler | 0,8114 (< 0,0001*) | 0,365 | 1,227 |
| T18 – kein Herzfehler | 0,8184 (< 0,0001*) | 0,487 | 1,123 |
| T18 – mit Herzfehler | 0,8280 (< 0,0001*) | 0,389 | 1,328 |
| T13 – kein Herzfehler | 1,0160 | 0,522 | 1,071 |
| T13 – mit Herzfehler | 0,9128 | 0,584 | 1,153 |
| Turner – kein Herzfehler | 0,8945 (0,0377*) | 0,695 | 1,095 |
| Turner – mit Herzfehler | 0,8105 (< 0,0001*) | 0,000 | 1,055 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0,8963 (0,0090*) | 0,626 | 0,960 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0,9141 (0,0234*) | 0,487 | 1,071 |
| Gesamt | 0,9502 | 0,000 | 1,415 |

Zur Ermittlung der Detektionsraten wurden wiederum die Referenzperzentilen der MoM v/S-Werte der Kontrollgruppe (euploide Feten ohne Herzfehler) ermittelt. Diese lagen bei 1,2282 (95. Perzentile), 1,2650 (97,5. Perzentile) und bei 1,3168 (99. Perzentile) für die oberen sowie bei 0,7513 (5. Perzentile), 0,6955 (2,5. Perzentile) und 0,6296 (1. Perzentile) für die unteren Perzentilen (Tabelle 23). Anschließend wurde für jede Subgruppe ermittelt, wie viele Feten unter Berücksichtigung der Referenzperzentilen detektiert werden konnten, wenn der individuelle Wert des Feten den Wert der jeweiligen Perzentile überbeziehungsweise unterschritt.

Tabelle 23: MoM v/S-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für den MoM v/S-Wert in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte im Vergleich mit den MoM v/S-Werten von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole).

| Fetaler Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM v/S |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 1,0142 |
| | Minimaler Wert | 0,0000 |
| | Maximaler Wert | 1,4150 |
| | 95. Perzentile | 1,2282 |
| | 97,5. Perzentile | 1,2650 |
| | 99. Perzentile | 1,3168 |
| | 5. Perzentile | 0,7513 |
| | 2,5. Perzentile | 0,6955 |
| | 1. Perzentile | 0,6296 |

Die Detektion von karyotypisch und/oder strukturell auffälligen Feten ist anhand der MoM v/S-Ratio sehr eingeschränkt. Über aneuploide Feten kann anhand der Werte aus Tabelle 24 keine Aussage getroffen werden, da die MoM v/S-Ratio in den Gruppen aneuploider Feten, wie in Tabelle 22 ersichtlich, niedriger ist und deshalb im Vergleich mit derjenigen der euploiden Feten relativ gesehen seltener über der 95., 97,5. oder 99. Perzentile liegt.

Tabelle 24: Detektionsraten mittels MoM v/S-Ratio (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM v/S-Ratio oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM v/S > 95. P | MoM v/S > 97,5. P | MoM v/S > 99. P |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 13 (3,2%) | 6 (1,5%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 1 (2,1%) | 1 (2,1%) | 1 (2,1%) |
| T21 – kein Herzfehler | 1 (1,2%) | 1 (1,2%) | 0 (0,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 1 (2,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 1 (3,1%) | 1 (3,1%) | 1 (3,1%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Wird jedoch die Detektionsrate im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler dadurch erfasst, dass diejenigen Feten ermittelt werden, bei denen die MoM v/S-Ratio unterhalb der jeweiligen Referenzperzentile liegt, können folgende Ergebnisse erzielt werden. Im Referenzkollektiv (euploide Feten ohne kongenitalen Herzfehler) liegen 2,7% der Feten unterhalb der 2,5. Perzentile und 1,2% der Feten unterhalb der 1. Perzentile. Betrachtet man die 2,5. Perzentile, so lassen sich 24,7% der Feten mit Trisomie 21 ohne und 29,4% mit kongenitalem Herzfehler detektieren und 28,1% der Feten mit Trisomie 18 und gleichzeitigem Herzfehler. Mit Blick auf die MoM v/S-Ratio finden sich 20,8% der euploiden Feten mit struktureller Auffälligkeit, 33,3% der Feten mit Trisomie 18 ohne Herzfehler sowie 45,0% der Feten mit Turner-Syndrom und Herzfehler unterhalb der 1. Perzentile (Tabelle 25).

Tabelle 25: Detektionsraten mittels MoM v/S-Ratio (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM v/S-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM v/S < 5. P | MoM v/S < 2,5. P | MoM v/S < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 13 (27,1%) | 10(20,8%) | 10(20,8%) |
| T21 – kein Herzfehler | 42 (49,4%) | 21(24,7%) | 17 (20,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 20(39,2%) | 15(29,4%) | 12(23,5%) |
| T18 – kein Herzfehler | 8(44,4%) | 6 (33,3%) | 6 (33,3%) |
| T18 – mit Herzfehler | 11(34,4%) | 9 (28,1%) | 8 (25,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 1 (20,0%) | 1 (20,0%) | 1 (20,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 2 (18,2%) | 2 (18,2%) | 2 (18,2%) |
| Turner – kein Herzfehler | 2 (33,3%) | 1 (16,7%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 9 (45,0%) | 9 (45,0%) | 9 (45,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 2 (33,3%) | 2 (33,3%) | 1 (16,7%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 3 (30,0%) | 2 (20,0%) | 1 (10,0%) |

Eine weitere errechnete Ratio ist das Verhältnis der Maximalflussgeschwindigkeit der v-Senke und der maximalen Flussgeschwindigkeit des D-Peaks. Im Kollektiv der euploiden, strukturell unauffälligen Feten ergaben sich bei einem medianen MoM v/D-Verhältnis von

1,0207 folgende Referenzperzentilen (Tabelle 26). Die 95. Perzentile lag bei 1,1618, die 97,5. Perzentile bei 1,1951 und die 99. Perzentile bei 1,3711. Die unteren Referenzperzentilen wurden mit 0,7656 für die 5. Perzentile, 0,7364 für die 2,5. Perzentile und 0,6499 für die 1. Perzentile angegeben.

Tabelle 26: MoM v/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für den MoM v/D-Wert in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte zum Vergleich mit den MoM v/D-Werten von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole).

| Fetaler Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM v/D |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 1,0207 |
| | Minimum | 0,0000 |
| | Maximum | 1,9530 |
| | 95. Perzentile | 1,1618 |
| | 97,5. Perzentile | 1,1951 |
| | 99. Perzentile | 1,3711 |
| | 5. Perzentile | 0,7656 |
| | 2,5. Perzentile | 0,7364 |
| | 1. Perzentile | 0,6499 |

Anschließend wurden die Mediane der MoM v/D-Ratio der elf zu vergleichenden Subgruppen berechnet und mit dem Median der karyotypisch und strukturell unauffälligen Gruppe verglichen. Für alle Subgruppen mit Ausnahme der Feten mit Trisomie 13 gilt, dass der jeweilige Median der MoM v/D-Ratio unterhalb des Wertes der Kontrollgruppe liegt. In 50% der Fälle ist der Median der Feten mit Herzfehler im Vergleich zu denjenigen mit identischem Karyotyp, jedoch ohne Herzfehler, niedriger (Euploid: 0,9369 zu 1,0207; Trisomie 21: 0,8183 zu 0,8455 und Trisomie 13: 1,0801 zu 1,0910), in weiteren 50% der Fälle jedoch höher (Trisomie 18: 0,9703 zu 0,8679; Turner-Syndrom: 0,8679 zu 0,8431 und Triploidie: 0,9397 zu 0,9014). Minimale und maximale MoM v/D-Ratio sollen den jeweiligen Wertebereich der Subgruppen anzeigen. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden die Subpopulationen auf einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie innerhalb desselben Karyotyps geprüft. Die dazugehörigen p-Werte wurden, wenn diese signifikant waren, in die nachstehende Tabelle 27 angefügt. Mit einem p-Wert von < 0,0001* deutet sich in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 sowohl mit als auch ohne Herzfehler ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der

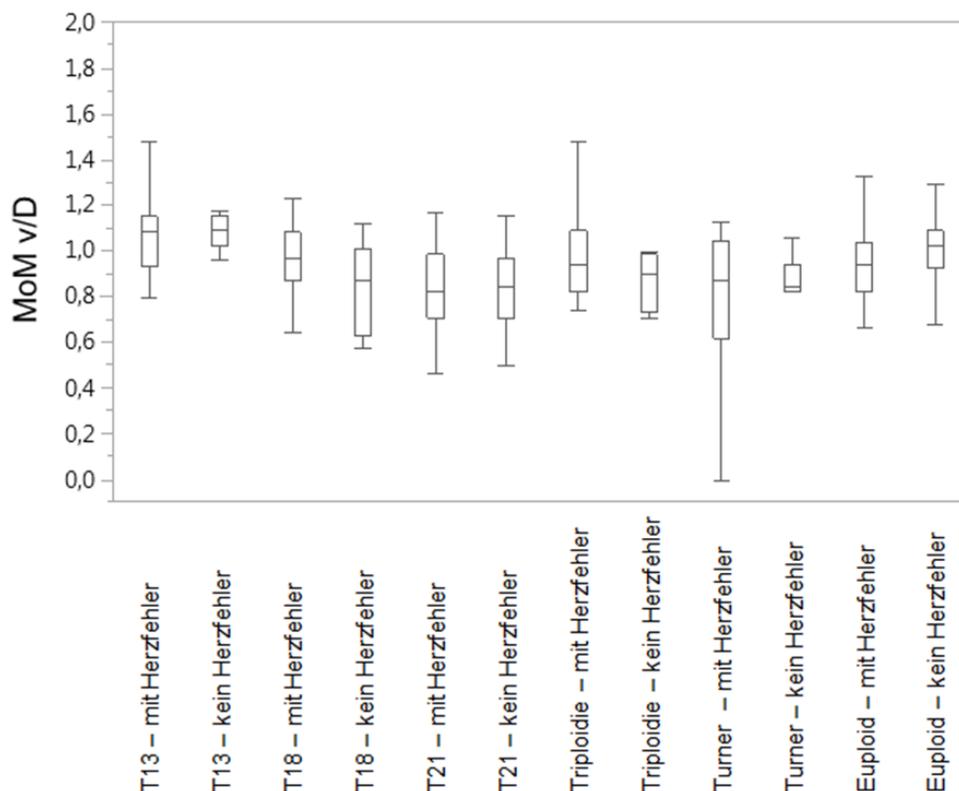
euploiden, strukturell unauffälligen Feten an. Ein gruppeninterner signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden. Weitere signifikante Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergaben sich für euploide Feten mit kongenitalem Herzfehler (p-Wert = 0,0004*) und für Trisomie 18-Feten ohne strukturelle Auffälligkeit (p-Wert = 0,0008*). Auch bei den Feten mit Turner-Syndrom ohne (p-Wert = 0,0105*) und mit Herzfehler (p-Wert = 0,0026*) sowie bei den von einer Triploidie betroffenen Feten ohne Herzfehler (p-Wert = 0,0148*) zeigten sich signifikante Unterschiede in der medianen MoM v/D-Ratio im Vergleich mit der Kontrollgruppe. In den übrigen vier Subgruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Normal-Gruppe darstellen. Ebenso zeigten sich keine signifikanten gruppeninternen Unterschiede in der medianen MoM v/D-Ratio.

Tabelle 27: MoM v/D-Ratio

Dargestellt sind der Median mit dazugehörigem p-Wert, das Minimum sowie das Maximum der MoM v/D-Ratio in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Der in Klammern hinter dem Median angegebene p-Wert kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis (mit „Stern“ * markiert) bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Karyotyp | MoM v/D | | |
|------------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | Median (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 1,0207 | 0,000 | 1,953 |
| Euploid – mit Herzfehler | 0,9369 (0,0004*) | 0,361 | 1,330 |
| T21 – kein Herzfehler | 0,8455 (< 0,0001*) | 0,307 | 1,151 |
| T21 – mit Herzfehler | 0,8183 (< 0,0001*) | 0,460 | 1,172 |
| T18 – kein Herzfehler | 0,8679 (0,0008*) | 0,570 | 1,116 |
| T18 – mit Herzfehler | 0,9703 | 0,522 | 1,403 |
| T13 – kein Herzfehler | 1,0910 | 0,961 | 1,176 |
| T13 – mit Herzfehler | 1,0801 | 0,789 | 1,473 |
| Turner – kein Herzfehler | 0,8431 (0,0105*) | 0,818 | 1,052 |
| Turner – mit Herzfehler | 0,8679 (0,0026*) | 0,000 | 1,125 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0,9014 (0,0148*) | 0,701 | 0,997 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0,9397 | 0,736 | 1,473 |
| Gesamt | 0,9819 | 0,000 | 1,953 |

Abbildung 13 verdeutlicht die tabellarisch dargestellten Informationen zur MoM v/D-Ratio in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp in Form mehrerer Boxplots.



Fetaler Karyotyp

Abbildung 13: Verteilung der medianen MoM v/D-Ratio

Dargestellt ist die mediane MoM v/D-Ratio in Form mehrerer Boxplots in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole).

Nachfolgend wurde die MoM v/D-Ratio dahingehend überprüft, welcher Anteil an Feten detektiert werden kann, wenn der jeweilige fetale Median über der 95., der 97,5. oder der 99. Perzentile liegt. Bei den euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler waren 2,7% aller Feten mit dem medianen MoM v/D-Verhältnis über der 97,5. Perzentile. Bei den ebenfalls karyotypisch gesunden, jedoch von einem strukturellen Herzfehler betroffenen Feten waren es hingegen 6,3%, die die 97,5. Perzentile überschritten. Nutzt man dieselbe Perzentile für Feten mit Trisomie 18 und kongenitalem Herzfehler, so können dadurch 12,5% der betroffenen Feten detektiert werden. Da sich in der Gruppe der Triploidie- Erkrankten mit Herzfehler lediglich 10 Feten befinden, relativiert sich die Detektionsrate mit 20,0% über der 97,5. Perzentile (Tabelle 28).

Tabelle 28: Detektionsraten mittels MoM v/D-Ratio (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM v/D-Ratio oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM v/D > 95. P | MoM v/D > 97.5 P | MoM v/D > 99. P |
|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 22 (5,4%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 3 (6,3%) | 3 (6,3%) | 1 (2,1%) |
| T21 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 1 (2,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 4 (12,5%) | 4 (12,5%) | 1 (3,1%) |
| T13 – kein Herzfehler | 1 (20,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 1 (9,1%) | 1 (9,1%) | 1 (9,1%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,0%) | 2 (20,0%) | 1 (10,0%) |

Insgesamt kann eine größere Anzahl an Feten detektiert werden, wenn die Detektionsrate über die MoM v/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile ermittelt wird. Im Referenzkollektiv der gesunden euploiden Feten befanden sich 2,9% der Feten unterhalb der 2,5. und 1,2% der Feten unterhalb der 1. Perzentile. Durch Verwendung der 2,5. Perzentile als Referenzwert lassen sich 20,8% der euploiden Feten mit Herzfehler und 31,8% der Feten mit Trisomie 21 ohne und 27,5% der Feten mit Trisomie 21 mit kongenitalem Herzfehler detektieren. 33,3% der Feten mit Trisomie 18 ohne strukturelle Auffälligkeit und 30,0% der Feten mit Turner-Syndrom und zusätzlichem Herzfehler lagen unterhalb des Referenzwertes der 1. Perzentile. Damit erzielen die unteren Perzentilen der MoM v/D-Ratio im Screening auf Aneuploidie und kongenitale Herzfehler höhere Detektionsraten. Eine Abgrenzung und Detektion der Feten mit Trisomie 13 von der Kontrollgruppe oder den anderen karyotypisch auffälligen Feten ist über das MoM v/D-Verhältnis nicht sinnvoll, da hier sowohl für die oberen Perzentilen (9,1%) als auch für die unteren Perzentilen (0,0%) ungenügende Detektionsraten erzielt werden. Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM v/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile.

Tabelle 29: Detektionsraten mittels MoM v/D-Ratio (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM v/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM v/D < 5. P | MoM v/D < 2,5. P | MoM v/D < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 23 (5,6%) | 12 (2,9%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 10 (20,8%) | 10 (20,8%) | 3 (6,3%) |
| T21 – kein Herzfehler | 33 (38,8%) | 27 (31,8%) | 18 (21,2%) |
| T21 – mit Herzfehler | 19 (37,3%) | 14 (27,5%) | 10 (19,6%) |
| T18 – kein Herzfehler | 6 (33,3%) | 6 (33,3%) | 6 (33,3%) |
| T18 – mit Herzfehler | 4 (12,5%) | 4 (12,5%) | 4 (12,5%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 7 (35,0%) | 6 (30,0%) | 6 (30,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 2 (33,3%) | 2 (33,3%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 1 (10,0%) | 1 (10,0%) | 0 (0,0%) |

Die Ergebnisse der qualitativen Analyse des Ductus venosus (Flussrichtung der a-Welle) wurden bereits dargelegt. Nachfolgend soll die a-Welle in die quantitative Analyse der Flussparameter des Ductus venosus einbezogen werden. Hierzu wurden die MoM a/S- und MoM a/D-Ratio gebildet, die Multiples of Median des Verhältnisses der Maximalgeschwindigkeit der a-Welle zu den maximalen Flussgeschwindigkeiten des S- und D-Peaks. Bei negativer a-Welle, im Falle eines rückwärtig gerichteten Flusses, wurde das MoM a/S-Verhältnis negativ. Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Mediane der MoM a/S-Ratio, sowie die subgruppenspezifischen Minima und Maxima. Die mediane Ratio in der Kontrollgruppe war hierbei als einzige positiv (0,9579), in den übrigen Subgruppen stellt sich ein negatives Verhältnis dar. Mit -0,6705 war die MoM a/S-Ratio in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 ohne Herzfehler kleiner als die Ratio der Feten mit zusätzlichem Herzfehler (-0,9852), wenn lediglich der Betrag der Ratio betrachtet wird. Die deutlichste Erhöhung fand sich in der MoM a/S-Ratio und zwar bei Feten mit Trisomie 18 Feten ohne (-1,6900) und mit kongenitalem Herzfehler (-1,8533). Bei den Feten mit Trisomie 13 betrug die mediane MoM a/S-Ratio in beiden Subgruppen -1,0776. Ebenso verhielt sich

der Median der a/S-Ratio der Feten mit Triploidie, wobei sich die Werte für Feten ohne (-0,7081) und Feten mit Herzfehler (-0,7890) nur gering unterschieden. Ein deutlicher Unterschied innerhalb eines Karyotyps bestand in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom. Während der mediane MoM a/S-Wert bei Feten ohne Herzfehler bei -0,1764 lag, lag er bei Feten mit Herzfehler bei -1,6795.

Tabelle 30: MoM a/S-Ratio

Dargestellt sind der Median mit dazugehörigem p-Wert, das Minimum sowie das Maximum der MoM a/S-Ratio in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Der in Klammern hinter dem Median angegebene p-Wert kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis (mit „Stern“ * markiert) bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM a/S | | |
|------------------------------|---------------------|----------------|--------------|
| | Median (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 0,9579 | -1,874 | 3,489 |
| Euploid – mit Herzfehler | -1,1135 (< 0,0001*) | -5,029 | 2,107 |
| T21 – kein Herzfehler | -0,6705 (< 0,0001*) | -2,874 | 1,557 |
| T21 – mit Herzfehler | -0,9852 (< 0,0001*) | -10,776 | 1,197 |
| T18 – kein Herzfehler | -1,6900 (< 0,0001*) | -3,017 | 1,293 |
| T18 – mit Herzfehler | -1,8533 (< 0,0001*) | -4,885 | 1,616 |
| T13 – kein Herzfehler | -1,0776 (0,0054*) | -1,745 | 1,124 |
| T13 – mit Herzfehler | -1,0776 (0,0007*) | -5,388 | 1,486 |
| Turner – kein Herzfehler | -0,1764 (0,0049*) | -1,567 | 0,862 |
| Turner – mit Herzfehler | -1,6795 (< 0,0001*) | -5,747 | 1,078 |
| Triploidie – kein Herzfehler | -0,7081 (0,0004*) | -1,601 | 0,845 |
| Triploidie – mit Herzfehler | -0,7890 (< 0,0001*) | -2,395 | 1,021 |
| Gesamt | 0,7348 | -10,776 | 3,489 |

In allen Subgruppen zeigte sich im direkten Vergleich mit der Gruppe der euploiden, strukturell unauffälligen Feten ein signifikanter Unterschied. Mit einem p-Wert von $< 0,0001^*$ war dieser bei den euploiden Feten mit Herzfehler, in beiden Trisomie 21 und 18 Gruppen sowie bei Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie mit kongenitalem Herzfehler deutlich unterhalb des Signifikanzniveaus. Lag bei den Feten mit Turner-Syndrom oder Triploidie kein Herzfehler vor, so ließ sich ein p-Wert von $0,0049^*$ für die Feten mit Turner-Syndrom und ein p-Wert von $0,0004^*$ für die Feten mit Triploidie ermitteln. Der Unterschied zwischen Feten mit Trisomie 13 und Feten der Kontrollgruppe war

mit einem p-Wert von 0,0054* (ohne) und 0,0007* (mit Herzfehler) ebenfalls signifikant. Innerhalb der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 ließ sich zwischen den Feten ohne kongenitalen Herzfehler und denjenigen mit Herzfehler ein signifikanter Unterschied im Median der MoM a/S-Ratio mit einem p-Wert von 0,0194* feststellen. Somit waren sowohl die beiden Trisomie 21 Subgruppen im Hinblick auf die MoM a/S-Ratio signifikant unterschiedlich, als auch einzeln im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den jeweils anderen Subgruppen mit identischem Karyotyp waren nicht signifikant.

Zur Berechnung der Detektionsraten werden wiederum die Referenzwerte für die Perzentilen aus den Werten des Kontrollkollektivs der euploiden, strukturell unauffälligen Feten ermittelt. Betrachtet werden die 95., die 97,5. und die 99. Perzentile, sowie die 5., die 2,5. und die 1. Perzentile. Die MoM a/S-Ratio wurde negativ, wenn aufgrund einer rückwärtig gerichteten a-Welle der dazugehörige Geschwindigkeitswert negativ war. Mit 1,8852, 2,1361 und 2,4996 lagen die MoM a/S-Ratios der 95., 97,5. und 99. Perzentile im positiven Wertebereich. Die 5. Perzentile im Referenzkollektiv war bei 0,4311. Die darunter liegenden Perzentilen (2,5. und 1. Perzentile) beliefen sich auf -0,5906 und -1,2175. Tabelle 31 stellt die beschriebenen Referenzwerte der euploiden Kontrollgruppe übersichtlich dar. Anhand dieser Referenzwerte wurde der Anteil an Feten ermittelt, deren individuelle MoM a/S-Ratio die jeweilige Referenzperzentile überstieg oder ihr unterlag.

Tabelle 31: MoM a/S-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für die MoM a/S-Ratio in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte im Vergleich mit der MoM a/S-Ratio von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole).

| Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM a/S |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 0,9579 |
| | Minimum | -1,8740 |
| | Maximum | 3,4890 |
| | 95. Perzentile | 1,8852 |
| | 97,5. Perzentile | 2,1361 |
| | 99. Perzentile | 2,4996 |
| | 5. Perzentile | 0,4311 |
| | 2,5. Perzentile | -0,5906 |
| | 1. Perzentile | -1,2175 |

Wie in Tabelle 32 ersichtlich, eignen sich die oberen Perzentilen nicht, um Feten im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler zu detektieren. Lediglich im Referenzkollektiv und bei den euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler lagen 2,7% und 2,1% über der 97,5. Perzentile. Damit ist eine Detektion und Abgrenzung eines euploiden Fetus mit Herzfehler gegenüber einem unauffälligen euploiden Feten trotz signifikantem Unterschied der MoM a/S-Ratio nicht möglich. Für die weiteren zehn untersuchten Subgruppen liegen die Detektionsraten unter Betrachtung der 95., 97,5. und 99. Perzentile bei 0,0%.

Tabelle 32: Detektionsraten mittels MoM a/S-Ratio (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM a/S-Ratio oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM a/S > 95. P | MoM a/S > 97,5. P | MoM a/S > 99. P |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 1 (2,1%) | 1 (2,1%) | 0 (0,0%) |
| T21 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Geeigneter im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler zeigen sich die unteren Perzentilen als Cut-off-Werte für die Detektion. Wenn innerhalb der Subgruppen all diejenigen Feten betrachtet werden, deren MoM a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile liegt, so lassen sich 60,4% aller euploiden Feten mit strukturell auffälligem Herzen detektieren. In der Gruppe der Trisomie 21 können 54,1% der Feten ohne kardiale Auffälligkeit und 64,7% der Feten mit kongenitalem Herzfehler detektiert werden, bei einer Trisomie 18 belaufen sich die Erkennungsraten für Feten ohne kongenitalen Herzfehler auf 77,8% und für

Feten mit kongenitalem Herzfehler auf 90,6%, wenn der individuelle Wert unterhalb der 2,5. Perzentile des Referenzkollektivs lag. Für das Screening auf Trisomie 13 und das Turner-Syndrom ohne kongenitale kardiale Auffälligkeiten eignet sich die MoM a/S- Ratio unterhalb der 1. Perzentile. Damit können 60,0% der von Trisomie 13 betroffenen Feten ohne und 54,5% mit kongenitalem Herzfehler, sowie 50,0% der Feten mit Turner-Syndrom ohne kardial strukturelle Auffälligkeit erkannt werden. Will man gezielt Feten mit Turner-Syndrom und zusätzlichem kongenitalen Herzfehler detektieren, so dient als Referenzmarke die MoM a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Hierdurch werden 70,0% der Feten erfasst. Unter Verwendung derselben Perzentile lag die Detektionsrate für Feten mit Triploidie bei 66,7%, wenn keine kardial strukturelle Auffälligkeit bestand und bei 80,0%, wenn ein kongenitaler Herzfehler vorhanden war (Tabelle 33).

Tabelle 33: Detektionsraten mittels MoM a/S-Ratio (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM a/S-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM a/S < 5. P | MoM a/S < 2,5. P | MoM a/S < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 31 (64,6%) | 29 (60,4%) | 25 (52,1%) |
| T21 – kein Herzfehler | 51 (60,0%) | 46 (54,1%) | 28 (32,9%) |
| T21 – mit Herzfehler | 40 (78,4%) | 33 (64,7%) | 27 (52,9%) |
| T18 – kein Herzfehler | 14 (77,8%) | 14 (77,8%) | 13 (72,2%) |
| T18 – mit Herzfehler | 29 (90,6%) | 29 (90,6%) | 24 (75,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 4 (80,0%) | 3 (60,0%) | 3 (60,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 6 (54,5%) | 6 (54,5%) | 6 (54,5%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,0%) | 3 (50,0%) | 3 (50,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 15 (75,0%) | 14 (70,0%) | 12 (60,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 5 (83,3%) | 4 (66,7%) | 3 (50,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 8 (80,0%) | 8 (80,0%) | 4 (40,0%) |

Auf dieselbe Weise wie bisher können auch die Detektionsraten für Feten mit Aneuploidie und/oder Herzfehler unter Betrachtung der MoM a/D-Ratio ermittelt werden. Folgende Abbildung 14 stellt die MoM a/D-Ratio in Abhängigkeit vom

- Ergebnisse -

fetalen Karyotyp in den einzelnen Subgruppen in Form mehrerer Boxplots graphisch dar. Gekennzeichnet sind die Mediane sowie das 25%- und 75%-Quartil.

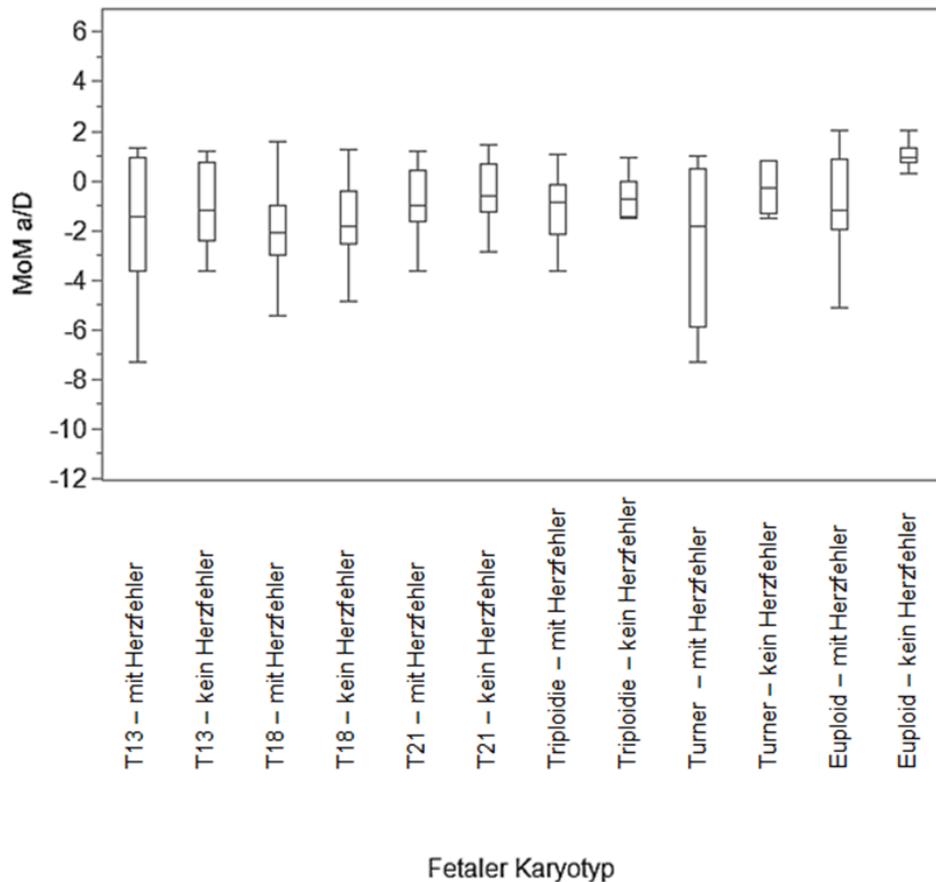


Abbildung 14: Verteilung der medianen MoM a/D-Ratio

Dargestellt ist die Verteilung der MoM a/D-Ratio mithilfe eines Boxplots in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummer: 4761911069427), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49].

Tabelle 34 listet die genauen Werte der Mediane der MoM a/D-Ratio, die dazugehörigen p-Werte und die subgruppenspezifischen Minima und Maxima im statistischen Vergleich mit dem Normalkollektiv. Der Median der MoM a/D-Ratio lag im Normalkollektiv der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler bei 0,9472. Im Vergleich dazu war der Median bei den ebenfalls karyotypisch gesunden Feten mit kongenitalem Herzfehler bei -1,1589. Hiermit ergab sich im statistischen Test mit dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter

Unterschied zwischen beiden Subgruppen mit einem p-Wert von $< 0,0001^*$. Ebenso signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe mit einem p-Wert von $< 0,0001^*$ waren die beiden Subgruppen der Feten mit Trisomie 21 und 18 sowie die Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie jeweils mit kongenitalem Herzfehler. Die Mediane dieser Gruppen von Feten lagen bei -0,6374 (Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler), -1,0016 (Trisomie 21 mit kongenitalem Herzfehler), -1,8211 (Trisomie 18 ohne kardial strukturelle Auffälligkeit), -2,0694 (Trisomie 18 mit strukturell auffälligem Herzen), -1,8165 (Turner-Syndrom mit kongenitalem Herzfehler) und -0,8806 (Triploidie mit kongenitalem Herzfehler). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe bei Feten mit Trisomie 13 ohne kongenitalen Herzfehler (p-Wert = 0,0069*) und Feten mit Trisomie 13 mit kongenitalem Herzfehler (p-Wert = 0,0010*). Für die kardial strukturell unauffälligen Feten mit Turner-Syndrom betrug der Median der MoM a/D-Ratio -0,2611 bei einem p-Wert von 0,0028* und für die Feten mit Triploidie ohne kongenitalen Herzfehler -0,7479 bei einem p-Wert von 0,0005.

Tabelle 34: MoM a/D-Ratio

Dargestellt ist der Median (mit dazugehörigem p-Wert), das Minimum sowie das Maximum der MoM a/D-Ratio in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Der in Klammern hinter dem Median angegebene p-Wert kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis (mit „Stern“ * markiert) bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM a/D | | | |
|------------------------------|---------------|-------------|----------------|--------------|
| | Median | (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 0,9472 | | -2,142 | 3,259 |
| Euploid – mit Herzfehler | -1,1589 | (< 0,0001*) | -7,805 | 2,023 |
| T21 – kein Herzfehler | -0,6374 | (< 0,0001*) | -4,553 | 1,480 |
| T21 – mit Herzfehler | -1,0016 | (< 0,0001*) | -14,008 | 1,214 |
| T18 – kein Herzfehler | -1,8211 | (< 0,0001*) | -4,856 | 1,242 |
| T18 – mit Herzfehler | -2,0694 | (< 0,0001*) | -12,383 | 1,561 |
| T13 – kein Herzfehler | -1,2140 | (0,0069*) | -3,642 | 1,214 |
| T13 – mit Herzfehler | -1,4348 | (0,0010*) | -7,284 | 1,349 |
| Turner – kein Herzfehler | -0,2611 | (0,0028*) | -1,534 | 0,809 |
| Turner – mit Herzfehler | -1,8165 | (< 0,0001*) | -7,284 | 1,012 |
| Triploidie – kein Herzfehler | -0,7479 | (0,0005*) | -1,480 | 0,911 |
| Triploidie – mit Herzfehler | -0,8806 | (< 0,0001*) | -3,642 | 1,093 |
| Gesamt | 0,7284 | | -14,008 | 3,259 |

Wie auch bei der MoM a/S-Ratio ließ sich in der MoM a/D-Ratio ein signifikanter Unterschied (p -Wert = 0,0242*) in den Werten zwischen Feten ohne und Feten mit kongenitalem Herzfehler in der Gruppe der an Trisomie 21 erkrankten Feten nachweisen. Die Referenzperzentilen des Kontrollkollektivs wurden ermittelt. Dabei lag die 95. Perzentile bei 1,8393, die 97,5. Perzentile bei 2,0417 und die 99. Perzentile bei 2,5240. Der untere Perzentilenbereich wurde über die 5. Perzentile (0,4432), die 2,5. Perzentile (-0,6636) und die 1. Perzentile (-1,1927) definiert (Tabelle 35).

Tabelle 35: MoM a/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für die MoM a/D-Ratio in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte im Vergleich mit der MoM a/D-Ratio von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole).

| Fetaler Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM a/D |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 0,9472 |
| | Minimum | -2,1420 |
| | Maximum | 3,2590 |
| | 95. Perzentile | 1,8393 |
| | 97,5. Perzentile | 2,0417 |
| | 99. Perzentile | 2,5240 |
| | 5. Perzentile | 0,4432 |
| | 2,5. Perzentile | -0,6636 |
| | 1. Perzentile | -1,1927 |

Anschließend werden die Detektionsraten der Subgruppen im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler auch unter Verwendung der MoM a/D-Ratio und den jeweiligen Referenzperzentilen als Cut-off-Werte ermittelt. Zunächst wird die Detektion für Feten geprüft, die mit ihren individuellen Werten der MoM a/D-Ratio über der 95., 97,5. und 99. Perzentile lagen (Tabelle 36). Wie bereits beim MoM a/S-Verhältnis stellt auch hier das MoM a/D-Verhältnis über den drei Referenzperzentilen kein geeignetes Kriterium für die Detektion von Aneuploidien und Herzfehler dar. In den karyotypisch auffälligen Gruppen lag die Detektionsrate für alle Perzentilen bei 0,0%. 2,9% der Feten ohne Herzfehler und 2,1% derjenigen mit kongenitalem Herzfehler im Kollektiv der karyotypisch Gesunden wiesen eine MoM a/D-Ratio über der 97,5. Perzentile auf.

Tabelle 36: Detektionsraten mittels der MoM a/D-Ratio (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM a/D-Ratio oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM a/D > 95. P | MoM a/D > 97,5. P | MoM a/D > 99. P |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 24 (5,9%) | 12 (2,9%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 2 (4,2%) | 1 (2,1%) | 0 (0,0%) |
| T21 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T21 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Weitergehend wurden die Detektionsraten von karyotypisch und strukturell auffälligen Feten ermittelt, die mit ihrer MoM a/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile des Referenzkollektivs lagen. 60,4% der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler wiesen im Vergleich zu 2,7% derjenigen ohne Herzfehler eine MoM a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile auf. Verwendet man weiterhin die 2,5. Perzentile für das Erkennen von Feten mit Trisomie 21 und Trisomie 18, so lassen sich 54,1% der Feten mit Trisomie 21 ohne und 64,7% der Feten mit Trisomie 21 mit Herzfehler und 77,8% der Feten mit Trisomie 18 ohne und 90,6% der Feten mit Trisomie 18 mit Herzfehler detektieren. 70,0% der vom Turner-Syndrom betroffenen Feten mit kongenitalem Herzfehler, 66,7% der von Triploidie betroffenen Feten ohne und 80,0% mit Herzfehler liegen mit ihrer MoM a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile des Referenzkollektivs und können hierdurch detektiert werden. Geeignet für die Abgrenzung der Feten mit Trisomie 13 und Turner-Syndrom ohne kongenitalen Herzfehler ist die 1. Perzentile. 60,0% (ohne Herzfehler) und 54,5% (mit Herzfehler) der Feten mit Trisomie 13 sowie 50,0% der vom Turner-Syndrom mit Herzfehler betroffenen Feten liegen unterhalb der 1. Perzentile (Tabelle 37).

Tabelle 37: Detektionsraten mittels der MoM a/D-Ratio (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM a/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM a/D < 5. P | MoM a/D < 2,5. P | MoM a/D < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 23 (5,6%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 30 (62,5%) | 29 (60,4%) | 25 (52,1%) |
| T21 – kein Herzfehler | 51 (60,0%) | 46 (54,1%) | 30 (35,3%) |
| T21 – mit Herzfehler | 41 (80,4%) | 33 (64,7%) | 25 (49,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 14 (77,8%) | 14 (77,8%) | 13 (72,2%) |
| T18 – mit Herzfehler | 29 (90,6%) | 29 (90,6%) | 24 (75,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 4 (80,0%) | 3 (60,0%) | 3 (60,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 6 (54,5%) | 6 (54,5%) | 6 (54,5%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,0%) | 3 (50,0%) | 3 (50,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 14 (70,0%) | 14 (70,0%) | 12 (60,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 5 (83,3%) | 4 (66,7%) | 3 (50,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 8 (80,0%) | 8 (80,0%) | 5 (50,0%) |

Als letzte zu betrachtende Ratio verbleibt das Verhältnis zwischen der Maximalgeschwindigkeit des Systolen-Peaks zu der des Diastolen-Peaks. Der Median der MoM S/D-Ratio im Gesamtstudienkollektiv lag mit 1,0065 über dem Median der Kontrollgruppe mit 0,9918. Mit einem Median von 1,0339 und einem p-Wert von 0,0042* war die Gruppe der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler signifikant unterschiedlich von der Kontrollgruppe. Auch im Kollektiv der Feten mit Trisomie 21 unterschieden sich sowohl die Subgruppe der Feten ohne kongenitalen Herzfehler mit einem Median von 1,0437 (p-Wert < 0,0001*) als auch die Subgruppe der Feten mit kongenitalem Herzfehler mit einem Median von 1,0182 (p-Wert = 0,0187*) signifikant von der Kontrollgruppe. Der Median der MoM S/D-Ratio lag für Feten mit Trisomie 18 mit kongenitalem Herzfehler bei 1,1050, für Feten mit Trisomie 18 ohne kongenitalen Herzfehler bei 1,0392. Für Feten mit Trisomie 13 mit kongenitalem Herzfehler lag der Median der MoM S/D-Ratio bei 1,1926, für Feten ohne Herzfehler bei 1,0949. Dabei zeigte sich, wie in Tabelle 38 ersichtlich, in allen vier Subgruppen ein signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe der euploiden strukturell unauffälligen Feten. Feten mit Turner-Syndrom ohne Herzfehler wiesen einen

Median der S/D-Ratio von 0,9477 auf, Feten mit einer Triploidie ohne Herzfehler zeigten eine mediane S/D-Ratio von 1,0386, wobei beide Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich waren. An Triploidie oder Turner-Syndrom erkrankte Feten mit Herzfehler wiesen jedoch eine signifikant unterschiedliche MoM S/D-Ratio im Vergleich zu den euploiden Feten ohne Herzfehler auf. Innerhalb desselben Karyotyps war lediglich zwischen Feten mit Turner-Syndrom ein signifikanter Unterschied von 0,0415* zu sehen.

Tabelle 38: MoM S/D-Ratio

Dargestellt sind der Median mit dazugehörigem p-Wert, das Minimum sowie das Maximum der MoM S/D-Ratio in Abhängigkeit vom fetalen Karyotyp und dem Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers. Der in Klammern hinter dem jeweiligen Median angegebene p-Wert (mit „Stern“ * markiert) kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis bei einem statistischen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM S/D | | |
|------------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | Median (p-Wert) | Minimum | Maximum |
| Euploid – kein Herzfehler | 0,9918 | 0,852 | 1,622 |
| Euploid – mit Herzfehler | 1,0339 (0,0042*) | 0,894 | 2,358 |
| T21 – kein Herzfehler | 1,0437 (< 0,0001*) | 0,863 | 1,573 |
| T21 – mit Herzfehler | 1,0182 (0,0187*) | 0,875 | 1,284 |
| T18 – kein Herzfehler | 1,0392 (0,0046*) | 0,885 | 1,642 |
| T18 – mit Herzfehler | 1,1050 (< 0,0001*) | 0,900 | 2,466 |
| T13 – kein Herzfehler | 1,0949 (0,0026*) | 1,043 | 2,037 |
| T13 – mit Herzfehler | 1,1926 (0,0041*) | 0,896 | 1,454 |
| Turner – kein Herzfehler | 0,9477 | 0,917 | 1,183 |
| Turner – mit Herzfehler | 1,1600 (< 0,0001*) | 0,886 | 1,535 |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1,0386 | 0,931 | 1,162 |
| Triploidie – mit Herzfehler | 1,0923 (0,0054*) | 0,913 | 1,490 |
| Gesamt | 1,0065 | 0,852 | 2,466 |

Als Referenzwerte zur nachfolgenden Detektion der Subgruppen wurden wiederum die 95. Perzentile (1,1341), die 97,5. Perzentile (1,1686) und die 99. Perzentile (1,2509) sowie die 5. Perzentile (0,8967), die 2,5. Perzentile (0,8852) und die 1. Perzentile (0,8713) der MoM S/D-Ratio des Kontrollkollektivs verwendet (Tabelle 39).

Tabelle 39: MoM S/D-Ratio der Kontrollgruppe als Referenzwert

Gezeigt werden statistische Kenngrößen für die MoM S/D-Ratio in der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler. Diese dienen als Referenzwerte im Vergleich mit der MoM S/D-Ratio von Feten mit auffälligem Karyotyp und kongenitalem Herzfehler. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Multiples of Median (MoM), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und D-Peak (Beginn der atrialen Systole).

| Fetaler Karyotyp: Euploid – kein Herzfehler | Kenngröße | MoM S/D |
|--|------------------|----------------|
| | Median | 0,9918 |
| | Minimum | 0,8520 |
| | Maximum | 1,6220 |
| | 95. Perzentile | 1,1341 |
| | 97,5. Perzentile | 1,1686 |
| | 99. Perzentile | 1,2509 |
| | 5. Perzentile | 0,8967 |
| | 2,5. Perzentile | 0,8852 |
| | 1. Perzentile | 0,8713 |

Durch die MoM S/D-Ratio kann im Vergleich mit den Referenzperzentilen ebenfalls der Anteil an Feten einer Subgruppe ermittelt werden, der den Wert der Referenzperzentile entweder übersteigt oder unterschreitet. 2,7% bzw. 1,2% der strukturell unauffälligen euploiden Feten weisen MoM S/D-Ratios auf, die über der 97,5. beziehungsweise 99. Perzentile liegen. Im Vergleich dazu zeigen euploide Feten mit kongenitalem Herzfehler in 22,9% eine Ratio, die die 97,5. Perzentile überschreitet. Bei Feten mit Trisomie 21 liegt der Wert lediglich bei 12,9% für Feten ohne kongenitalen Herzfehler und bei 11,8% für Feten mit kongenitalem Herzfehler. Im Screening auf Trisomie 18 ohne kardiostrukturelle Auffälligkeit lassen sich 11,1% der Feten dieser Gruppe mit einem MoM S/D-Wert über der 99. Perzentile finden. Bei den Feten desselben Karyotyps mit Herzfehler werden 40,6% mit einer Ratio über der 97,5. Perzentile detektiert. Ähnlich verhält es sich für die Trisomie 13-Gruppe. 20,0% der Feten ohne Herzfehler überschreiten die 99. Perzentile, wohingegen 54,5% der Feten mit Herzfehler mit der MoM S/D-Ratio über der 97,5. Perzentile liegen. Liegt ein Turner-Syndrom vor, so werden 16,7% der Feten ohne kardiostrukturelle Auffälligkeit mit einer Ratio über der 97,5. Perzentile erkannt, bei Feten mit kardial struktureller Auffälligkeit sind es 45,0%. Feten mit einer Triploidie liegen mit ihrer MoM S/D-Ratio nie über der 97,5. Perzentile. Mit einem Wert über dieser Perzentile werden jedoch 30,0% der von Triploidie und einem kongenitalen Herzfehler betroffenen Feten gezählt (Tabelle 40).

Tabelle 40: Detektionsraten mittels MoM S/D-Ratio (I)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM S/D-Ratio oberhalb der 95., 97,5. und 99. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 95., 97,5. und 99. Perzentile (P). Mit Genehmigung von John Wiley and Sons (Lizenznummern: 4761911069427, 4761911291441), modifiziert, erweitert und ergänzt nach [49], [50].

| Fetaler Karyotyp | MoM S/D > 95. P | MoM S/D > 97,5. P | MoM S/D > 99. P |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 13 (27,1%) | 11 (22,9%) | 7 (14,6%) |
| T21 – kein Herzfehler | 16 (18,8%) | 11 (12,9%) | 6 (7,1%) |
| T21 – mit Herzfehler | 7 (13,7%) | 6 (11,8%) | 4 (7,8%) |
| T18 – kein Herzfehler | 3 (16,7%) | 2 (11,1%) | 2 (11,1%) |
| T18 – mit Herzfehler | 14 (43,8%) | 13 (40,6%) | 10 (31,3%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,0%) | 1 (20,0%) | 1 (20,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 7 (63,6%) | 6 (54,5%) | 5 (45,5%) |
| Turner – kein Herzfehler | 1 (16,7%) | 1 (16,7%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 12 (60,0%) | 9 (45,0%) | 7 (35,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1 (16,7%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 5 (50,0%) | 3 (30,0%) | 2 (20,0%) |

Werden die unteren Referenzperzentilen zum Vergleich mit den individuellen Werten der Subgruppen herangezogen, so zeigt sich, dass darüber in nahezu allen Subgruppen wenige Feten detektiert werden können. Lediglich in der Kontrollgruppe liegen 2,7% bzw 1,2% der Feten unter der 2,5. bzw der 1. Perzentile. Bei den Feten mit Trisomie 21 weisen ebenfalls 1,2% eine MoM S/D-Ratio unter der 1. Perzentile auf. Ein einzelner Fetus mit isolierter Trisomie 18 zeigt eine Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile, jedoch über der 1. Perzentile. Eine vollständige Übersicht darüber gibt Tabelle 41.

Tabelle 41: Detektionsraten mittels MoM S/D-Ratio (II)

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM S/D-Ratio unterhalb der 5., 2,5. und 1. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 5., 2,5. und 1. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM S/D < 5. P | MoM S/D < 2,5. P | MoM S/D < 1. P |
|------------------------------|----------------|------------------|----------------|
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 21 (5,1%) | 11 (2,7%) | 5 (1,2%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 2 (4,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T21 – kein Herzfehler | 3 (3,5%) | 1 (1,2%) | 1 (1,2%) |
| T21 – mit Herzfehler | 3 (5,9%) | 1 (2,0%) | 0 (0,0%) |
| T18 – kein Herzfehler | 1 (5,6%) | 1 (5,6%) | 0 (0,0%) |
| T18 – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| T13 – mit Herzfehler | 1 (9,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Turner – mit Herzfehler | 1 (5,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

3.6 Detektionsraten durch Kombination von Ductus venosus Flussparametern

Nachdem vorausgehend die Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler anhand eines Verhältnisses aus zwei Flussparametern des Ductus venosus ermittelt wurden, soll dies nachfolgend anhand der Kombination zweier Verhältnisse aus Flussparametern des Ductus venosus erfolgen. Die bereits oben definierten 95., 97,5., 99. sowie die 5., 2,5. und 1. Perzentilen werden hier wiederum als Cut-Off-Werte für die individuelle Ratio der Feten verwendet. Kombiniert wurden jeweils diejenigen zwei Verhältnisse mit dazugehöriger Perzentile, die unter Betrachtung der Detektionsraten als Einzelparameter am ehesten erfolgsversprechend waren.

Zunächst wurden die Detektionsraten für Feten mittels der Kombination aus der MoM a/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile und der MoM v/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile ermittelt (Tabelle 42).

Tabelle 42: Detektionsraten mittels Kombination aus MoM a/S- und MoM v/S-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels einer Kombination der MoM a/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile und der MoM v/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), S Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole) und 5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM a/S < 5. P und MoM v/S < 5. P | |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 389 (94,88%) | 21 (5,12%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 17 (35,42%) | 31 (64,58%) |
| T21 – kein Herzfehler | 37 (43,53%) | 48 (56,47%) |
| T21 – mit Herzfehler | 18 (35,29%) | 33 (64,71%) |
| T18 – kein Herzfehler | 7 (38,89%) | 11 (61,11%) |
| T18 – mit Herzfehler | 6 (18,75%) | 26 (81,25%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,00%) | 3 (60,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 6 (54,55%) | 5 (45,45%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,00%) | 3 (50,00%) |
| Turner – mit Herzfehler | 5 (25,00%) | 15 (75,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 2 (33,33%) | 4 (66,67%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,00%) | 8 (80,00%) |

Im Vergleich mit den Einzelparametern zeigt sich, dass sich die Detektionsraten bei Kombination dieser beiden Ratios gegenüber der alleinigen a/S-Ratio besonders bei den Trisomien (21, 18 und 13) verschlechtern. Lagen bei der a/S-Ratio noch 60,0% der Feten mit Trisomie 21 ohne Herzfehler und 78,4% der Feten mit Trisomie 21 mit kongenitalem Herzfehler unterhalb der 5. Perzentile so sind es mittels der kombinierten Ratio lediglich 56,47% ohne und 64,71% mit kongenitalem Herzfehler. Die a/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile detektierte 72,8% der Feten mit Trisomie 18 ohne und 90,6% der Feten mit Trisomie 18 mit kongenitalem Herzfehler, wohingegen mittels der kombinierten Ratio 61,11% ohne und 81,25% mit kongenitalem Herzfehler detektiert werden. Auch bei Feten mit Trisomie 13 war die alleinige a/S-Ratio bei Feten ohne (80,0%) und mit Herzfehler (54,5%) der kombinierten Ratio bei Trisomie 13 ohne (60,00%) und mit Herzfehler (45,45%) überlegen. Gegenüber der alleinigen v/S-Ratio verbessert sich die Erkennungsrate jedoch in jeder Subgruppe (vergleiche Tabelle 25).

Folgend wird der MoM PIV mit Cut-Off-Wert an der 97,5. Perzentile oder darüber zum einen mit der v/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile, mit der a/S- und a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile und zum Anderen mit der S/D-Ratio ebenfalls unterhalb der 2,5. Perzentile liegend kombiniert. Nachfolgende Tabelle 43 – Tabelle 46 stellen die jeweiligen Detektionsraten übersichtlich dar.

Betrachtet man die Kombination aus MoM PIV und MoM v/D-Ratio, so zeigen sich gegenüber den alleinigen Parametern bei den Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie gleichbleibende Detektionsraten. Bei den Feten mit Trisomie 21 erkennt man eine Verbesserung in der Detektion bei Feten ohne Herzfehler von 36,5% (MoM PIV > 97,5. Perzentile) und 31,8% (MoM v/D < 2,5. Perzentile) auf 54,12% (MoM PIV > 97,5. Perzentile und MoM v/D < 2,5. Perzentile) und bei Feten mit Herzfehler von 45,1% (MoM PIV > 97,5. Perzentile) und 27,5% (MoM v/D < 2,5. Perzentile) auf 56,86% (MoM PIV > 97,5. Perzentile und MoM v/D < 2,5. Perzentile). Im Fall einer Trisomie 18 verbessern sich die Detektionsraten für Feten ohne Herzfehler von 55,6% (MoM PIV > 97,5. Perzentile) und 33,3% (MoM v/D < 2,5. Perzentile) auf 66,67% (MoM PIV > 97,5. Perzentile und MoM v/D < 2,5. Perzentile) und für Feten mit Herzfehler von 75,0% (MoM PIV > 97,5. Perzentile) und 12,5% (MoM v/D < 2,5. Perzentile) auf 81,25% (MoM PIV > 97,5. Perzentile und MoM v/D < 2,5. Perzentile). Bei verbesserter Detektionsrate zeigt sich jedoch eine Erhöhung der Falsch-Positiv-Rate von ursprünglich 2,7% (MoM PIV > 97,5. Perzentile) und 2,9% (MoM v/D < 2,5. Perzentile) auf 4,88% im kombinierten Screening. Auch bei euploiden Feten mit Herzfehler werden im Vergleich zum Screening nur auf dem DV PIV beruhend (52,1%) durch das kombinierte Screening 56,25% der Feten detektiert (Tabelle 43).

Tabelle 43: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM v/D-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus dem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile und der v/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV), v-Senke (Beginn der ventrikulären Diastole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 97,5. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM PIV > 97,5. P und MoM v/D < 2,5. P | |
|------------------------------|--|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 390 (95,12%) | 20 (4,88%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 21 (43,75%) | 27 (56,25%) |
| T21 – kein Herzfehler | 39 (45,88%) | 46 (54,12%) |
| T21 – mit Herzfehler | 22 (43,14%) | 29 (56,86%) |
| T18 – kein Herzfehler | 6 (33,33%) | 12 (66,67%) |
| T18 – mit Herzfehler | 6 (18,75%) | 26 (81,25%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,00%) | 3 (60,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 6 (54,55%) | 5 (45,45%) |
| Turner – kein Herzfehler | 4 (66,67%) | 2 (33,33%) |
| Turner – mit Herzfehler | 8 (40,00%) | 12 (60,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 4 (66,67%) | 2 (33,33%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 4 (40,00%) | 6 (60,00%) |

Wird im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler eine Kombination des DV PIV über der 97,5. Perzentile in Kombination mit der a/S- oder der a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile gegenüber den einzelnen Verhältnissen getestet, so ergeben sich gegenüber dem Screening mit der a/S- oder der a/D-Ratio identische Detektionsraten in allen Subgruppen bei einer leichten Erhöhung der FPR im Kollektiv der euploiden, kardiostrukturell unauffälligen Feten von 2,7% auf 3,66%. Die Kombination aus beiden Verhältnissen bringt jedoch eine deutliche Verbesserung der Detektionsraten im Vergleich zu denjenigen, die sich aus dem alleinigen Screening mit dem DV PIV ergeben. In allen Subgruppen liegen bei der Kombination der Parameter mehr Feten über den festgelegten Cut-Off-Werten, wie beispielsweise ein Vergleich in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 ohne kongenitalen Herzfehler (Detektionsrate mit MoM PIV \geq 97,5. Perzentile 55,6%; Detektionsrate mit der Kombination aus MoM PIV und MoM a/S- oder a/D-Ratio \leq 2,5. Perzentile 77,78%) oder in der Gruppe der Feten mit Triploidie ohne kardial strukturelle Auffälligkeit (Detektionsrate mit MoM PIV \geq 97,5. Perzentile 0,00%; Detektionsrate mit der

Kombination aus MoM PIV und MoM a/S- oder a/D-Ratio $\leq 2,5$. Perzentile 66,67%) zeigt. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse gewährt ein Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der MoM a/S- oder a/D-Ratio identische Ergebnisse, die aufgrund der leicht geringeren FPR gegenüber einer Anwendung in Kombination mit dem DV PIV jedoch verlässlicher sind.

Tabelle 44 und Tabelle 45 stellen eine Übersicht über eben dargelegte Ergebnisse im Screening mit der Kombination aus dem MoM PIV und der MoM a/S- sowie a/D-Ratio dar.

Tabelle 44: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM a/S-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus dem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile und der a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole) und 97,5. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM PIV > 97,5. P und MoM a/S < 2,5. P | |
|------------------------------|--|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 395 (96,34%) | 15 (3,66%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 19 (39,58%) | 29 (60,42%) |
| T21 – kein Herzfehler | 38 (44,71%) | 47 (55,29%) |
| T21 – mit Herzfehler | 18 (35,29%) | 33 (64,71%) |
| T18 – kein Herzfehler | 4 (22,22%) | 14 (77,78%) |
| T18 – mit Herzfehler | 3 (9,38%) | 29 (90,63%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,00%) | 3 (60,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,45%) | 6 (54,55%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,00%) | 3 (50,00%) |
| Turner – mit Herzfehler | 6 (30,00%) | 14 (70,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 2 (33,33%) | 4 (66,67%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,00%) | 8 (80,00%) |

Tabelle 45: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM a/D-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus dem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile und der a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 97,5. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | PIV > 97,5. P und MoM a/D < 2,5. P | |
|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 395 (96,34%) | 15 (3,66%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 19 (39,58%) | 29 (60,42%) |
| T21 – kein Herzfehler | 38 (44,71%) | 47 (55,29%) |
| T21 – mit Herzfehler | 18 (35,29%) | 33 (64,71%) |
| T18 – kein Herzfehler | 4 (22,22%) | 14 (77,78%) |
| T18 – mit Herzfehler | 3 (9,38%) | 29 (90,63%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,00%) | 3 (60,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,45%) | 6 (54,55%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,00%) | 3 (50,00%) |
| Turner – mit Herzfehler | 6 (30,00%) | 14 (70,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 2 (33,33%) | 4 (66,67%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,00%) | 8 (80,00%) |

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit ist ein Cut-Off-Wert aus dem MoM PIV oberhalb der 97,5. Perzentile und der MoM S/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Unter Verwendung dieser Kombination zeigt sich eine leichte Verbesserung der Detektionsraten bei euploiden Feten mit Herzfehler (52,1% auf 60,42%) und der Feten mit Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler (36,5% auf 42,35%) sowie der Feten mit Trisomie 21 und kongenitalem Herzfehler (45,1% auf 47,06%). Die Detektionsraten für Feten mit kongenitalem Herzfehler und Trisomie 13 oder dem Turner-Syndrom erhöhen sich jeweils um ungefähr 5%. Die FPR im Normalkollektiv steigt jedoch ebenfalls von 2,7% auf 5,12% an (Tabelle 46).

Tabelle 46: Detektionsraten mittels des MoM PIV und der MoM S/D-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus dem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile und der S/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 97,5. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | PIV > 97,5. P und MoM S/D < 2,5. P | |
|------------------------------|------------------------------------|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 389 (94,88%) | 21 (5,12%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 19 (39,58%) | 29 (60,42%) |
| T21 – kein Herzfehler | 49 (57,65%) | 36 (42,35%) |
| T21 – mit Herzfehler | 27 (52,94%) | 24 (47,06%) |
| T18 – kein Herzfehler | 8 (44,44%) | 10 (55,56%) |
| T18 – mit Herzfehler | 8 (25,00%) | 24 (75,00%) |
| T13 – kein Herzfehler | 2 (40,00%) | 3 (60,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,45%) | 6 (54,55%) |
| Turner – kein Herzfehler | 4 (66,67%) | 2 (33,33%) |
| Turner – mit Herzfehler | 7 (35,00%) | 13 (65,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 6 (100,00%) | 0 (0,00%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 4 (40,00%) | 6 (60,00%) |

Im Folgenden wird überprüft, ob die Bildung eines Scores mit zusätzlicher Einbeziehung der Nackentransparenz über der 95. Perzentile zum MoM PIV > 97,5. Perzentile und zur MoM a/S-Ratio < 2,5. Perzentile der bereits vorher getesteten Kombination aus MoM PIV und MoM a/S-Ratio in den Detektionsraten überlegen ist (Tabelle 47). Bei einer deutlich erhöhten FPR im Normalkollektiv von 3,66% auf 7,07% verbessert sich unter Einbezug der Nackentransparenz oberhalb der 95. Perzentile die Detektionsrate für euploide Feten mit Herzfehler von 60,42% auf 66,67%. Ebenso verbessert sich die Detektionsrate für Feten mit Trisomie 21 ohne Herzfehler von 55,29% auf 65,88% und für Feten mit Trisomie 21 mit Herzfehler von 64,71% auf 78,43%. Die Erkennung von Feten mit Trisomie 18 und 13 bleibt mit Ausnahme der von Trisomie 13 betroffenen Feten ohne kongenitalen Herzfehler nahezu identisch. Hier erhöht sich die Detektionsrate im Screening mit der Bildung eines Scores aus drei Parametern auf 80,00% im Vergleich zu 60,00% im Screening mit zwei Flussparametern des Ductus venosus. Auch in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie zeigt sich eine wesentliche Verbesserung in der

Erkennung betroffener Feten lediglich im Kollektiv der Feten mit Triploidie ohne Herzfehler, wobei die Detektionsrate von ursprünglich 66,67% auf 83,33% gesteigert wird.

Tabelle 47: Detektionsraten mittels des MoM PIV, der MoM a/S-Ratio und der Nackentransparenz

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus dem MoM PIV-Wert über der 97,5. Perzentile, der a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile und der fetalen Nackentransparenz über der 95. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), Pulsatility index for veins (PIV), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), Nackentransparenz (NT) und 97,5., 95. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | PIV > 97,5. P und MoM a/S < 2,5. P und NT > 95,0. P | |
|------------------------------|---|-------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 381 (92,93%) | 29 (7,07%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 16 (33,33%) | 32 (66,67%) |
| T21 – kein Herzfehler | 29 (34,12%) | 56 (65,88%) |
| T21 – mit Herzfehler | 11 (21,57%) | 40 (78,43%) |
| T18 – kein Herzfehler | 4 (22,22%) | 14 (77,78%) |
| T18 – mit Herzfehler | 2 (6,25%) | 30 (93,75%) |
| T13 – kein Herzfehler | 1 (20,00%) | 4 (80,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 5 (45,45%) | 6 (54,55%) |
| Turner – kein Herzfehler | 3 (50,00%) | 3 (50,00%) |
| Turner – mit Herzfehler | 5 (25,00%) | 15 (75,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 1 (16,67%) | 5 (83,33%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 2 (20,00%) | 8 (80,00%) |

Als letzte Kombination wird die MoM a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile zusammen mit der MoM S/D-Ratio über der 97,5. Perzentile als Cut-Off-Wert im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler getestet (Tabelle 48). Unter einer auf 9,51% erhöhten FPR im Kontrollkollektiv der euploiden, strukturell unauffälligen Feten zeigen sich durch die Kombination dieser beider Parameter deutlich verbesserte Detektionsraten in nahezu allen Subgruppen. Feten mit Trisomie 13 werden durch diese Kombination zu 100,00% erkannt, sowohl in der Subgruppe der Feten ohne, als auch in derjenigen mit kongenitalem Herzfehler. Ebenso wurden alle 20 Feten mit isoliertem Turner-Syndrom unter Anwendung des kombinierten Screenings richtig erkannt. Feten mit Trisomie 21 werden nun in 88,24% (ohne Herzfehler) und 92,16% (mit Herzfehler) und

Feten mit Trisomie 18 in 83,33% (ohne Herzfehler) und 90,63% (mit Herzfehler) unter vorgegebenem kombinierten Cut-Off-Wert erkannt. Für von der Triploidie betroffene Feten ist das Screening mittels der alleinigen MoM a/S-Ratio und Cut-Off-Wert an der 2,5. Perzentile deutlich aussagekräftiger als das kombinierte Screening. Unter Verwendung der Kombination werden lediglich 16,67% (im Vergleich dazu bei alleiniger MoM a/S-Ratio 66,7%) der Feten ohne Herzfehler und 60,00% (im Vergleich dazu bei alleiniger MoM a/S-Ratio 80,0%) der Feten mit kongenitalem Herzfehler detektiert.

Tabelle 48: Detektionsraten mittels der MoM a/S- und MoM S/D-Ratio

Gezeigt sind die Detektionsraten mit absoluter (Anzahl der Feten) und relativer Häufigkeit (in %) im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels der Kombination aus der MoM a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile und der S/D-Ratio über der 97,5. Perzentile. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Trisomie 13 (T13), Turner-Syndrom (Turner), Multiples of Median (MoM), a-Welle (Beginn der ventrikulären Systole), S-Peak (Mittelpunkt der ventrikulären Systole), D-Peak (Beginn der atrialen Systole) und 97,5. und 2,5. Perzentile (P).

| Fetaler Karyotyp | MoM a/S < 2,5. P und MoM S/D > 97,5. P | |
|------------------------------|--|--------------|
| | Nein | Ja |
| | Anzahl (%) | Anzahl (%) |
| Euploid – kein Herzfehler | 371 (90,49%) | 39 (9,51%) |
| Euploid – mit Herzfehler | 13 (27,08%) | 35 (72,92%) |
| T21 – kein Herzfehler | 10 (11,76%) | 75 (88,24%) |
| T21 – mit Herzfehler | 4 (7,84%) | 47 (92,16%) |
| T18 – kein Herzfehler | 3 (16,67%) | 15 (83,33%) |
| T18 – mit Herzfehler | 3 (9,38%) | 29 (90,63%) |
| T13 – kein Herzfehler | 0 (0,00%) | 5 (100,00%) |
| T13 – mit Herzfehler | 0 (0,00%) | 11 (100,00%) |
| Turner – kein Herzfehler | 1 (16,67%) | 5 (83,33%) |
| Turner – mit Herzfehler | 0 (0,00%) | 20 (100,00%) |
| Triploidie – kein Herzfehler | 5 (83,33%) | 1 (16,67%) |
| Triploidie – mit Herzfehler | 4 (40,00%) | 6 (60,00%) |

4 Diskussion

4.1 Das Beobachtungskollektiv

In unserem Gesamtkollektiv von 702 untersuchten Feten zeigen 24,5% (172) einen kongenitalen Herzfehler. Unter den euploiden Feten (458) weisen 10,48% (48) einen angeborenen Herzfehler auf. Mit einer Prävalenz von etwa 1% für einen kongenitalen Herzfehler in der Gesamtbevölkerung [69], [70], liegt die Häufigkeit in unserem Studienkollektiv damit 24-fach für das Gesamtkollektiv beziehungsweise 10-fach für die Kontrollgruppe der euploiden, strukturell unauffälligen Feten über derjenigen in der Normalbevölkerung. Das Verhältnis von euploiden Feten ohne angeborenen Herzfehler zu denjenigen mit kongenitalem Herzfehler wurde vor Beginn der Datenerhebung auf 10:1 festgelegt. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung deutlich mehr euploide Feten mit strukturell auffälligem Herzen die Einschlusskriterien erfüllten, wurde das Verhältnis auf 8,5:1 angepasst. Dadurch soll auch in der Gruppe der Feten mit kongenitalem Herzfehler eine ausreichend große Gruppenstärke bei überschaubarer Kontrollgruppe erzielt werden.

Die Prävalenzen für das Auftreten einer Trisomie 21 (1:300-1:1000) [88]–[90], einer Trisomie 18 (1:3000-1:10000) [91], [92], einer Trisomie 13 (1:5000-1:29000) [93], [94], dem Turner-Syndrom (1:1500-1:2500) [95] und einer Triploidie (1:5000) [96] werden in unserer Studie nicht repräsentativ dargestellt. In der vorliegenden Studie wurde ein Kollektiv untersucht, in dem deutlich mehr Aneuploidien vorliegen als in der Allgemeinbevölkerung. Mit einer Prävalenz von 19,37% für Feten mit Trisomie 21, 7,12% mit Trisomie 18, 2,28% mit Trisomie 13, 3,7% mit dem Turner-Syndrom und 2,28% mit einer Triploidie werden zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings die oben genannten Prävalenzen deutlich überschritten. Die Studie kann daher nicht zur Ableitung einer Prävalenz von Aneuploidien in der Allgemeinbevölkerung herangezogen werden. Allein für die Repräsentativität der Feten mit Down-Syndrom hätte das Kontrollkollektiv der euploiden Feten ohne Herzfehler auf über 80000 Feten ausgedehnt werden müssen, was den retrospektiven Beobachtungszeitraum deutlich verlängert hätte. Eine für die Normalbevölkerung repräsentative Anzahl an Lebendgeburten mit Trisomie 21 bei einer Fallzahl von 702

Schwangerschaften würde jedoch lediglich einen Feten umfassen. Aus diesem Grund wurde zugunsten eines überschaubaren Gesamt-Studienkollektivs auf die Repräsentativität der Prävalenzen der numerischen Chromosomenaberrationen verzichtet.

Innerhalb der Subgruppen von Feten mit chromosomaler Aberration kommen kongenitale Herzfehler in unserer Studiengruppe meist seltener vor, als die jeweilige Prävalenz eines assoziierten kongenitalen Herzfehlers für das jeweilige Syndrom laut aktueller Studien eingeschätzt wird. Beispielsweise weisen in unserer Studie 37,5% der Feten mit Trisomie 21 und 69% der Feten mit Trisomie 13 einen kongenitalen Herzfehler auf. Laut Freeman et al. sind es 44% der Feten mit Trisomie 21 [97] und laut Kosiv et al. 91% der Feten mit Trisomie 18 und 86% der Feten mit Trisomie 13 [98]. Für das Turner-Syndrom zeigt sich im Vergleich zu Bondy et al. mit 50% [99] in unserer Studie eine stärkere Assoziation zu angeborenen Herzfehlern mit 77%. Während bei Dolk et al. lediglich 12% der untersuchten Feten [68] sowie bei Hartman et al. lediglich 12,3% [100] einen kongenitalen Herzfehler mit einer chromosomalen Aberration aufweisen, waren es in unserer Studie 72%. Dies basiert auf der grundlegenden Verzerrung unseres Beobachtungskollektivs durch relativ zu viele Feten mit chromosomaler Aberration im Vergleich zu relativ zu wenigen euploiden Feten.

Aktuellen Angaben des „Kompetenznetz Angeborene Herzfehler“ [101] und einer Studie von Schwedler et al. (2011) zufolge sind in Deutschland Septumsdefekte mit etwa 42,8%-66% die am häufigsten auftretenden kongenitalen Herzfehler [102]. Dies bestätigt auch unsere Studie, in der insgesamt 81 Septumsdefekte festgestellt wurden. Der Anteil der Septumsdefekte beträgt damit 47% der 172 vorkommenden kongenitalen Herzfehler. Dabei liegt der Schwerpunkt jedoch nicht wie in den oben genannten Studien auf den Ventrikel-Septumsdefekten, sondern auf den atrioventrikulären Septumsdefekten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Feten mit kleinerem Ventrikel-Septumsdefekt von der Studie ausgeschlossen wurden. Fehlbildungen des linksventrikulären Ausflusstraktes kommen bei

einem Viertel der Fälle und Fehlbildungen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei einem Fünftel der Fälle vor. Referenzhäufigkeiten des „Kompetenznetz Angeborene Herzfehler“ für Fehlbildungen des linksseitigen Ausflusstraktes liegen bei 12,2%-18,2%, für Fehlbildungen des rechtsseitigen Ausflusstraktes bei 19,6%-21,5% [101].

Repräsentativ ist unsere Studienpopulation jedoch für den Anteil an Geminis unter allen Lebendgeburten (3,1%), welcher in der Gesamtbevölkerung bei ca. 3% liegt. Der Anteil der DCDA-Geminischwangerschaften ist mit 70% aller Geminis ebenfalls repräsentativ für die Gesamtbevölkerung [103].

4.2 Wichtige maternale Daten der Schwangerschaft

Aktuellen Zahlen des statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2018 zufolge betrug das mütterliche Alter bei Geburt ihrer lebend geborenen Kinder im Bundesdurchschnitt 31,3 Jahre [104]. Damit liegt das maternale Alter in unserem Gesamt-Studienkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt (11+0 bis 13+6 SSW) mit 34,4 Jahren deutlich über dem Bundesdurchschnitt. In den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 überschreitet das mediane mütterliche Alter mit Ausnahme der Feten ohne angeborenen Herzfehler in der Trisomie 13-Gruppe 35 Lebensjahre. Es bestätigt sich das gehäufte Auftreten fetaler Aneuploidien, wie einer Trisomie 21, 18 oder 13 bei steigendem mütterlichen Alter [105]. Eine mögliche Erklärung für das insgesamt über dem Bundesdurchschnitt liegende mütterliche Alter (34,4 Jahre) in unserer Studie ist, dass beide Untersuchungsstandorte pränataldiagnostische Zentren sind und insbesondere auf die Betreuung von Risikoschwangerschaften spezialisiert sind, wobei ein mütterliches Alter ≥ 35 Jahren einen Risikofaktor darstellt.

Für 30- bis 35-jährige Frauen stellt das statistische Bundesamt bezüglich der Verteilung des Body-Mass-Index folgende Daten zur Verfügung [106]. Ergebnissen aus dem Jahr 2017 zufolge waren 64,6% aller Frauen normalgewichtig ($\text{BMI } 18,5\text{-}25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$), 4,4% untergewichtig ($\text{BMI} < 18,5 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) und 31% übergewichtig ($\text{BMI} > 25 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$) [106]. Dies deckt sich größtenteils mit der Verteilung des BMI in unserer Studie, wobei hier 58% aller Frauen zum

Untersuchungszeitpunkt normalgewichtig, 38,6% übergewichtig und 1,6% untergewichtig waren. Das gesteigerte Vorkommen eines erhöhten BMI in unserer Studie ist durch die physiologische Gewichtszunahme von 2 kg im ersten Trimenon der Schwangerschaft zu erklären [107], wodurch die BMI-Verteilung schwangerer Frauen geringfügig vom Bundeskollektiv abweicht.

4.3 Wesentliche fetale Marker zur Schwangerschaft

Bei einem medianen Gestationsalter von 12,9 Wochen beträgt die mediane Scheitel-Steiß-Länge in unserer Studie 66,9 mm. Einem systematischen Review durch Napolitano et al. (2014) zufolge, liegt bei einem Gestationsalter von 90 Tagen (12+6 SSW) eine durchschnittliche Scheitel-Steiß-Länge von 65-70 mm vor [108]. Auch nach der durch Robinson et al. (1975) entwickelten Formel zur Errechnung des Gestationsalters anhand der Scheitel-Steiß-Länge $[GA \text{ [in Tagen]} = 8,052 \times \sqrt{SSL \text{ [in mm]}} + 23,73]$ lässt sich für unsere mediane Scheitel-Steiß-Länge von 66,9 mm ein Gestationsalter von etwa 90 Tagen und damit 12+6 SSW errechnen [109]. Damit ist der Zusammenhang zwischen dem medianen Gestationsalter und der Scheitel-Steiß-Länge in unserer Studie repräsentativ für das fetale Wachstum der Gesamtbevölkerung und kann näherungsweise nach der Formel $SSL \text{ [in mm]} = -64,3 + 10,2 \times GA \text{ [in Wochen]}$ errechnet werden.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an unserer Studie ist, dass in der Gruppe der Feten mit Triploidie fünf Feten außerhalb des Untersuchungszeitraums zwischen der 11+0 bis zur 13+6 SSW (Gestationsalter von 14,0-14,7 Wochen) untersucht wurden. Feten mit einer Triploidie zeigen gehäuft ein verzögertes Wachstum auf den unteren Perzentilenkurven [110]. Da das Gestationsalter nicht nur mittels der Nägele-Regel, sondern vor allem rechnerisch anhand der Scheitel-Steiß-Länge ermittelt wird, werden Feten mit Triploidie aufgrund ihrer für das Gestationsalter geringen Scheitel-Steiß-Länge (englisch: small for gestational age, SGA) anfangs oft einer früheren Schwangerschaftswoche zugeordnet. Ein Untersuchungszeitraum außerhalb der 11+0 bis 13+6 SSW war ein eindeutiges Ausschlusskriterium, welches jedoch aufgrund der ansonsten niedrigen Fallzahl

sowie des SGA-Wachstums von Feten mit Triploidie in fünf Fällen ungeachtet blieb.

Yagel et al. (1998) etablierte Referenzintervalle für eine normale Nackentransparenz in Abhängigkeit vom Gestationsalter [111]. Für einen Feten mit einem Gestationsalter von 77 Tage (11,0 Wochen) wird im Median ein Wert von 1,56 mm vorhergesagt. Für ein Gestationsalter von 97 Tagen (13+6 Wochen) ist ein mittlerer Vorhersagewert von 3,32 mm im Normalbereich [111]. Bei einem medianen Gestationsalter unserer gesamten Studienpopulation von 12,9 Wochen liegt der Gesamtmedian der fetalen Nackentransparenz mit 2,1 mm damit innerhalb der von Yagel et al. (1998) etablierten Normwerte. Vergleicht man die mediane Nackentransparenz der jeweiligen Subgruppen unter Berücksichtigung des jeweils medianen Gestationsalters mit den durch Yagel et al. (1998) vorhergesagten Werten, so werden diese durch Feten der euploiden Gruppe mit angeborenem Herzfehler und Feten der Trisomie 21, 18, 13 und Turner-Syndrom-Gruppen sowohl ohne als auch mit kongenitalem Herzfehler überschritten. Lediglich bei den Feten mit Triploidie zeigt sich keine über dem Prädiktionwert liegende mediane fetale Nackentransparenz. Die meisten Autoren definieren eine erhöhte fetale Nackentransparenz über einen Cut-off-Wert von $\geq 3,5$ mm oder ≥ 99 . Perzentile [85], [86]. In unserer Studienpopulation weist kein Fetus aus der Gruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler eine Nackentransparenz $\geq 3,5$ mm auf. Unter Verwendung dieses Cut-off-Wertes liegen die Detektionsraten zwischen 37,5% für euploide Feten mit kongenitalem Herzfehler und 100% für Feten mit Turner-Syndrom in Kombination mit einem angeborenen Herzfehler. Die Feten mit einer Triploidie zeigen eher selten eine erhöhte Nackentransparenz. Sobald ein kongenitaler Herzfehler vorliegt, misst die fetale Nackentransparenz verhältnismäßig öfters einen Wert $\geq 3,5$ mm. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen der Metaanalyse durch Sotiriadis et al. [74]. Wird die Kontrollgruppe der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler als Bezugsgruppe gesehen, so zeigen mit Ausnahme der Triploidie-Feten alle Subgruppen einen signifikanten (p -Wert $\leq 0,0001^*$) Unterschied in der fetalen Nackentransparenz. Hiermit bestätigt unsere Studie den Stellenwert der fetalen

Nackentransparenz als etablierten Parameter im Screening auf Aneuploidien [6] und Herzfehler [73]. Liegt jedoch eine Aneuploidie vor, so eignet sich die fetale Nackentransparenz nicht zur Differenzierung zwischen Feten ohne und mit angeborenem Herzfehler. Lediglich in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der fetalen Nackentransparenz zwischen beiden Subgruppen (p-Wert = 0,0152*).

4.4 Wesentliche Ergebnisse der Studie

Bisherige Studien fokussierten sich auf den zusätzlichen Wert des Flusses im Ductus venosus im Screening auf Feten mit Trisomie 21 [30] oder im Screening auf euploide Feten mit kongenitalem Herzfehler [112]. In diesen Studien wurde der Fluss im Ductus venosus meist anhand zweier Standardparameter, dem Ductus venosus Pulsatility index for veins (DV PIV) und der rückwärtig gerichteten a-Welle untersucht. Verglichen damit konzentrieren wir uns neben diesen beiden Standardparametern auf eine ausführliche und systematische Analyse von weiteren Flussparametern des Ductus venosus, wie die jeweiligen Verhältnisse von a-Welle, v-Senke, S-Peak und D-Peak. In unserer Studie wird der Wert dieser einzelnen Ratios und Kombinationen davon nicht nur im Screening auf das Down-Syndrom und auf kongenitale Herzfehler bei euploiden Feten ermittelt, sondern ebenfalls im Screening auf kongenitale Herzfehler im Rahmen weiterer Aneuploidien, wie einer Trisomie 18, Trisomie 13, dem Turner-Syndrom und der Triploidie.

Neben der im Vordergrund stehenden quantitativen Analyse der Flussform des Ductus venosus erfolgt in unserer Studie ebenfalls eine qualitative Analyse der a-Welle. Wird eine rückwärtig gerichtete a-Welle als Kriterium für eine abnormale Flussform gewertet, so liegt in unserer Studie die FPR bei 3,2%. Dieselbe FPR ermittelte die Arbeitsgruppe um Maiz et al. (2009), welche den Stellenwert und die Leistung der rückwärtig gerichteten a-Welle im Screening auf Aneuploidien analysierte [29]. Einen ausführlichen Vergleich zwischen den Detektionsraten unserer Studie und denjenigen durch Maiz et al. (2009) zeigt Tabelle 49. Unsere Studie bestätigt die durch Maiz et al. (2009) erfasste Leistung im Screening auf Aneuploidien durch eine qualitative a-Wellen-

Analyse und ermittelt zusätzlich die Leistung derer im Screening auf kongenitale Herzfehler bei euploiden oder chromosomal auffälligen Feten.

Tabelle 49: Vergleich der Detektionsraten mit der aktuellen Studienlage

Dargestellt ist ein Vergleich zwischen den Detektionsraten im Screening auf Aneuploidien und Herzfehler mittels einer qualitativen Ductus venosus a-Wellen-Analyse zwischen Maiz et al. (2009) [29] und unserer Studie [49], [50]. Folgende Abkürzung wurde verwendet: nicht untersucht (n.u.).

| Fetaler Karyotyp | Detektionsraten durch Maiz et al. (2009) [29] | Detektionsraten durch unsere Studie |
|--------------------------|---|-------------------------------------|
| Euploid – mit Herzfehler | n.u. | 54,2% |
| Trisomie 21 | 66,4% | 61,0% |
| • Ohne Herzfehler | n.u. | 57,6% |
| • Mit Herzfehler | n.u. | 66,7% |
| Trisomie 18 | 58,3% | 88,0% |
| • Ohne Herzfehler | n.u. | 77,8% |
| • Mit Herzfehler | n.u. | 93,8% |
| Trisomie 13 | 55,0% | 56,3% |
| • Ohne Herzfehler | n.u. | 60,0% |
| • Mit Herzfehler | n.u. | 54,5% |
| Turner-Syndrom | 75,0% | 65,4% |
| • Ohne Herzfehler | n.u. | 50,0% |
| • Mit Herzfehler | n.u. | 70,0% |
| Triploidie | n.u. | 81,3% |
| • Ohne Herzfehler | n.u. | 83,3% |
| • Mit Herzfehler | n.u. | 80,0% |

Neben der qualitativen Analyse der a-Welle wird im Screening auf Herzfehler und Aneuploidien in bisherigen Studien der DV PIV als Parameter des Ductus venosus verwendet [30], [113]. Borrell et al. (2005) stellten eine Erhöhung des DV PIV um das 1,7-fache im Falle einer Trisomie 21 im Vergleich zur Kontrollgruppe fest [113]. Auch in unserer Studie ist der mediane DV PIV aller Subgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe der euploiden Feten ohne Herzfehler erhöht; im Fall einer Trisomie 21 ohne kongenitalen Herzfehler um etwa das 1,44-fache. Alle medianen Multiples of Median (MoM) PIV-Werte sind signifikant unterschiedlich zu denjenigen der Kontrollgruppe. Aufgrund dieser signifikanten Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe ist ein Screening auf Herzfehler bei euploiden und aneuploiden Feten mittels der 97,5. und 99. Perzentile sinnvoll. Während in einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe der DV PIV in 8,3% der euploiden Feten (FPR) und 77,2% der Feten mit Trisomie 21 über der 95. Perzentile liegt [114] und damit vergleichbare Detektionsraten mittels der rückwärtig gerichteten a-Welle (Detektionsrate für

Feten mit Trisomie 21 von 66,1% bei einer FPR von 2,3%) und dem DV PIV erzielt werden, zeigen sich in unserer aktuellen Studie für Feten mit Trisomie 21 ohne und mit kongenitalem Herzfehler bei einer FPR von 5,1% lediglich Detektionsraten von 47,1% und 52,9% unter Verwendung der 95. Perzentile des DV PIV. Vergleichbar mit den Detektionsraten durch die rückwärtig gerichtete a-Welle ist der DV PIV als Parameter im Screening auf einen angeborenen Herzfehler bei einer Trisomie 18 und 13 sowie auf einen kongenitalen Herzfehler im Rahmen eines Turner-Syndroms oder einer Triploidie. Während die Detektionsrate mittels des DV PIV in unserer Studie im Screening auf Feten mit Trisomie 21 niedriger ist als in vorheriger Studie [114], zeigt sich im Screening auf euploide Feten mit angeborenem Herzfehler eine Detektionsrate von 37,5% bei einer FPR von 1,2% mittels des DV PIV > 99. Perzentile. Im Jahr 2013 zeigten Borrell et al. hierfür bei einer FPR von 1% einer Detektionsrate von 27,0% [84].

Die v-Senke am Ende der ventrikulären Systole wird vorwiegend durch ventrikuläre Relaxationsstörungen beeinflusst [54]. Als Flussparameter des Ductus venosus wurde die v-Senke in bisherigen Studien nicht verwendet. Wir untersuchten die v/S- und v/D-Ratio im Screening auf Aneuploidien und kongenitale Herzfehler bei euploiden und aneuploiden Feten. Im Vergleich mit der Referenzgruppe der euploiden, strukturell unauffälligen Feten ist sowohl die v/S- als auch die v/D-Ratio in allen Subgruppen mit Ausnahme der Feten mit Trisomie 13 verringert. Dabei ist der Unterschied zur Normalgruppe für beide Ratios in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13, sowie im Fall der v/D-Ratio für Feten mit Trisomie 18 beziehungsweise Triploidie mit kongenitalem Herzfehler nicht signifikant. Der Unterschied in der MoM v/S- und v/D-Ratio ist jedoch für Feten mit Trisomie 21 beider Subgruppen (mit und ohne Herzfehler) signifikant zur Normalgruppe der euploiden Feten ohne Herzfehler (p-Wert < 0,0001*). Im Vergleich mit den Detektionsraten, die durch den DV PIV und die rückwärtig gerichtete a-Welle als Screeningparameter erzielt werden können, zeigen sich für die v/S- und v/D-Ratio deutlich geringere Detektionsraten. Bei einer FPR zwischen 1-3% werden für beide Ratios unterhalb der 2,5. bzw. 1. Perzentile etwa ein Fünftel der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler und etwa ein

Drittel der Feten mit Trisomie 21 detektiert. Für die weiteren Aneuploidien und kongenitalen Herzfehler im Rahmen dieser Aneuploidien zeigen sich Detektionsraten zwischen 0% (Turner-Syndrom ohne angeborenen Herzfehler) und 45,9% (Turner-Syndrom mit angeborenem Herzfehler). Insgesamt ist die v/S- der v/D-Ratio bezüglich der Detektionsraten leicht überlegen. Beide erweisen sich jedoch als mögliche Screeningparameter gegenüber den etablierten Standardparametern des Ductus venosus als weniger geeignet.

Als weitere Ratio untersuchten wir das Verhältnis der beiden Spitzengeschwindigkeiten des Systolen-Peaks zum Diastolen-Peak. Hier ergibt sich mit Ausnahme der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie ohne kongenitalen Herzfehler ein jeweils signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe der euploiden Feten ohne Herzfehler. Zwischen Feten mit und ohne kongenitalen Herzfehler besteht lediglich in der Gruppe der euploiden Feten ein signifikanter Unterschied (p -Wert = 0,0042*), nicht jedoch innerhalb der weiteren aneuploiden Subgruppen. Im Kollektiv der euploiden Feten können bei einer FPR von 2,7% über die S/D-Ratio oberhalb der 97,5. Perzentile etwa ein Fünftel der Feten mit kongenitalem Herzfehler detektiert werden. Bei derselben FPR können 40,6% der Feten mit Trisomie 18, 54,5% der Feten mit Trisomie 13, 45,0% der Feten mit Turner-Syndrom und 30,0% der Feten mit Triploidie jeweils mit kongenitalem Herzfehler detektiert werden. Im direkten Vergleich mit der Screeningleistung auf Aneuploidien durch den alleinigen Einsatz einer rückwärtig gerichteten a-Welle [29] ist die S/D-Ratio als alleiniger Screeningparameter in unserer Studie unterlegen. Eine Kombination der S/D-Ratio mit anderen Parametern ist zum Screening auf Aneuploidien und Herzfehler geeignet und wurde im Anschluss geprüft.

Im Screening auf Aneuploidien und angeborene Herzfehler erweisen sich in unserer Studie diejenigen Flussparameter und -ratios des Ductus venosus am überlegensten, welche im Zähler des Quotienten die Maximalgeschwindigkeit der a-Welle enthalten. Die Mediane beider Ratios, MoM a/S- und MoM a/D-Ratio, sind in allen Subgruppen im direkten Vergleich mit dem Kontrollkollektiv der euploiden Feten ohne kongenitalen Herzfehler signifikant

unterschiedlich. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich für beide Ratios auch im Kollektiv der Feten mit Trisomie 21 zwischen denjenigen Feten mit zu denjenigen ohne kongenitalen Herzfehler (MoM a/S, p-Wert = 0,0194* und MoM a/D, p-Wert = 0,0242*). Sowohl die a/S- als auch die a/D-Ratio ist bei Feten mit kongenitalem Herzfehler und Trisomie 21 im Vergleich zu den Feten mit Trisomie 21 ohne strukturelle Auffälligkeit zwar signifikant vermindert. Der vorliegende Unterschied ist jedoch zu gering, um von klinischer Relevanz zu sein. Anhand der a/S- oder der a/D-Ratio kann klinisch nicht zwischen einem Trisomie 21 Feten ohne oder mit kongenitalem Herzfehler differenziert und eine sichere Diagnose getroffen werden. Für die a/S- und die a/D-Ratio unterhalb der 2,5. (FPR = 2,7%) bzw 1. Perzentile (FPR = 1,2%) zeigen sich identische Detektionsraten. Im Kollektiv der euploiden Feten mit Herzfehler werden 60,4% der Feten bei einer FPR von 2,7% detektiert. Von den Feten mit einem kongenitalen Herzfehler und einer Trisomie 21 werden 64,7% und von den Feten mit einer Trisomie 18 und kongenitalem Herzfehler 90,6% der Feten bei einer FPR von 2,7% detektiert. Von den Feten mit kongenitalem Herzfehler werden durch die a/S- beziehungsweise die a/D-Ratio 54,5% derjenigen mit einer Trisomie 13 (FPR = 1,2%), 70,0% derjenigen mit Turner-Syndrom (FPR = 2,7%) und 80,0% derjenigen mit einer Triploidie (FPR = 2,7%) erkannt.

Damit erweisen sich beide Ratios (a/S- und a/D-Ratio) als geeignete Screening-Parameter auf kongenitale Herzfehler sowohl im Kollektiv euploider als auch aneuploider Feten. Eine sichere klinische Unterscheidung zwischen Feten mit einer Aneuploidie und Feten mit entsprechender Aneuploidie und zusätzlichem angeborenen Herzfehler ist durch beide Ratios nur eingeschränkt möglich, da die a/D-Ratio bei Feten mit kongenitalem Herzfehler zwar im Vergleich zu den kardiostrukturell unauffälligen Feten desselben Karyotyps deutlich niedriger ist, dennoch aber der Unterschied lediglich für Feten mit Trisomie 21 signifikant und aufgrund der geringen Unterschiede für keine Gruppe klinisch relevant ist.

Kombiniert man die a/S- und die v/S-Ratio unterhalb der 5. Perzentile im Screening auf kongenitale Herzfehler, so kann hierbei keine Verbesserung in den Detektionsraten erzielt werden. Die guten Detektionsraten der a/S-Ratio als

geeigneter Screeningparameter werden hierbei durch die eher schwache Leistung im Screening durch die v/S-Ratio beeinflusst, sodass ein Screening allein mittels der a/S-Ratio dieser Kombination überlegen ist. Bei einer FPR von 5,1% werden durch die Kombination 64,6% der kongenitalen Herzfehler bei euploiden Feten (a/S-Ratio: 64,6%) und lediglich 64,7% der kongenitalen Herzfehler bei Trisomie 21 (a/S-Ratio: 78,4%), 81,3% bei Trisomie 18 (a/S-Ratio: 90,6%) und 45,5% der kongenitalen Herzfehler bei einer Trisomie 13 (a/S-Ratio: 54,5%) detektiert.

Eine Kombination aus dem MoM PIV oberhalb der 97,5. Perzentile und der v/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile zeigt im Vergleich zur alleinigen Anwendung des DV PIV geringfügig verbesserte Detektionsraten im Screening auf einen kongenitalen Herzfehler im euploiden Kollektiv (56,3%) und dem Kollektiv der Feten mit Trisomie 21 (56,9%) und 18 (81,3%). Da dieser Vorteil beim kombinierten Screening mittels des DV PIV und der v/D-Ratio jedoch sehr gering ist, ist er im klinischen Alltag nur wenig relevant.

Ebenso kann der MoM PIV oberhalb der 97,5. Perzentile mit der a/S- oder der a/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile im Screening auf angeborene Herzfehler kombiniert werden. Bei einer leichten Erhöhung der FPR von 2,7% auf 3,7% sind die Detektionsraten für angeborene Herzfehler in allen Subgruppen identisch mit denjenigen, die durch ein alleiniges Screening mittels der a/S- oder der a/D-Ratio erzielt werden können. Die Ergebnisse aus dem Screening durch die beiden einzelnen Ratios (a/S- und a/D-Ratio) sind aufgrund der leicht geringeren FPR gegenüber der Anwendung in Kombination mit dem DV PIV demnach verlässlicher und der Kombination vorzuziehen.

Zu dieser Kombination aus dem MoM PIV oberhalb der 97,5. Perzentile und der a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile wurde anschließend das Kriterium der Nackentransparenz über der 95. Perzentile hinzugefügt. Die Detektion kongenitaler Herzfehler verbessert sich sowohl im Kollektiv euploider Feten von 60,4% auf 66,7% als auch bei Feten mit Down-Syndrom von 64,7% auf 78,4% bei einer gestiegenen FPR von 3,7% auf 7,1% durch die Addition des dritten Kriteriums. Da wie bereits oben gezeigt der Einbezug des MoM PIV zur

a/S-Ratio keinen wesentlichen Vorteil bringt, könnte im Screening auf kongenitale Herzfehler stattdessen eine Kombination aus der a/S-Ratio und der fetalen Nackentransparenz angestrebt werden. Eine Kombination aus den drei Parametern MoM PIV, a/S-Ratio und Nackentransparenz ist aufgrund der stark erhöhten FPR nicht empfehlenswert.

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit ist ein Cut-Off-Wert aus dem DV PIV oberhalb der 97,5. Perzentile und der S/D-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile. Bei einer nahezu verdoppelten FPR von 2,7% auf 5,12% zeigt sich lediglich im Kollektiv der euploiden Feten eine deutliche Verbesserung der Detektionsraten im Screening auf einen kongenitalen Herzfehler von 52,1% auf 60,4%. Für alle weiteren Subgruppen steht die geringe Verbesserung der Detektionsraten nicht in Relation zur erhöhten FPR, weswegen das kombinierte Screening mittels des DV PIV und der S/D-Ratio in der klinischen Anwendung dem alleinigen Screening mit dem DV PIV unterlegen ist.

Im Screening auf kongenitale Herzfehler zeigt die Kombination aus der a/S-Ratio unterhalb der 2,5. Perzentile und der S/D-Ratio oberhalb der 97,5. Perzentile die besten Ergebnisse. In beiden Subgruppen (mit und ohne kongenitalen Herzfehler) mit Trisomie 13 werden 100% der Feten detektiert. Kongenitale Herzfehler werden bei euploiden Feten in 72,9%, bei Feten mit Trisomie 21 in 92,2%, bei Trisomie 18 in 90,6% und bei Feten mit Turner-Syndrom in 100,0% erkannt. Lediglich für Feten mit Triploidie ist das alleinige Screening mittels der a/S-Ratio der Kombination überlegen. Ein wesentlicher Nachteil dieser Kombination ist die stark erhöhte FPR von 9,5%, wodurch die verbesserten Detektionsraten relativiert werden und in der klinischen Anwendung im Einzelfall zwischen einem Screening durch eine Kombination von Markern oder durch einen einzigen Parameter des Ductus venosus entschieden werden muss.

4.5 Vergleich zu bisherigen Studien

Baschat et al. (2012) forderten eine systematische Analyse des Ductus venosus, welche nicht nur auf einer rückwärtig gerichteten a-Welle und dem DV PIV beruht [54]. Die Beziehung zwischen dem DV PIV und weiteren Parametern des Ductus venosus, wie des S- und D-Peaks, der v-Senke und a-Welle, sowie deren Ratios, mit der globalen und diastolischen Herzfunktion wurden zwei Jahre später durch Sanapo et al. (2014) untersucht. Sie zeigten, dass der DV PIV relevant mit den errechneten Verhältnissen der Ductus venosus Geschwindigkeiten korreliert. Ebenso bestätigten sie einen Zusammenhang zwischen der S/v-, der v/D- und der S/D-Ratio und der kardialen Funktion [115]. Bisherige Detektionsraten anhand beider Standardparameter des Ductus venosus (a-Welle und DV PIV) im Screening auf kongenitale Herzfehler wurden meist am Kollektiv euploider Feten ermittelt [82], [84], [112]. In einem Kollektiv von 40990 euploiden Feten, wovon 85 Feten von einem angeborenen Herzfehler betroffen waren, zeigte die Arbeitsgruppe um Pereira et al., dass sich bei einer FPR von 2,1% eine rückwärtig gerichtete a-Welle bei ca. 28% aller Fälle mit kongenitalem Herzfehler finden lässt [116]. Die Arbeitsgruppe um Favre et al. untersuchte ebenfalls die Rolle der fetalen Nackentransparenz und eines abnormalen Flusses im Ductus venosus (rückwärtig gerichtete oder abwesende a-Welle) für die Detektion kongenitaler Herzfehler [117]. Einen abnormalen Fluss im Ductus venosus weisen laut Favre 56-99,7% der Feten mit kongenitalem Herzfehler bei einer FPR von 7,2% auf [117]. Die Detektionsraten von angeborenen Herzfehlern mittels einer rückwärtig gerichteten a-Welle sind in unserer Studie sowohl im euploiden (54,2%) als auch im aneuploiden Kollektiv (54,5%-93,8%) deutlich höher im Vergleich zur Studie durch Chelemen et al. [112] und ähnlich zu denjenigen durch Favre et al. [117]. Timmerman et al. zeigten für das Screening auf kongenitale Herzfehler mittels einer rückwärtig gerichteten a-Welle eine ähnliche Detektionsrate von 55%, jedoch bei einer FPR von 27%, wohingegen diese in unserem Kollektiv bei 3,2% liegt [82]. Der DV PIV liegt bei Timmerman et al. bei 73% der Feten mit kongenitalem Herzfehler über der 95. Perzentile bei gleichzeitigem Vorliegen einer Nackentransparenz oberhalb der 95. Perzentile [82]. Bei einer

FPR von 2,7% liegt der DV PIV in unserer Studie bei 52,1% der euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler und bei bis zu 75,0% der aneuploiden Feten mit angeborenem Herzfehler oberhalb der 97,5. Perzentile. In einer groß angelegten Studie mit 12799 chromosomal und strukturell unauffälligen und 37 euploiden Feten mit kongenitalem Herzfehler zeigten Borrell et al. (2013), dass eine rückwärtig gerichtete a-Welle bei 38,9% der kardial auffälligen Feten und bei 1,8% der Feten der Kontrollgruppe vorkommt. Bei 5% der Feten in der Kontrollgruppe und bei 37,8% der Feten mit kongenitalem Herzfehler liegt der DV PIV über der 95. Perzentile [84]. Bei einer ähnlichen Spezifität sind in unserer Studie für beide Flussparameter des Ductus venosus die Detektionsraten für einen angeborenen Herzfehler deutlich höher.

Papathodorou et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass die Detektionsrate für kongenitale Herzfehler durch ein Screening mittels des Ductus venosus unabhängig von der fetalen Nackentransparenz bei 50% und einer FPR von 7% liegt [83]. Screenen man im Kollektiv euploider Feten auf einen kongenitalen Herzfehler, wie in unserer Studie mittels der a/S- oder der a/D-Ratio, so kann eine Detektionsrate von 60,4% bei einer FPR von 2,7% erzielt werden. Obwohl die Detektionsraten für die a/S- oder die a/D-Ratio für einen angeborenen Herzfehler auch bei aneuploiden Feten zwischen 54,5% (Trisomie 13 und kongenitaler Herzfehler) und 90,6% (Trisomie 18 und kongenitaler Herzfehler) liegen, konnten wir zeigen, dass die jeweiligen Unterschiede in den Ratios zu den aneuploiden Feten ohne Herzfehler zu gering sind, sodass eine klinische Unterscheidung beider Gruppen anhand der verschiedenen Ratios nicht möglich ist.

De Mooij et al. zeigten, dass innerhalb der Gruppe von Feten mit erhöhter Nackentransparenz die 45 Feten mit zusätzlichem kongenitalen Herzfehler einen signifikant höheren DV PIV und eine signifikant niedrigere a-Welle aufweisen [81]. Gleichzeitig konnte anhand beider Parameter nicht zwischen unterschiedlichen Arten kongenitaler Herzfehler unterschieden werden [81]. Damit stimmen die Erkenntnisse unserer Studie überein.

4.6 Limitationen und Vorteile dieser Studie

Eine wesentliche Schwachstelle unserer Studie ist ihre Retrospektivität, da hierdurch lediglich die Hypothese, die a/S- und die a/D-Ratio seien sinnvolle ergänzende Parameter im Screening auf kongenitale Herzfehler, erstellt und gestärkt werden kann. Es lässt sich jedoch kein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten eines kongenitalen Herzfehlers und einer derartigen Veränderung der a/S- oder a/D-Ratio im Vergleich zum Kontrollkollektiv aufstellen. Somit kann auch in unserer Studie aufgrund des retrospektiven Charakters nicht ausgeschlossen werden, dass beispielsweise zum Zeitpunkt der Untersuchung eine dritte, unabhängige Variable Einfluss auf den vermuteten Zusammenhang zwischen kongenitalem Herzfehler und einer Flusskurven-Änderung des Ductus venosus genommen hat.

Ein zentraler weiterer Punkt ist, dass durch die Studiendurchführung an zwei pränatalen Zentren Deutschlands eine gewisse Vorauswahl von Patienten stattgefunden hat, sodass sich, wie sich an den Parametern maternales Alter oder fetale Nackentransparenz zeigt, ein erhöhter Anteil an Risikoschwangerschaften im Studienkollektiv befindet, welcher nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist.

Dem gegenüber steht jedoch die hochqualifizierte Ausbildung und Erfahrung der Untersucher, die an der Datenerhebung zum Untersuchungszeitpunkt beteiligt waren und die moderne technische Ausstattung der pränataldiagnostischen Zentren, sodass Fehler aufgrund mangelnder Standards minimiert werden konnten. Zugleich konnte durch die Studiendurchführung an zwei großen pränataldiagnostischen Zentren eine große Fallzahl an von einem kongenitalen Herzfehler betroffenen Feten eingeschlossen werden.

4.7 Zukünftige Chancen und Möglichkeiten

In der heutigen Zeit, in der die Ersttrimester-Sonographie immer mehr durch die guten Ergebnisse der cfDNA im Screening auf Anueploidien in den Hintergrund rückt [7], ist es von Bedeutung, die Screening-Parameter im Rahmen des Ersttrimester-Screenings zu optimieren. Mittels einer Analyse der cfDNA

können zwischen 98% der Feten mit Trisomie 18 und 13 und über 99% der Feten mit Trisomie 21 detektiert werden [61]. Die Früherkennung zahlreicher fetaler und maternaler Schwangerschaftskomplikationen, wie beispielsweise der Präeklampsie, oder fetaler Fehlbildung ist lediglich mit einem detaillierten fetalen Anomalie-Scan und einer Sonographie im Rahmen des Ersttrimester-Screenings möglich, nicht jedoch mit der cfDNA. Ein alleiniger Einsatz der cfDNA im ersten Trimester ohne ergänzende ultrasonographische Untersuchung führt zu einem deutlichen Anstieg an unterdiagnostizierten Fällen mit kongenitalen Anomalien, insbesondere strukturellen Anomalien [118]. Dabei werden strukturelle Fehlbildungen in bis zu 64,6% der Fälle übersehen und insgesamt 34% aller vorgeburtlichen Anomalien (einschließlich chromosomaler Störungen) bleiben undiagnostiziert [118]. Da nahezu 9 von 10 Feten einen isolierten kongenitalen Herzfehler ohne Bezug zu einer chromosomalen Aberration aufweisen [68], ist besonders für die Detektion derartiger fetaler struktureller Fehlbildungen eine ausführliche fetale Sonographie im ersten Trimenon von besonderer Bedeutung. Wir konnten zeigen, dass eine systematische Analyse der Flusskurve des Ductus venosus hierbei von zentraler Bedeutung ist. Neben den Standardparametern im Screening auf kongenitale Herzfehler, eine rückwärtig gerichtete a-Welle und der DV PIV, wurde dargelegt, dass die a/S- oder a/D-Ratio, alleinig oder in Kombination mit der S/D-Ratio sehr gute Detektionsraten sowohl im euploiden als auch aneuploiden Screeningkollektiv aufweisen. Damit könnte eine routinemäßige Messung der a/S- oder a/D-Ratio ergänzend zur Richtung der a-Welle und der Messung des DV PIV im Rahmen der Untersuchung des Blutflusses im Ductus venosus im Ersttrimester-Screening zukünftig erhöhte Detektionsraten im Screening auf kongenitale Herzfehler erzielen. Die additive detaillierte Sonographie des Ductus venosus wird voraussichtlich keinen Weg in die routinemäßige Vorsorge-Sonographie beim niedergelassenen Kollegen finden. Gerade aber an pränataldiagnostischen Zentren mit erfahrenen, zertifizierten Ärzten ist eine detaillierte Flusskurven-Analyse des Ductus venosus eine sinnvolle ergänzende Untersuchung im Screening auf kongenitale Herzfehler.

Obige Betrachtungen konkludierend steht in erster Linie ein vernünftiger und risikoadaptierter Einsatz pränataldiagnostischer Möglichkeiten und der Wunsch der werdenden Eltern im Bezug auf eine vorgeburtliche Diagnostik im Vordergrund. Dies voraussetzend ist eine Ersttrimester-Sonographie für Schwangere jeglicher Risikogruppen der erste Zugang zur vorgeburtlichen Diagnostik und kann neben der Analyse etablierter Parameter, wie der fetalen Nackentransparenz, durch eine systematische Untersuchung des Ductus venosus ergänzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass durch einen Einbezug des Ductus venosus sowohl die Detektionsraten für Aneuploidien als auch kongenitale Herzfehler im Kollektiv euploider und aneuploider Feten verbessert werden [49], [50]. Darauf aufbauend kann risikoadaptiert eine weitere pränatale Diagnostik mittels cfDNA oder Amniozentese angeschlossen werden. Dabei ist, unabhängig davon, welche weiteren diagnostischen (nicht-invasive oder invasive) Methoden gewählt werden, ein Abgleich genotypischer Ergebnisse mit dem ultrasonographisch ermittelten Phänotyp unverzichtbar.

Aus diesem Grund ist eine Verbesserung der Detektionsraten im Screening auf kongenitale Herzfehler im Rahmen des Ersttrimester-Screenings von zentraler Bedeutung, was, wie gezeigt werden konnte, durch die systematische Analyse der Flusskurve des Ductus venosus angestrebt und erreicht werden kann.

5 Zusammenfassung

Als intrahepatisch gelegener Teil der Nabelvene führt der Ductus venosus beim Feten sauerstoffreiches Blut als Kurzschlussverbindung zwischen Nabelvene und unterer Hohlvene [35]. Aus den während einer Herzaktion wechselnden Druck- und Volumenverhältnissen ergibt sich ein charakteristisches Flussmuster im Ductus venosus [48]. Dieses Flussmuster wird durch verschiedene Arten der kardialen Dysfunktion (beispielsweise einer veränderten Vor- und Nachlast) und damit durch das Vorliegen eines kongenitalen Herzfehlers beim Feten beeinflusst [119], [120].

Es wurden retrospektiv Feten zwischen der 11+0 und 13+6 SSW untersucht, die an zwei pränataldiagnostischen Zentren, der Universitätsfrauenklinik in Tübingen und in Bonn, zum Ersttrimester-Screening vorstellig wurden. Im Wesentlichen wurden vier Gruppen untersucht: Euploide Feten ohne kongenitalen Herzfehler (Kontrollgruppe), euploide Feten mit kongenitalem Herzfehler, Feten mit Aneuploidie (Trisomie 21, 18, 13, Turner-Syndrom und Triploidie) ohne angeborenen Herzfehler und Feten mit Aneuploidie (Trisomie 21, 18, 13, Turner-Syndrom und Triploidie) und zusätzlichem kongenitalen Herzfehler. Aneuploide Feten wurden getrennt nach Art der Aneuploidie untersucht. Routinemäßig werden in diesem Zeitraum das mütterliche Alter, das Gestationsalter, die fetale Scheitel-Steiß-Länge und die Nackentransparenz gemessen. Ebenso wird eine Duplexsonographie des Ductus venosus durchgeführt. Wir erhoben neben diesen maternalen und fetalen Daten ebenfalls eine systematische Analyse des Flussprofils des Ductus venosus, indem wir die Geschwindigkeit und Richtung der a-Welle untersuchten, den DV PIV und verschiedene Ratios zwischen der a-Welle, der v-Senke, dem S- und D-Peak (v/S , v/D , a/S , a/D und S/D) errechneten. Alle Marker wurden in Multiples of Median-Werte transformiert und statistisch mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob eine detaillierte Betrachtung der verschiedenen Flussparameter (S-Peak, D-Peak, a-Welle und v-Senke) des Ductus venosus und deren Ratios zueinander hilfreich im Screening auf kongenitale Herzfehler im Kollektiv euploider und aneuploider Feten ist.

Die Studienpopulation bestand aus 410 euploiden Feten ohne und 48 mit kongenitalem Herzfehler. 85 und 51 Feten wiesen eine Trisomie 21 ohne und mit angeborenem Herzfehler auf. 5 und 11 bzw. 6 und 20 Feten waren von einer Trisomie 13 bzw. dem Turner-Syndrom ohne und mit kongenitalem Herzfehler betroffen. Bei 6 Feten lag eine Triploidie ohne und bei 10 Feten eine Triploidie mit angeborenem Herzfehler vor. 172 der 702 untersuchten Feten zeigten einen angeborenen Herzfehler, wobei Septumsdefekte (47,1%) gefolgt von Fehlbildungen des linksventrikulären (25,0%) und rechtsventrikulären (20,3%) Ausflusstraktes am häufigsten waren. Das mediane mütterliche Alter lag bei 34,4 Jahren, das mediane Gestationsalter bei 12,9 Wochen und die Scheitel-Steiß-Länge bei 66,9 mm. Mit einer medianen Nackentransparenz von 2,1 mm wies kein Fetus der Kontrollgruppe eine Nackentransparenz über 3,5 mm auf. Bei einer FPR von 3,2% wiesen 54,2% der euploiden Feten mit Herzfehler und 54,5% (Trisomie 13 mit Herzfehler) bis 93,8% (Trisomie 18 mit Herzfehler) der aneuploiden Feten mit Herzfehler eine rückwärtig gerichtete a-Welle auf. Bei einer FPR von 2,7% wiesen 52,1% der euploiden Feten mit Herzfehler und 45,1% (Trisomie 21 mit Herzfehler) bis 75% (Trisomie 18 mit Herzfehler) der aneuploiden Feten mit Herzfehler einen DV PIV über der 97,5. Perzentile auf. Verwendet man für denselben Cut-off-Wert der 97,5. Perzentile die S/D-Ratio werden 22,9% der euploiden und 11,8%-54,5% der aneuploiden Feten mit Herzfehler detektiert. Für die v/S- und v/D-Ratio unter der 2,5. Perzentile ergeben sich Detektionsraten von 20,8% für euploide und 18,2%-45,0% für aneuploide Feten mit kongenitalem Herzfehler. Für dieselbe Schwelle erzielt man mit der a/S- oder der a/D-Ratio bei einer FPR von 2,7% Detektionsraten von 60,4% für euploide und 54,5%-90,6% für aneuploide Feten mit Herzfehler. Kombiniert man die a/S-Ratio im Screening auf kongenitale Herzfehler mit der S/D-Ratio, so können 72,9% der euploiden und 60,0%-100% der aneuploiden Feten unter einer Erhöhung der FPR auf 9,5% detektiert werden.

Die detaillierte Auswertung der Flusskurve des Ductus venosus und die Berechnung der Ratios, insbesondere der a/S- und a/D-Ratio, könnten die Detektionsraten für kongenitale Herzfehler im Vergleich zur alleinigen Messung des DV PIV und der Richtung der a-Welle deutlich verbessern.

6 Literaturverzeichnis

- [1] R. Klink, M. Hansmann, and B. Hünemann, "Die Lokalisation der Plazenta," *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 96, no. 37, pp. 1473–1475, 1971.
- [2] W. Müller-Holve, U. Garbe, H. Kohlmann, and K. Martin, "Ultraschall-Basis-Untersuchung (U.B.U.) in der Schwangerschaft*," *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 41, no. 09, pp. 607–614, Sep. 1981.
- [3] M. Hansmann, "Nachweis und Ausschluß fetaler Entwicklungsstörungen mittels Ultraschallscreening und gezielter Untersuchung - ein Mehrstufenkonzept," *Ultraschall in der Medizin*, vol. 2, no. 04, pp. 206–220, Mar. 1981.
- [4] J. Carrera, G. C. Di Renzo, and European Study Group on Prenatal Diagnosis., *Recommendations and protocols for prenatal diagnosis*. [S.l.]: European Study Group on Prenatal Diagnosis, 1993.
- [5] R. J. M. Snijders, P. Noble, N. Sebire, A. Souka, and K. H. Nicolaides, "UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation," *Lancet*, vol. 352, no. 9125, pp. 343–346, 1998.
- [6] K. H. Nicolaides, G. Azar, D. Byrne, C. Mansur, and K. Marks, "Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.," *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 304, no. 6831, pp. 867–9, 1992.
- [7] K. O. Kagan, B. Eiben, and P. Kozlowski, "Combined first trimester screening and cell-free fetal DNA - 'next generation screening,'" *Ultraschall Med*, vol. 35, no. 3, pp. 229–236, 2014.
- [8] K. O. Kagan, J. Sonek, P. Wagner, and M. Hoopmann, "Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 296, no. 4, pp. 635–643, 2017.
- [9] M. Santorum, D. Wright, A. Syngelaki, N. Karagioti, and K. H. Nicolaides, "Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 49, no. 6, pp. 714–720, 2017.
- [10] C. A. Clarke, "Genetic counselling.," *British medical journal*, vol. 1, no. 5800, pp. 606–9, Mar. 1972.
- [11] R. J. M. Snijders, S. Johnson, N. J. Sebire, P. L. Noble, and K. H. Nicolaides, "First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 7, no. 3, pp. 216–226, 1996.

- [12] K. H. Nicolaides, "The 11-13 +6 weeks scan," Fetal Medicine Foundation, London, pp. 13–25, 2004.
- [13] P. Wagner, J. Sonek, M. Hoopmann, H. Abele, and K. O. Kagan, "First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 48, no. 4, pp. 446–451, 2016.
- [14] N. Karadžov-Orlić et al., "Screening for aneuploidies by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-13+6 gestational weeks," *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, vol. 140, no. 9–10, pp. 606–611, 2012.
- [15] R. Bindra, V. Heath, A. Liao, K. Spencer, and K. H. Nicolaides, "One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: A prospective study of 15 030 pregnancies," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 20, no. 3, pp. 219–225, 2002.
- [16] H. S. Cuckle, A. R. Ellis, and J. Seth, "Provision of screening for Down's syndrome.," *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 311, no. 7003, p. 512, Aug. 1995.
- [17] N. J. Wald, L. George, D. Smith, J. W. Densem, and K. Petterson, "Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 103, no. 5, pp. 407–412, 1996.
- [18] K. Spencer, J. N. Macri, D. A. Aitken, and J. M. Connor, "Free β -hCG as first-trimester marker for fetal trisomy," *The Lancet*, vol. 339, no. 8807, p. 1480, 1992.
- [19] P. Bischof, S. Duberg, and W. Herrmann, "Amniotic fluid and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) throughout pregnancy: comparison with other fetoplacental products," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 89, no. 5, pp. 258–363, 1982.
- [20] L. A. Cole, "Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites," *Clinical Chemistry*, vol. 43, no. 12, pp. 2233–2243, 1997.
- [21] K. Spencer, V. Souter, N. Tul, R. Snijders, and K. H. Nicolaides, "A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.," *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 13, no. 4, pp. 231–237, 1999.
- [22] K. H. Nicolaides, "Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks," *Prenatal Diagnosis*, vol. 31, no. 1, pp. 7–15, 2011.

- [23] J. L. H. Down, "Observations on an Ethnic Classification of Idiots," *Journal of Mental Science*, vol. 13, no. 61, pp. 121–123, Apr. 1867.
- [24] S. Cicero, P. Curcio, A. Papageorghiou, J. Sonek, and K. Nicolaidis, "Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: An observational study," *Lancet*, vol. 358, no. 9294, pp. 1665–1667, 2001.
- [25] K. O. Kagan, S. Cicero, I. Staboulidou, D. Wright, and K. H. Nicolaidis, "Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 3, pp. 259–264, Mar. 2009.
- [26] I. C. Huggon, D. B. DeFigueiredo, and L. D. Allan, "Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation.," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 89, no. 9, pp. 1071–1073, 2003.
- [27] K. O. Kagan, C. Valencia, P. Livanos, D. Wright, and K. H. Nicolaidis, "Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 1, pp. 18–22, 2009.
- [28] T. Kiserud, S. H. Eik-Nes, H. G. K. Blaas, and L. R. Hellevik, "Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus veriosus," *The Lancet*, vol. 338, no. 8780, pp. 1412–1414, 1991.
- [29] N. Maiz, C. Valencia, K. O. Kagan, D. Wright, and K. H. Nicolaidis, "Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 5, pp. 512–517, 2009.
- [30] N. Maiz, D. Wright, A. F. A. Ferreira, A. Syngelaki, and K. H. Nicolaidis, "A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation," *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 31, no. 4, pp. 221–229, 2012.
- [31] C. Togrul, G. M. Ozaksit, K. D. Seckin, E. Baser, M. F. Karsli, and T. Gungor, "Is there a role for fetal ductus venosus and hepatic artery Doppler in screening for fetal aneuploidy in the first trimester?," *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, vol. 28, no. 14, pp. 1716–1719, Sep. 2015.
- [32] Vesalius, Andreas, *Andrae Vesalii Anatomicarum Gabrielis Falloppii observationum examen. Venetiis [Venice]: Apud Franciscum de Franciscis, Senensem, 1564.*
- [33] T. W. Huisman and J. W. Wladimiroff, "The ductus venosus," *Fetal and Maternal Medicine Review*, vol. 5, no. 1, pp. 45–55, 1993.

- [34] K. J. Franklin, "Ductus venosus [Arantii] and Ductus arteriosus [Botalli]," *Bulletin of the History of Medicine*, vol. 9. The Johns Hopkins University Press, pp. 580–584, 1941.
- [35] J. Lind, "Eleventh Edgar Mannheimer Lecture. Human fetal and neonatal circulation. Some structural and functional aspects," *Eur J Cardiol*, vol. 5, no. 3, pp. 265–281, 1977.
- [36] T. Kiserud, S. Rasmussen, and S. Skulstad, "Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 182, no. 1 I, pp. 147–153, 2000.
- [37] M. Bellotti, G. Pennati, C. De Gasperi, F. C. Battaglia, and E. Ferrazzi, "Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy.," *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 279, no. 3, pp. 1256–1263, 2000.
- [38] T. Kiserud, "The ductus venosus," *Seminars in Perinatology*, vol. 25, no. 1. pp. 11–20, 2001.
- [39] T. Kiserud, S. H. Eik-Nes, H. G. K. Blaas, and L. R. Hellevik, "Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 2, no. 6, pp. 389–396, 1992.
- [40] F. Bahlmann, S. Wellek, I. Reinhardt, E. Merz, E. Steiner, and C. Welter, "Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices," *Prenatal Diagnosis*, vol. 20, no. 8, pp. 623–634, 2000.
- [41] T. W. Huisman, P. A. Stewart, and J. W. Wladimiroff, "Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus-a Doppler study.," *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 18, no. 1, pp. 33–7, 1992.
- [42] A. M. Rudolph, "Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb," *Circulation Research*, vol. 57, no. 6. pp. 811–821, 1985.
- [43] T. Kiserud and G. Acharya, "The fetal circulation," *Prenatal Diagnosis*, vol. 24, no. 13. pp. 1049–1059, 2004.
- [44] A. Matias, C. Gomes, N. Flack, N. Montenegro, and K. H. Nicolaidis, "Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: The role of ductus venosus blood flow," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 12, no. 6, pp. 380–384, 1998.
- [45] K. Salvesen et al., "ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13 +6-week fetal ultrasound examination.," *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 37, no. 6, p. 628, 2011.

- [46] A. Bhide et al., "ISUOG practice guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 41, no. 2, pp. 233–239, 2013.
- [47] N. Maiz, K. O. Kagan, Z. Milovanovic, E. Celik, and K. H. Nicolaides, "Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 31, no. 5, pp. 503–506, 2008.
- [48] A. A. Baschat and C. R. Harman, "Venous Doppler in the assessment of fetal cardiovascular status," *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 18, no. 2, pp. 156–163, 2006.
- [49] P. Wagner et al., "First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21.," *Prenatal diagnosis*, vol. 38, no. 8, pp. 561–566, Apr. 2018.
- [50] P. Wagner et al., "First trimester ductus venosus velocity ratio as a marker for major cardiac defects," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 53, no. 5, pp. 663–668, 2019.
- [51] T. Kiserud, "Hemodynamics of the ductus venosus," *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 84, no. 2, pp. 139–147, 1999.
- [52] D. Oepkes, F. P. Vandebussche, F. van Bel, and H. H. Kanhai, "Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 82, no. 2, pp. 237–241, 1993.
- [53] K. Hecher, S. Campbell, R. Snijders, and K. H. Nicolaides, "Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 4, no. 5, pp. 381–390, 1994.
- [54] A. A. Baschat, O. M. Turan, and S. Turan, "Ductus venosus blood-flow patterns: More than meets the eye?," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 39, no. 5, pp. 598–599, 2012.
- [55] Y. M. D. Lo, J. S. Wainscoat, M. D. G. Gillmer, P. Patel, M. Sampietro, and K. A. Fleming, "Prenatal Sex Determination By DNA Amplification From Maternal Peripheral Blood," *The Lancet*, vol. 334, no. 8676, pp. 1363–1365, 1989.
- [56] Y. M. D. Lo et al., "Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum," *The Lancet*, vol. 350, no. 9076, pp. 485–487, 1997.
- [57] Y. M. D. Lo et al., "Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 62, no. 4, pp. 768–775, 1998.

- [58] Y. M. D. Lo, J. Zhang, T. N. Leung, T. K. Lau, A. M. Chang, and N. M. Hjelm, "Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma," *American journal of human genetics*, vol. 64, no. 1, pp. 218–24, 1999.
- [59] F. R. Grati and K. O. Kagan, "Rate of no result in cell-free DNA testing and its influence on test performance metrics," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 50, no. 1, pp. 134–137, 2017.
- [60] E. Wang, A. Batey, C. Struble, T. Musci, K. Song, and A. Oliphant, "Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma," *Prenatal Diagnosis*, vol. 33, no. 7, pp. 662–666, 2013.
- [61] M. M. Gil, V. Accurti, B. Santacruz, M. N. Plana, and K. H. Nicolaides, "Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 50, no. 3, pp. 302–314, 2017.
- [62] P. Wagner, M. Hoopmann, and K. O. Kagan, "Das Ersttrimester-Screening Ein Auslaufmodell in der Ära der zellfreien DNA?," *Der Gynäkologe*, vol. 51, no. 1, pp. 12–18, Jan. 2018.
- [63] K. O. Kagan, M. Schmid, M. Hoopmann, P. Wagner, and H. Abele, "Screening Performance and Costs of Different Strategies in Prenatal Screening for Trisomy 21," *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 75, no. 03, pp. 244–250, Apr. 2015.
- [64] K. H. Nicolaides, K. Spencer, K. Avgidou, S. Faiola, and O. Falcon, "Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening.," *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 25, no. 3, pp. 221–6, Mar. 2005.
- [65] A. Syngelaki, T. Chelemen, T. Dagklis, L. Allan, and K. H. Nicolaides, "Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks," *Prenatal Diagnosis*, vol. 31, no. 1, pp. 90–102, 2011.
- [66] A. Syngelaki, A. Hammami, S. Bower, V. Zidere, R. Akolekar, and K. H. Nicolaides, "Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 54, no. 4, pp. 468–476, 2019.
- [67] A. C. Rossi and F. Prefumo, "Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: A systematic review," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 122, no. 6, pp. 1160–1167, 2013.
- [68] H. Dolk, M. Loane, and E. Garne, "Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005," *Circulation*, vol. 123, no. 8, pp. 841–849, 2011.

- [69] D. Van Der Linde et al., "Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 21, pp. 2241–2247, 2011.
- [70] A. Lindinger, G. Schwedler, and H. W. Hense, "Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN study (July 2006 to June 2007)," *Klinische Padiatrie*, vol. 222, no. 5, pp. 321–326, 2010.
- [71] J. Hyett, M. Perdu, G. Sharland, R. Snijders, and K. H. Nicolaides, "Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study.," *British Medical Journal*, vol. 318, no. 7176, pp. 81–85, 1999.
- [72] A. P. Souka, C. S. Von Kaisenberg, J. A. Hyett, J. D. Sonek, and K. H. Nicolaides, "Increased nuchal translucency with normal karyotype," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 4, pp. 1005–1021, 2005.
- [73] G. Makrydimas et al., "Nuchal translucency and fetal cardiac defects: A pooled analysis of major fetal echocardiography centers," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 192, no. 1, pp. 89–95, 2005.
- [74] A. Sotiriadis, S. Papatheodorou, M. Eleftheriades, and G. Makrydimas, "Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: A meta-analysis," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 42, no. 4, pp. 383–389, 2013.
- [75] S.-A. B. Clur et al., "Structural heart defects associated with an increased nuchal translucency: 9 Years experience in a referral centre," *Prenatal Diagnosis*, vol. 28, no. 4, pp. 347–354, 2008.
- [76] C. Scala et al., "Fetal Tricuspid Regurgitation in the First Trimester as a Screening Marker for Congenital Heart Defects: Systematic Review and Meta-Analysis," *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 42, no. 1, pp. 1–8, 2017.
- [77] N. Persico, J. Moratalla, C. M. Lombardi, V. Zidere, L. Allan, and K. H. Nicolaides, "Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 37, no. 3, pp. 296–301, 2011.
- [78] G. R. DeVore and J. Horenstein, "Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 3, no. 5, pp. 338–342, 1993.
- [79] C. Berg, C. Kremer, A. Geipel, T. Kohl, U. Germer, and U. Gembruch, "Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 28, no. 2, pp. 137–142, 2006.

- [80] J. M. Martínez et al., "Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: A marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 35, no. 3, pp. 267–272, 2010.
- [81] Y. M. de Mooij et al., "Abnormal ductus venosus flow in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: relationship with the type of cardiac defect?," *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, vol. 29, no. 7, pp. 1051–1058, Jul. 2010.
- [82] E. Timmerman, S. a Clur, E. Pajkrť, and C. M. Bilardo, "First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects.," *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 36, no. 6, pp. 668–675, 2010.
- [83] S. I. Papatheodorou, E. Evangelou, G. Makrydimas, and J. P. A. Ioannidis, "First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis.," *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, vol. 118, no. 12, pp. 1438–1445, Nov. 2011.
- [84] A. . Borrell et al., "First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 42, no. 1, pp. 51–57, 2013.
- [85] M. Grande et al., "Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: A systematic review and meta-analysis," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 46, no. 6, pp. 650–658, 2015.
- [86] D. Socolov et al., "Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype - diagnosis and management," *Medicine (United States)*, vol. 96, no. 29, 2017.
- [87] G. E. Palomaki and J. E. Haddow, "Maternal serum alpha-fetoprotein, age, and Down syndrome risk.," *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 156, no. 2, pp. 460–3, Feb. 1987.
- [88] A. D. Carothers, C. A. Hecht, and E. B. Hook, "International variation in reported livebirth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age," *Journal of Medical Genetics*, vol. 36, no. 5, pp. 386–393, 1999.
- [89] M. Loane et al., "Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening," *European Journal of Human Genetics*, vol. 21, no. 1, pp. 27–33, 2013.

- [90] A. Mégarbané et al., "The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome," *Genetics in Medicine*, vol. 11, no. 9, pp. 611–616, 2009.
- [91] S. Root and J. C. Carey, "Survival in trisomy 18," *American Journal of Medical Genetics*, vol. 49, no. 2, pp. 170–174, Jan. 1994.
- [92] K. S. Crider, R. S. Olney, and J. D. Cragan, "Trisomies 13 and 18: Population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003," *American Journal of Medical Genetics, Part A*, vol. 146, no. 7, pp. 820–826, 2008.
- [93] K. L. Jones and D. W. Smith, *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Elsevier Saunders, 2006.
- [94] H. Goldstein and K. G. Nielsen, "Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18 Data from a 10-year period in Denmark," *Clinical Genetics*, vol. 34, no. 6, pp. 366–372, 1988.
- [95] P. Saenger, "Turner's Syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 23, pp. 1749–1754, 1996.
- [96] Y. Zalel, I. Shapiro, A. Weissmann-Brenner, M. Berkenstadt, Z. Leibovitz, and M. Bronshtein, "Prenatal sonographic features of triploidy at 12–16 weeks," *Prenatal Diagnosis*, vol. 36, no. 7, pp. 650–655, 2016.
- [97] S. B. Freeman et al., "Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome.," *American journal of medical genetics*, vol. 80, no. 3, pp. 213–217, 1998.
- [98] K. A. Kosiv, J. M. Gossett, S. Bai, and R. T. Collins, "Congenital Heart Surgery on In-Hospital Mortality in Trisomy 13 and 18," *Pediatrics*, vol. 140, no. 5, p. e20170772, Nov. 2017.
- [99] C. A. Bondy, "Heart disease in Turner syndrome.," *Minerva endocrinologica*, vol. 32, no. 4, pp. 245–261, Dec. 2007.
- [100] R. J. Hartman et al., "The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: A population-based study," *Pediatric Cardiology*, vol. 32, no. 8, pp. 1147–1157, 2011.
- [101] "<https://www.kompetenznetz-ahf.de/wir/register/>," (Zugriff am 11.05.2020).
- [102] G. Schwedler et al., "Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: A study of the competence network for congenital heart defects," *Clinical Research in Cardiology*, vol. 100, no. 12, pp. 1111–1117, 2011.
- [103] P. Gill and J. W. Van Hook MD, *Twin Births*. 2018.

- [104] S. Bundesamt, "<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburten-mutteralter.html>," (Zugriff am 11.05.2020).
- [105] E. B. Hook, "Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 58, no. 3, pp. 282–5, 1981.
- [106] Statistisches Bundesamt (Destatis), "Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung," 2018.
- [107] L. Cheikh Ismail et al., "Gestational weight gain standards based on women enrolled in the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: a prospective longitudinal cohort study.," *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 352, p. i555, 2016.
- [108] R. Napolitano et al., "Pregnancy dating by fetal crown-rump length: A systematic review of charts," *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 121, no. 5, pp. 556–565, 2014.
- [109] H. P. Robinson and J. E. E. Fleming, "A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements," *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 82, no. 9, pp. 702–710, 1975.
- [110] R. J. M. Snijders, C. Sherrord, C. M. Gosden, and K. H. Nicolaides, "Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 168, no. 2, pp. 547–555, 1993.
- [111] S. Yagel, E. Y. Anteby, L. Rosen, E. Yaffe, R. Rabinowitz, and O. Tadmor, "Assessment of first-trimester nuchal translucency by daily reference intervals," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 11, no. 4, pp. 262–265, 1998.
- [112] T. Chelemen, A. Syngelaki, N. Maiz, L. Allan, and K. H. Nicolaides, "Contribution of ductus venosus doppler in first-trimester screening for major cardiac defects," *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 29, no. 2, pp. 127–134, 2011.
- [113] A. Borrell et al., "First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers," *Prenatal Diagnosis*, vol. 25, no. 10, pp. 901–905, Oct. 2005.
- [114] P. Wagner, J. Sonek, J. Klein, M. Hoopmann, H. Abele, and K. O. Kagan, "First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment," *Prenatal Diagnosis*, vol. 37, no. 7, pp. 680–685, Jul. 2017.
- [115] L. Sanapo, O. M. Turan, S. Turan, J. Ton, M. Atlas, and A. A. Baschat, "Correlation analysis of ductus venosus velocity indices and fetal cardiac function," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 43, no. 5, pp. 515–519, 2014.

- [116] S. Pereira, R. Ganapathy, A. Syngelaki, N. Maiz, and K. H. Nicolaides, "Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 117, no. 6, pp. 1384–1391, 2011.
- [117] R. Favre et al., "The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 21, no. 3, pp. 239–243, 2003.
- [118] F. Bardi et al., "Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening?," *Prenatal Diagnosis*, vol. 40, no. 2, pp. 197–205, 2020.
- [119] A. A. Baschat, "Examination of the fetal cardiovascular system," *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 16, no. 1, pp. 2–12, 2011.
- [120] O. M. Turan, S. Turan, L. Sanapo, J. I. Rosenbloom, and A. A. Baschat, "Semiquantitative classification of ductus venosus blood flow patterns," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 43, no. 5, pp. 508–514, 2014.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen am Institut für pränatale Diagnostik und Medizin unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan und Herrn PD Dr. Phillip Wagner.

Die Daten sowie sonographischen Bilder zu den 702 Ersttrimester-Screening-Untersuchungen wurden durch die Universitätsfrauenklinik Tübingen sowie Bonn zur Verfügung gestellt. Die Datendurchsicht, die Datenextraktion und -analyse sowie die ergänzenden Messungen an den in der digitalen Datenbank Viewpoint vorliegenden sonographischen Bildern wurden nach Einarbeitung durch Herrn PD Dr. Phillip Wagner von mir in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Phillip Wagner durchgeführt. Die statistische Auswertung zur Dissertation erfolgte nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan und Herrn PD Dr. Phillip Wagner eigenständig durch mich und in Rücksprache und Abgleich der Ergebnisse mit Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan.

Bestandteile des vorliegenden Manuskripts wurden unter dem Titel „First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21“ im April 2018 im Journal *Prenatal Diagnosis* und unter dem Titel „First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects“ im Mai 2019 im Journal *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* veröffentlicht. Mein Beitrag zu den beiden Veröffentlichungen bestand insbesondere in der Datendurchsicht, der Datenextraktion und der systematischen Datenaufbereitung.

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

Tübingen, den 29.08.2022

Katrin Eberle (Promovendin)

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Wagner P, Sonek J, Eberle K, Abele H, Hoopmann M, Prodan N, Kagan KO.
First trimester screening for major cardiac defects based on the ductus venosus flow in fetuses with trisomy 21.

Prenat Diagn. 2018 Apr 16.; 38(8): 561-566. doi: 10.1002/pd.5268.

[49]

Wagner P, Eberle K, Sonek J, Berg C, Gembruch U, Hoopmann M, Prodan N, Kagan KO.

First-trimester ductus venosus velocity ratio as a marker of major cardiac defects.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 May; 53(5): 663-668. doi: 10.1002/uog.20099.

[50]

9 Danksagung

Zum Gelingen dieser Dissertation haben viele Menschen beigetragen, denen ich an dieser Stelle von ganzem Herzen meinen Dank aussprechen möchte. Mein Dank gilt auch all denjenigen, die hier nicht namentlich erwähnt sind.

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. med. h. c. mult. Diethelm Wallwiener und Frau Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker für die Möglichkeit und großartige Chance meiner Promotion hier an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen danken.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karl Oliver Kagan für die engagierte Betreuung und Unterstützung bedanken. Herr Kagan stand mir nicht nur als Doktorvater, sondern auch als Studienpate stets mit gutem Rat und Tat zur Seite. Fragen und Probleme konnten offen kommuniziert und in einem persönlichen Gespräch und respektvollen Miteinander gelöst werden. Seiner Begeisterung für die pränatale Diagnostik und Medizin verdanke ich die Motivation für diese Dissertation.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Herrn Priv. Doz. Dr. med. Philipp Wagner, der mir besonders zu Beginn meiner Dissertation sowie bei der Datenerhebung und -auswertung geduldig zur Seite stand und für alle meine Anliegen stets ein offenes Ohr hatte. Mit seiner freundlichen Art und Bemühen hat er meine Begeisterung nicht nur für die Pränataldiagnostik geweckt.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten Team der Pränataldiagnostik der Universitätsfrauenklinik in Tübingen, insbesondere bei den im Rahmen des Ersttrimester-Screenings engagierten und DEGUM-zertifizierten Ultraschallern, für die zur Verfügung gestellten Bilder bedanken.

Schließlich möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und beiden Brüdern, sowie meinem Freund Simon Kloock danken, die mich nicht nur im Rahmen der Dissertation, sondern in allen Bereichen meines Lebens unterstützen. Ich danke Euch für das liebevolle Wort, die offenen Arme und aufmunternden Worte, die mich als junge Frau sehr prägen.