Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität

eingereicht von apl.Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Zirn

# Pränataldiagnostik zur Detektion chromosomaler Aberrationen: Wandel in der Anwendung invasiver und nicht-invasiver Methoden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Veronika Bach

aus

Neuwied

Göttingen 2021

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |

## Betreuungsausschuss

| | |
|---|---|
| Betreuer/in: | apl.Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Zirn |
| Betreuer/in: | PD Dr. med. G. J. Bauerschmitz |

## Prüfungskommission

| | |
|---|---|
| Referent/in: | apl.Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Zirn |
| Ko-Referent/in: | PD Dr. med G. J. Bauerschmitz |
| Drittreferent/in: | Prof. Dr. med. M. Schön |

| | |
|---|---|
| Datum der mündlichen Prüfung: | 18.05.2022 |

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Pränataldiagnostik zur Detektion chromosomaler Aberrationen: Wandel in der Anwendung invasiver und nicht-invasiver Methoden" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 25.10.2021 ……

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis** ..... **IV**

**Tabellenverzeichnis** ..... **V**

**Abkürzungsverzeichnis** ..... **VII**

**1 Einleitung** ..... **1**

1.1 Chromosomenaberrationen ..... 1

1.1.1 Einteilung und Entstehung ..... 1

1.1.2 Numerische Chromosomenaberrationen ..... 1

1.1.3 Strukturelle Chromosomenaberrationen ..... 2

1.1.4 Häufige numerische Chromosomenanomalien ..... 2

1.1.4.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom) ..... 2

1.1.4.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) ..... 5

1.1.4.3 Trisomie 13 (Pätau-Syndrom) ..... 7

1.1.4.4 Turner-Syndrom (Monosomie X) ..... 9

1.1.4.5 Triploidie ..... 10

1.2 Pränataldiagnostik ..... 12

1.2.1 Nicht-invasive Untersuchungsverfahren ..... 12

1.2.1.1 Pränataler Ultraschall ..... 12

1.2.1.2 Biochemisches Screening ..... 26

1.2.1.3 Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT) ..... 27

1.2.2 Invasive Diagnostik ..... 27

1.2.2.1 Untersuchungstechniken ..... 28

1.2.2.2 Chorionzottenbiopsie ..... 28

1.2.2.3 Amniozentese ..... 29

1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit ..... 30

**2 Material und Methoden** ..... **31**

2.1 Datensatz ..... 31

2.2 Auswertestrategien ..... 31

2.2.1 Chromosomenstörungen ..... 31

2.2.2 Ultraschallauffälligkeiten ..... 32

2.2.3 Veränderungen in der Pränataldiagnostik ..... 33

**3 Ergebnisse** ..... **34**

3.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ..... 34

3.1.1 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ..... 34

3.1.2 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ..... 34

3.1.3 Indikation für die invasive Diagnostik ..... 35

3.2 Aneuploidierate und nachgewiesene Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ..... 36

3.2.1 Chorionzottenbiopsie ..... 36

3.2.1.1 Detektierte Chromosomenstörungen ..... 36

3.2.1.2 Aneuploidierate abhängig vom maternalen Alter ..... 37

3.2.1.3 Aneuploidierate abhängig von der Indikation ..... 40

3.2.2 Amniozentese ..... 40

3.2.2.1 Detektierte Chromosomenstörungen ... 40
3.2.2.2 Aneuploidierate abhängig vom maternalen Alter ... 41
3.2.2.3 Aneuploidierate abhängig von der Indikation ... 45
3.2.3 Vergleich der Detektionsrate der häufigen Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ... 45
3.3 Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ... 46
3.4 Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ... 47
3.4.1 Monosomie X ... 51
3.4.2 Trisomie 13 ... 51
3.4.3 Trisomie 18 ... 53
3.4.4 Trisomie 21 ... 54
3.4.5 Triploidie ... 55
3.5 Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker und strukturellen Fehlbildungen sowie zu detektierende Aneuploidien ... 56
3.5.1 Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate ... 62
3.5.2 Charakteristische Ultraschallauffälligkeiten spezifischer Chromosomenstörungen ... 62
3.6 Pränataldiagnostik im zeitlichen Verlauf ... 63
3.6.1 Aneuploidierate im zeitlichen Verlauf ... 66
3.6.2 Indikationen für die invasive Diagnostik im zeitlichen Verlauf ... 66
3.6.3 Altersverteilung im zeitlichen Verlauf ... 68
**4 Diskussion ... 72**
4.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung ... 72
4.1.1 Alter der Patienten und Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ... 72
4.1.2 Indikationen für die invasive Diagnostik ... 73
4.2 Aneuploidierate und nachgewiesene Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ... 75
4.2.1 Chorionzottenbiopsie ... 75
4.2.2 Amniozentese ... 76
4.2.3 Vergleich der Detektionsrate der häufigen Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ... 79
4.3 Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose abhängig vom Untersuchungszeitpunkt ... 79
4.4 Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik ... 81
4.4.1 Monosomie X ... 81
4.4.2 Trisomie 13 ... 86
4.4.3 Trisomie 18 ... 92
4.4.4 Trisomie 21 ... 101
4.4.5 Triploidie ... 106
4.5 Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker und strukturellen Fehlbildungen sowie zu detektierende Aneuploidien ... 115
4.5.1 Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate ... 115

4.5.2 Charakteristische Ultraschallauffälligkeiten spezifischer Chromosomenstörungen ..... 121
4.6 Pränataldiagnostik im zeitlichen Verlauf ..... 127
4.6.1 Anzahl der invasiven Diagnostik im zeitlichen Verlauf ..... 127
4.6.2 Aneuploidierate im zeitlichen Verlauf ..... 128
4.6.3 Indikationen für die invasive Diagnostik im zeitlichen Verlauf ..... 128
4.7 Ausblick ..... 129
**5 Zusammenfassung ..... 132**
**6 Literaturverzeichnis ..... 134**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung ..... 34

Abbildung 2: Gestationsalter zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik. ..... 34

Abbildung 3: Indikation für die invasive Diagnostik..... 35

Abbildung 4: Aneuploidierate sowie detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS abhängig vom maternalen Alter..... 37

Abbildung 5: Alterseffekt der Trisomie 13, Trisomie 18 und Trisomie 21 zum Zeitpunkt der CVS..... 39

Abbildung 6: Inverser Alterseffekt der Monosomie X, der Triploidie und der strukturellen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS..... 39

Abbildung 7: Aneuploidierate sowie detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC abhängig vom maternalen Alter..... 43

Abbildung 8: Alterseffekt der Trisomie 13, Trisomie 18 und Trisomie 21 zum Zeitpunkt der AC..... 43

Abbildung 9: Alterseffekt des Triple-X-Syndroms, des Klinefelter-Syndroms und der weiteren Geschlechtschromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC..... 44

Abbildung 10: Inverser Alterseffekt der Monosomie X, der Triploidie und der strukturellen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC..... 44

Abbildung 11: Anteil der Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 und Triploidie zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil I ..... 45

Abbildung 12: Anteil der Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 und Triploidie zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil II..... 46

Abbildung 13: Mosaikverteilung der Monosomie X ..... 46

Abbildung 14: Aneuploidierate der invasiven Untersuchungen im zeitlichen Verlauf ..... 66

Abbildung 15: Isolierte Altersindikation im zeitlichen Verlauf..... 67

Abbildung 16: Indikation isolierte psychische Belastungssituation im zeitlichen Verlauf..... 67

Abbildung 17: Häufige Indikationen zur invasiven Diagnostik im zeitlichen Verlauf..... 68

Abbildung 18: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der CVS im zeitlichen Verlauf ..... 71

Abbildung 19: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der AC im zeitlichen Verlauf ..... 71

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sonographisches Muster der häufigen Chromosomenanomalien.....13

Tabelle 2: Detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS.....37

Tabelle 3: Übersicht der Aneuploidien zum Zeitpunkt der CVS abhängig vom maternalen Alter.....38

Tabelle 4: Detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC.....41

Tabelle 5: Übersicht der Aneuploidien zum Zeitpunkt der AC abhängig vom maternalen Alter.....42

Tabelle 6: Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC.....47

Tabelle 7: Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC.....48

Tabelle 8: Detaillierte sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil I.....49

Tabelle 9: Detaillierte sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil II.....50

Tabelle 10: Prävalenz sowie Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil I.....57

Tabelle 11: Prävalenz sowie Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil II.....58

Tabelle 12: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil I.....59

Tabelle 13: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil II.....60

Tabelle 14: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil III.....61

Tabelle 15: Übersicht über den zeitlichen Verlauf der CVS (Anzahl, Aneuploidierate, Indikationen).....64

Tabelle 16: Übersicht über den zeitlichen Verlauf der AC (Anzahl, Aneuploidierate, Indikationen).....65

Tabelle 17: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der CVS im zeitlichen Verlauf.....69

Tabelle 18: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der AC im zeitlichen Verlauf.....70

Tabelle 19: Überblick über die Verteilung der detektierten Aneuploidien in AC-Studien. ..... 77

Tabelle 20: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Monosomie X im ersten Trimenon. ..... 81

Tabelle 21: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Monosomie X im zweiten und dritten Trimenon. ..... 82

Tabelle 22: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im ersten Trimenon. ..... 86

Tabelle 23: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I. ..... 87

Tabelle 24: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II. ..... 88

Tabelle 25: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im ersten Trimenon. ..... 92

Tabelle 26: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I. ..... 93

Tabelle 27: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II. ..... 94

Tabelle 28: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I. ..... 101

Tabelle 29: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II. ..... 102

Tabelle 30: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im ersten Trimenon – Teil I. ..... 106

Tabelle 31: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im ersten Trimenon – Teil II. ..... 107

Tabelle 32: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil I. ..... 107

Tabelle 33: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil II. ..... 108

Tabelle 34: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil III. ..... 109

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AC | Amniozentese |
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| Array-CGH | *array-based comparative genomic hybridization* |
| ARSA | aberrante rechte Arteria subclavia |
| ASD | Atriumseseptumdefektptumdefekt |
| AVSD/Kanal | atrioventrikulärer Septumdefekt/atrioventrikulärer Kanal |
| β-hCG | β-humanes Choriongonadotropin |
| CNV | *copy number variant* |
| CVS | Chorionzottenbiopsie |
| dn | *de novo* |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DORV | *double-outlet right ventricle* |
| EIF | echogener intrakardialer Fokus |
| ETT | Ersttrimestertest |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| HPE | Holoprosenzephalie |
| IUFT | intrauteriner Fruchttod |
| IUGR | intrauterine Wachstumsretardierung |
| IQ | Intelligenzquotient |
| LKG | Lippen-Kiefer-Gaumenspalte |
| LR | *likelihood ratio* |
| NGS | *next generation sequencing* |
| NIPT | nicht-invasiver Pränataltest |
| NT | Nackentransparenz |
| PAPP-A | schwangerschaftsassoziiertes Plasmaprotein A |
| PCR | Polymerasekettenreaktion |
| PDA | persistierender Ductus arteriosus |
| SPM | Schläge pro Minute |
| SSL | Scheitel-Steiß-Länge |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| SUA | singuläre Umbilikalarterie |
| TGA | Transposition der großen Arterien |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| WES | *whole exom sequencing* |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

# 1 Einleitung

Unter den Begriff Pränataldiagnostik fallen alle vorgeburtlichen Untersuchungen genetisch bedingter Erkrankungen oder deren Dispositionen. Bei etwa 4% aller Neugeborenen liegen erblich bedingte Erkrankungen vor, die prinzipiell in drei Gruppen einzuteilen sind: Chromosomenaberrationen, monogen bedingte Erkrankungen, die jeweils auf eine einzelne mutierte Erbanlage zurückzuführen sind, sowie polygen-multifaktorielle Krankheiten, die jeweils durch mehrere Erbanlagen und exogene Faktoren bedingt sind.

## 1.1 Chromosomenaberrationen

### 1.1.1 Einteilung und Entstehung

Bei geschätzt 20% der befruchteten Eizellen liegt ein falscher Chromosomensatz vor, somit stellen die Chromosomenaberrationen die häufigste Ursache für Fehl- oder Totgeburten in der Schwangerschaft dar. Ein gewisser Prozentsatz dieser Fehlverteilungen ist mit dem Überleben vereinbar und ist ursächlich für einen Großteil genetisch bedingter angeborener Fehlbildungen sowie geistiger Behinderungen. Chromosomenaberrationen werden unterteilt in numerische sowie strukturelle Chromosomenstörungen.

### 1.1.2 Numerische Chromosomenaberrationen

Bei einer numerischen Chromosomenstörung, auch Aneuploidie genannt, liegen in der Zelle nicht wie normal 23 Chromosomenpaare (diploider Chromosomensatz), entsprechend einem Karyotyp von 46,XX bzw. 46,XY, sondern eine abweichende Anzahl der Chromosomen vor. Findet sich ein überzähliges Chromosom, spricht man von einer Trisomie, bei einem fehlenden Chromosom von einer Monosomie. Das Vorliegen eines dreifachen Chromosomensatzes (z. B. 69,XXX) wird als Triploidie bezeichnet, ein vierfacher Chromsomensatz (z. B. 92,XXXX) als Tetraploidie.

Die häufigste Ursache für numerische Chromosomenaberrationen ist das Nichtauseinanderweichen (*non-disjunction*) zweier homologer Chromosomen in der Anaphase der meiotischen Zellteilung (Meiose I oder II-Fehler). Die meisten Fehlverteilungen (vor allem der Trisomien) entstehen bei der weiblichen Keimzellbildung in der Meiose I.

Kommt es nach der Befruchtung (postzygotische mitotische Teilung) zur *non-disjunction* eines Chromosomenpaares, entsteht ein sogenanntes Mosaik. Abhängig vom Zeitpunkt der Fehlverteilung findet sich neben den Zellen mit euploidem Chromosomensatz ein gewisser Prozentsatz aneuploider Zellen. Je nach Schweregrad des Mosaiks kann das klinische Erscheinungsbild variieren, es kann allerdings keine sichere prognostische Einschätzung erfolgen (Hassold and Hunt 2001; Hassold et al. 2007).

Grundsätzliche Risikofaktoren für eine Aneuploidie sind zunehmendes maternales Alter, eine fehlerhafte Rekombination sowie das vorausgegangene Auftreten einer Trisomie. Zusätzlich besteht ein individuelles Risiko für einzelne Chromosomen, z. B. wird als Ursache für eine Trisomie 16 nahezu immer ein mütterlicher Meiose I-Fehler identifiziert, wohingegen bei der Trisomie 18 häufiger ein

mütterlicher Meiose II-Fehler zugrunde liegt. Das Klinefelter-Syndrom ist zudem die einzige Chromosomenstörung bei der die Fehlverteilung zu gleichen Teilen väterlichen und mütterlichen Ursprungs ist (Hassold and Hunt 2001; Hassold et al. 2007).

### 1.1.3 Strukturelle Chromosomenaberrationen

Unter dem Begriff strukturelle Aberrationen versteht man Umbauten innerhalb eines Chromosoms (intrachromosomal) oder zwischen verschiedenen Chromosomen (interchromosomal). Solche Veränderungen können entweder zufällig neu entstehen (*de novo* (dn)) oder werden von einem Elternteil vererbt. Strukturelle Aberrationen sind Folge von Chromosomenbrüchen, die sich während der meiotischen Zellteilung ereignen können. Gehen bei dieser Umstrukturierung Chromosomenabschnitte verloren oder es kommt zu einem Zugewinn an Chromosomenmaterial, spricht man von einem unbalancierten Chromosomensatz, bleiben alle Informationen erhalten von einem balancierten Chromosomensatz. Die häufigsten Strukturveränderungen sind Translokationen, Markerchromosomen, Inversionen, Deletionen, Duplikationen, Ringchromosomen, Insertionen sowie Isochromosomen (Morin et al. 2017).

Bis auf *dn* entstandene Markerchromosomen wird ein erhöhtes maternales Alter bei den strukturellen Chromosomenstörungen nicht als Risikofaktor angesehen. Bei den balancierten Chromosomenstörungen wird sogar davon ausgegangen, dass sie prozentual gesehen häufiger bei jungen Patienten auftreten, was einem inversen Alterseffekt entspricht. Eine mögliche Erklärung hierfür ergibt sich aus dem hohen Prozentsatz familiärer Fälle (nur ca. 14% der balancierten Chromosomenstörungen sind *dn*) sowie der Hypothese, dass das Abortrisiko einer aneuploiden Konzeption mit erhöhtem mütterlichen Alter ansteigt (Jacobs et al. 1992; Ferguson-Smith and Yates 1984; Kratzer et al. 1992).

### 1.1.4 Häufige numerische Chromosomenanomalien

#### 1.1.4.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

##### 1.1.4.1.1 Epidemiologie

Die Trisomie 21 ist die häufigste numerische Chromosomenstörung mit einer Inzidenz von 1 auf 700 Neugeborenen. Die Inzidenz für eine Trisomie 21 unterscheidet sich abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung. Dies beruht auf dem hohen Abortrisiko von ca. 75% (Abortrisiko in der 11. Schwangerschaftswoche (SSW) (Zeitpunkt der Chorionzottenbiopsie (CVS)) von ca. 43%, Abortrisiko in der 16. SSW (Zeitpunkt der Amniozentese (AC)) von ca. 23%) (Morris et al. 2002). Für die Subgruppe, die nach der 18. SSW diagnostiziert werden, wird zusätzlich angenommen, dass ein erhöhtes mütterliches Alter ebenfalls einen Risikofaktor für das Eintreten einer Fehl- bzw. Totgeburt darstellt (Hook et al. 1995).

##### 1.1.4.1.2 Entstehung und Risikofaktoren

Ca. 95% der Trisomie 21-Fälle sind Resultat einer *non-disjunction*, die in ca. 90% mütterlichen Ursprungs (75% Meiose I-Fehler, 25% Meiose II-Fehler), in 5% väterlichen Ursprungs (50% Meiose-I-Fehler, 50% Meiose II-Fehler) und in ca. 5% postzygotischen Ursprungs ist (Jacobs and Hassold 1995). In ca. 2% liegt die Trisomie 21 als Robertson'sche Translokation vor, in ca. 75% handelt es sich um eine *dn* Translokation, wobei die Kombination aus Chromosom 14 und 21 am häufigsten

detektiert wird (ca. 50% davon sind familiär). In weiteren 2% der Down-Syndrom-Fälle liegt eine Mosaikkonstellation vor, in 1% unterschiedliche andere strukturelle Chromosomenstörungen (v. a. Trisomie 21q22) (Firth et al. 2005).

Klassischer Risikofaktor für die Trisomie 21 ist ein erhöhtes mütterliches Alter: mit 20 Jahren beträgt das Risiko 1/1450 Geburten (0,07%), mit 35 Jahren 1/350 (0,28%), mit 40 Jahren 1/85 (1,2%) und mit 45 Jahren 1/35 (2,8%). Da jedoch trotz der zunehmenden Altersverschiebung die meisten Schwangeren nach wie vor „jüngere" Mütter sind, wird die Mehrheit der Kinder mit Down-Syndrom von Frauen < 35 Jahre geboren (nur etwa 20% der Neugeborenen mit Down-Syndrom haben Mütter > 35 Jahre) (Morris et al. 2002).

#### 1.1.4.1.3 Pränatale Diagnostik

Im Rahmen des Ersttrimestertests (ETT) (11+0. bis 13+6. SSW) wird im pränatalen Ultraschall die Nackentransparenz (NT) gemessen, die in Kombination mit dem Alter der Mutter sowie zwei biochemischen Blutparametern der Schwangeren (schwangerschaftsassoziiertes Plasmaprotein A (PAPP-A), freies β-humanes Choriongonadotropin (freies β-hCG)) eine Sensitivität von etwa 90% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 5% für die Trisomie 21 hat. Ein erniedrigtes PAPP-A sowie ein erhöhtes β-hCG indizieren ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 (Nicolaides 2004).

Bei ca. 75% der Feten mit einer Trisomie 21 wird eine erhöhte NT bestimmt. Ein fehlendes/hypoplastisches Nasenbein kann bei ca. 70%, ein auffälliges Dopplerprofil im Ductus venosus bei etwa 80% sowie eine Trikuspidalinsuffizienz/-regurgitation bei ca. 65% beobachtet werden (Nicolaides 2004).

Weitere sonographische Auffälligkeiten werden zumeist erst im Verlauf sichtbar. Beim sogenannten Fehlbildungsultraschall im zweiten Trimenon (19. – 22. SSW) zeigen 50 – 70% der Feten mit Trisomie 21 Auffälligkeiten. Ca. 20% der Feten werden in dieser Zeitspanne aufgrund schwerwiegender struktureller Fehlbildungen auffällig, unter anderem durch Herzfehler (u. a. atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD/AV-Kanal), Ventrikelseptumdefekte (VSD), Atriumseptumdefekte (ASD), Fallot'sche Tetralogie), Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes (u. a. Duodenalatresie, Ösophagusatresie), Omphalozelen sowie Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (u. a. Ventrikulomegalie). Neben diesen Hauptauffälligkeiten (*major anomalies*) können eine Vielzahl unterschiedlicher Marker auftreten (Nyberg and Souter 2001).

Neben den strukturellen Fehlbildungen finden sich im zweiten Trimenon eine Reihe sonographischer Softmarker. Der sensitivste und spezifischste Marker ist eine verdickte Nackenfalte > 5 mm, mit einer Likelihood Ratio ((LR), Häufigkeit eines positiven Testergebnisses bei Kranken im Vergleich zu Gesunden) von 11, der in ca. 20 – 40% der Feten beobachtet wird. Marker mit einer LR > 5 sind eine aberrante rechte Arteria subclavia (ARSA, LR 10) in bis zu 36%, ein hyperechogener Darm (LR 6,7) in ca. 17% sowie ein verkürzter Humerus (LR von 5,0) in ca. 30% der Fälle. Weitere unspezifischere Marker sind ein intrakardialer echogener Fokus (EIF/*white spot*, LR 1,8) in ca. 24%, ein verkürzter Femur (LR von 1,5) in ca. 28% sowie eine Nierenbeckenerweiterung (Pyelektasie, LR 1,6) in ca. 14% der Fälle (Witters et al. 2011; Nyberg and Souter 2001; Agathokleous et al. 2013).

Die oben beschriebenen sonographischen Marker sind als isolierte Auffälligkeit nicht spezifisch und erhöhen das Risiko für eine Trisomie 21 lediglich um das 2-fache (werden also häufiger bei chromosomal normalen Feten detektiert). Bei zwei Markern steigt die Wahrscheinlichkeit ca. um das 10-fache

(LR von 9,6), bei drei oder mehr kombinierten Markern liegt die LR bei 115 (Nyberg and Souter 2001).

#### 1.1.4.1.4 Postnatale Klinik und Verlauf

Bei Neugeborenen ist das klinische Erscheinungsbild variabel. Klassische Dysmorphie-Zeichen im Gesichtsbereich sind u. a. ein rundes Gesicht mit flachem Profil (flacher Nasenrücken, tiefe Nasenwurzel, Mittelgesichtshypoplasie), Augen mit ansteigenden Lidachsen, Epikanthus und Brushfield-Flecken (weiße Flecken in der Iris), ein kleiner offenstehender Mund (Mikrognathie) in Kombination mit einer vergrößerten Zunge (Makroglossie), ein kurzer Hals, kleine, tief ansetzende Ohren mit gefalteter Helix sowie eine Brachyzephalie. Weitere mögliche körperliche Auffälligkeiten sind kurze und breite Hände mit einer Hypoplasie der Mittelphalangen und Klinodaktylie (seitliche Abweichung) des 5. Fingers, eine Vierfingerfurche, eine Sandalenlücke zwischen erster und zweiter Zehe sowie eine Überbeweglichkeit der Gelenke (Kombination aus Muskelschwäche und lockerem Bindegewebe) (Wajuihian 2016).

Die wichtigste klinische Bedeutung haben die Herzfehler, die in ca. 50% der Kinder mit Down-Syndrom diagnostiziert werden können. Der AV-Kanal, der in ca. 40% der Fälle detektiert wird, gilt als besonders typische Fehlbildung. Daneben finden sich ein VSD in 32%, ein ASD in 10%, eine Fallot'sche Tetralogie in 6% sowie ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) in 4%. Zu den typischen Befunden im gastrointestinalen Bereich gehören die Duodenalstenose bzw. -atresie (ca. 6%), der Morbus Hirschsprung (2%) sowie die Zöliakie. In ca. 61% finden sich Auffälligkeiten der Augen, häufig sind Fehlsichtigkeit (Myopie, Hyperopie, Astigmatismus, 18 – 58%), Nystagmus (5 – 30%), Strabismus (23 – 44%) sowie Katarakte (25 – 85%) (Akhtar and Bokhari 2020; Wajuihian 2016).

Die Lebenserwartung von Menschen mit Down-Syndrom ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich gestiegen. Die Überlebensrate im ersten Monat liegt bei 98%, für das 1., das 5. sowie das 20. Lebensjahr bei 93%, 91% sowie 88%. Ein niedriges Geburtsgewicht erhöht das Risiko für das Versterben in der Neugeborenenperiode um das 24-fache, angeborene Herzfehler gehen mit einer Risikoerhöhung von 4,6 einher und stellen bei Kindern mit Down-Syndrom nach wie vor den größten Risikofaktor bis zum 20. Lebensjahr dar (Kucik et al. 2013). Die mittlere Lebenserwartung wird aktuell mit über 60 Jahren angegeben (Kazemi et al. 2016).

Nahezu alle Betroffenen mit Down-Syndrom haben eine geistige Behinderung, deren Ausmaß von schwer (Intelligenzquotient (IQ) von 20 bis 35) bis leicht (IQ von 50 bis 75) reichen kann (Mittelwert des IQs von ca. 45 bis 48). Die motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerung zeigt sich früh bei oft unauffälliger sozialer und emotionaler Entwicklung. Ca. 5 – 13% der Kinder sowie 40% der Erwachsenen entwickeln bis zu ihrem 30. Lebensjahr eine Epilepsie, auch Verhaltensauffälligkeiten sowie psychiatrische Erkrankungen werden gehäuft beobachtet (Autismus-Spektrum-Störungen, Hyperaktivität, Zwangsstörungen, Depressionen, Angststörungen). Eine Alzheimer-Demenz entwickelt sich in ca. 50 – 70% bis zum 60. Lebensjahr (Akhtar and Bokhari 2020).

Kinder mit Down-Syndrom haben des Weiteren ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl anderer Erkrankungen, die sich im Laufe des Lebens entwickeln können. Vor allem in der Neugeborenenphase besteht ein erhöhtes Risiko für eine vorübergehende Blutbildungsstörung (Neutropenie in ca. 80%, Thrombozytopenie in ca. 66%, Polyzythämie in ca. 34%, myeloproliferative Erkrankung in ca. 10%), aber auch für das Auftreten einer akuten Leukämie (1 – 1,5%). Eine häufige Folge der erhöhten

Infektanfälligkeit sind rezidivierende Mittelohrentzündungen (50 – 70%), die unter anderem zu der hohen Rate an Hörstörungen (ca. 40 – 75%) bei Betroffenen mit Down-Syndrom beiträgt. Viele Kinder mit Down-Syndrom entwickeln einen Kleinwuchs, eine Adipositas sowie Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen (meistens Hypothyreose, Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei ca. 30% der Erwachsenen, ca. 5% sind angeboren) und Diabetes (Akhtar and Bokhari 2020; Firth et al. 2005).

#### 1.1.4.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

##### 1.1.4.2.1 Epidemiologie

Die Trisomie 18 ist mit einer Inzidenz von 1:6000 Neugeborenen (ca. 1:4350 in Regionen ohne Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbrüchen) die zweithäufigste autosomale Trisomie. Nur etwa 4% der Feten mit einer Trisomie 18 überleben bis zur Geburt, zum ersten aufgrund der hohen pränatalen Sterblichkeit (Abortrisiko in der 12. SSW von ca. 70%, Abortrisiko in der 20. SSW von ca. 64%, Risiko für eine Totgeburt in der 39. SSW von ca. 33%), zum zweiten aufgrund der hohen Rate von vorzeitigen Schwangerschaftsabbrüchen (ca. 90%). Aufgrund einer erhöhten Abortrate bei männlichen Feten, besteht eine Prädominanz von weiblichen Neugeborenen (3:1) (Cavadino and Morris 2017; Cereda and Carey 2012; Jacobs and Hassold 1995).

##### 1.1.4.2.2 Entstehung und Risikofaktoren

Ca. 94% der Trisomie 18-Fälle sind freie Trisomien mit dem Karyotyp 47,XX,+18 bzw. 47,XY,+18. Im Gegensatz zu den anderen Trisomien, die zumeist auf einem Meiose I-Defekt der Mutter beruhen, sind beim Edwards-Syndrom häufig maternale Meiose II-Fehler ursächlich (96% maternal; ca. 36% Meiose I-Fehler, 64% Meiose II-Fehler). In ca. 4% der Fälle findet sich eine Mosaik-Konstellation aufgrund eines postzygotischen Teilungsfehlers, sowie in seltenen Fällen (ca. 2%) eine partielle Trisomie (18q) zumeist aufgrund einer elterlichen Translokation oder Inversion. Auch hier ist der prägnanteste Risikofaktor für die *non-disjunction* ein erhöhtes mütterliches Alter, beginnend etwa mit dem 30. Lebensjahr (Hassold et al. 2007; Jacobs and Hassold 1995; Cereda and Carey 2012).

##### 1.1.4.2.3 Pränatale Diagnostik

Unter Verwendung eines speziellen Algorithmus (Spencer and Nicolaides 2002) kann beim ETT eine Sensitivität von 95% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 0,3% erreicht werden (PAPP-A sowie freies β-hCG erniedrigt). Eine erhöhte NT wird in ca. 80% der Feten beobachtet, in ca. 55% der Trisomie 18-Fälle kann ein hypoplastisches/fehlendes Nasenbein detektiert werden. Strukturelle Auffälligkeiten, die im ersten Trimenon beobachtet werden können, umfassen eine Omphalozele (ca. 20%), eine auffällige Handhaltung (6%), Megazystis (4%) sowie ein auffälliger Vierkammerblick (4%). Eine intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR), die zumeist im zweiten Trimenon deutlicher ausgeprägt ist, findet sich in ca. 25% der Feten mit Trisomie 18 sowie eine Bradykardie in ca. 20% (Nicolaides 2004; Cereda and Carey 2012).

Bei der Trisomie 18 ist der Zeitpunkt des zweiten Fehlbildungsultraschalls von großer Bedeutung, in der 19. – 20. SSW liegt die Detektionsrate von sonographischen Auffälligkeiten bei nahezu 100% (15. – 16. SSW (67%), 17. SSW (88%), 18. SSW (93%), 19. – 20. SSW (100%)) (Bronsteen et al. 2004a).

Zu den *major anomalies* bei der Trisomie 18 zählen die Herzfehler, die bei ca. 50 – 60% der Feten detektiert werden (AVSD, VSD, komplexe Herzfehler, ASD, *double-outlet right ventricle* (DORV)), ZNS-Fehlbildungen (ca. 30 – 40%, Spina bifida, Ventrikulomegalie, Dandy-Walker-Malformation, Hypoplasie des Kleinhirns, Agenesie des Corpus callosum, erweiterte Cisterna magna), das zystische Hygrom/verdickte Nackenfalte (ca. 10%), Fehlbildungen im Gesichtsbereich (ca. 15 – 40%, Mikrognathie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG)), gastrointestinale Fehlbildungen/Hernien (ca. 20 – 40%, Omphalozele, Zwerchfellhernie, Ösophagusatresie mit tracheo-ösophagealer Fistel), Extremitätenfehlbildungen (ca. 60 – 70%, Handauffälligkeiten (flektierte überlappende Finger (*clenched hands*)), Radiusaplasie, Fußdeformitäten (Wiegenkufenfüße (*rocker-bottom feet*), Klumpfuß)) sowie Fehlbildungen des Urogenitaltraktes (ca. 10%, Hydronephrose, Hufeisennieren, Megazystis) (Bronsteen et al. 2004a; Snijders et al. 1996a; Watson et al. 2008; Chen und Chien 2007b).

Zu den Markern für Trisomie 18 zählen die Brachyzephalie sowie die typische Erdbeerform des Kopfes (*strawberry-shaped head*), die IUGR sowie eine singuläre Nabelschnurarterie (SUA). Plexuszysten, die in ca. 40 – 50% der Fälle detektiert werden, werden als Marker kontrovers diskutiert. Sie treten nahezu nie als isolierte Fehlbildung bei Feten mit Trisomie 18 auf und stellen nach aktuellem Konsensus zumindest bei jungen Schwangeren (*low-risk* Gruppe) ohne Nachweis weiterer Auffälligkeiten keine grundsätzliche Indikation für eine invasive Diagnostik dar (Bronsteen et al. 2004a; Snijders et al. 1996a; Watson et al. 2008; Chen und Chien 2007b).

Im dritten Trimenon lässt sich häufig eine symmetrische IUGR zusammen mit einem Polyhydramnion beobachten, das in Kombination mit einer auffälligen Handhaltung als charakteristisch für eine Trisomie 18 angesehen wird (Nyberg et al. 1993a; Cereda and Carey 2012).

#### 1.1.4.2.4 Postnatale Klinik und Verlauf

Die mittlere Lebenserwartung eines Kindes mit Trisomie 18/Edwards-Syndrom beträgt ca. 14,5 Tage, nur ca. 5 – 10% der Kinder überleben das erste Lebensjahr (Sterblichkeit innerhalb der ersten 24 Stunden 60 – 75%, eine Woche 40 – 60%, ein Monat 22 – 44%, sechs Monate 9 – 18%). Wie bereits pränatal wird auch hier eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für weibliche Neugeborene beobachtet. Die Haupttodesursachen sind eine zentrale Apnoe, Herzversagen aufgrund von Herzfehlbildungen sowie Ateminsuffizienz aufgrund von Hypoventilation, Aspiration, Obstruktion der oberen Atemwege oder eine Kombination dieser und anderer Faktoren. Zunächst erfolgt eine supportive Behandlung der Neugeborenen, je nach Situation kann eine Korrektur der schweren Fehlbildungen erfolgen (Cereda and Carey 2012; Rasmussen et al. 2003).

Die Häufigkeit für Herzfehler liegt bei etwa 90% (VSD ± multiple Klappendefekte*, ASD, PDA, *spezifische Kombination), die für Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes bei ca. 75% (Hernien u. Fisteln s.o., Pylorusstenose, Malrotation, Meckel-Divertikel), für urogenitale Fehlbildungen bei ca. 70% (Hufeisennieren, polyzystische, ektopische oder hypoplastische Nieren, Nierenagenesie, Hydronephrose, Hydroureter, Harnleiter-Duplizierung, Kryptorchismus, Klitorishypertrophie mit Hypoplasie der großen Schamlippen) und für Fehlbildungen der Augen bei 10% (Mikrophthalmie, Kolobom, Katarakt, Glaukom). Bei den Neugeborenen mit Edwards-Syndrom liegt das Geburtsgewicht (Durchschnitt zwischen 1700 und 1800 g) sowie die Größe unter der dritten Perzentile. Neben einer ausgeprägten Gedeihstörung (Saug- und Schluckprobleme, Reflux etc.) ergeben sich im Verlauf weitere Komorbiditäten wie eine Hypotonie, die später in eine Hypertonie übergeht, Sehschwäche,

Schwerhörigkeit, erhöhtes Risiko für Neoplasien (Wilms-Tumor, Hepatoblastom), Epilepsie sowie eine schwere psychomotorische Retardierung (Cereda and Carey 2012; Rosa et al. 2013).

Kraniofazial präsentieren sich die Neugeborenen mit einer deutlichen Mikrozephalie (mit länglicher Kopfform und prominentem Hinterkopf (Dolichozephalie)), flachem Gesichtsprofil mit hoher breiter Stirn, kleinem zurückweichenden Kinn, kleiner Mundöffnung, tief angesetzten nach hinten rotierten dysplastisch ausgezogenen Ohrmuscheln (Faunohr) sowie einen Hypertelorismus mit engen Lidspalten. Zusätzlich zu den typischen Dysmorphien an Händen (*clenched hands* – Flexionskontraktur der Finger mit Fingerüberlagerung, Zeigefinger überkreuzt den Mittelfinger, kleiner Finger den Ringfinger) und Füßen (*rocker-bottom feet* – kurze dorsalflektierte Großzehe, abgerundete Fußsohle mit prominenter Ferse) finden sich hypoplastische Nägel sowie häufig eine Syndaktylie zwischen der 2. und 3. Zehe. Des Weiteren werden häufig Auffälligkeiten des Skelettsystems beobachtet (kurzes Sternum, Wirbelanomalien, Trichterbrust, Hüftdislokation, schwere Skoliose) (Cereda and Carey 2012; Rosa et al. 2013).

#### 1.1.4.3 Trisomie 13 (Pätau-Syndrom)

##### 1.1.4.3.1 Epidemiologie

Die Trisomie 13 ist nach der Trisomie 21 und der Trisomie 18 die dritthäufigste autosomale Trisomie bei Geburt. Die Inzidenz liegt bei etwa 1:10000 – 1:20000 (ca. 1:7000 ohne Pränataldiagnostik/ Schwangerschaftsabbrüche). Die Risiken für Fehl- oder Totgeburten sind niedriger als bei der Trisomie 18 (12. SSW ca. 50%, 20. SSW ca. 41%, 39. SSW ca. 16%), der Anteil an Lebendgeburten liegt jedoch aufgrund der hohen Rate an frühen Fehlgeburten trotzdem nur bei ca. 4% (Cavadino and Morris 2017; Carey 2010).

##### 1.1.4.3.2 Entstehung und Risikofaktoren

Wie auch bei den anderen Trisomien ist die Hauptursache (ca. 75%, freie Trisomie 13) eine *non-disjunction*, die in ca. 90% der Fälle auf einer meiotischen Fehlverteilung in der Eizelle beruht (63% Meiose I-Fehler, 37% Meiose II-Fehler). Risikofaktor hierfür ist ein erhöhtes mütterliches Alter. Mosaike sind selten und werden mit ca. 5% angegeben. Die restlichen 20% entstehen aufgrund einer unbalancierten Weitergabe einer Robertson'schen Translokation. Am häufigsten liegt eine elterliche Robertson'sche Translokation 13/14 (Inzidenz 1:1500) zugrunde, seltener findet sich eine Translokationstrisomie 13/13 (Isochromosom 13) (Carey 2010; Hassold et al. 2007; Ferguson-Smith and Yates 1984).

##### 1.1.4.3.3 Pränatale Diagnostik

Eine erhöhte NT, die im Gegensatz zur Trisomie 21 zumeist deutlich ausgeprägter ist (4,5 – 8,4 mm) kann in ca. 70 – 80% der Feten im ersten Trimenon nachgewiesen werden. Weitere sonographische Marker, die berücksichtigt werden sollten, sind ein hypoplastisches/fehlendes Nasenbein (ca. 34%), eine fetale Tachykardie (ca. 65 – 80%), ein abnormer Fluss im Ductus venosus (ca. 55 – 80%) sowie eine Trikuspidalregurgitation (30%). Die strukturellen Fehlbildungen, die zwischen der 11+0. und 13+6. SSW detektiert werden können, sind die Holoprosenzephalie (HPE) (24 – 27%), die Omphalozele (7 – 28%), die Megazystis (ca. 12%) sowie diverse Herzfehler (Chen 2009a, 2010; Nicolaides 2004; Snijders et al. 1999).

Die Studie von Papageorghiou et al. (2006) postulierte, dass mehr als 90% der Feten mit Trisomie 13 alleine durch die Messung der NT und des fetalen Herzschlags sowie durch die Untersuchung der oben genannten strukturellen Fehlbildungen im Ersttrimesterultraschall detektiert werden können. Biochemisch geht die Trisomie 13 mit erniedrigten PAPP-A- und freien β-hCG-Werten einher.

Im zweiten und dritten Trimenon lassen sich eine Vielzahl von Auffälligkeiten sonographisch darstellen. Die Detektionsrate der Herzfehler, die bei ca. 80 – 90% der Feten mit Trisomie 13 vorliegen, schwankt abhängig vom zugrundeliegenden Studiendesign zwischen 30 – 70%, im Schnitt werden in ca. 47% der Fälle Herzfehler beschrieben. Im Gegensatz zur Trisomie 21 (AVSD) sowie zur Trisomie 18 (VSD ± multiple Klappendefekte) wird bei der Trisomie 13 kein spezifischer Herzfehler beobachtet. Häufig finden sich Septumdefekte wie VSD, ASD sowie AVSD, daneben Auffälligkeiten wie ein PDA, eine überreitende oder hypoplastische Aorta, ein DORV, ein hypoplastisches Linksherz, eine Dextrokardie, Klappenfehler (u. a. Agenesie der Mitral- oder Aortenklappe), abnorme Pulmonalvenenmündungen sowie Pulmonalstenosen. Die Inzidenz der HPE steigt auf ca. 40%, zusätzlich finden sich weitere Gehirnauffälligkeiten (Gesamtinzidenz von ZNS-Anomalien liegt bei ca. 70%) wie eine Brachy- oder Mikrozephalie, Auffälligkeiten des Dandy-Walker-Komplexes, Ventrikulomegalie sowie Spina bifida. Die häufigste Fehlbildung im Gesichtsbereich ist die LKG, die bei ca. 35% der Feten mit Trisomie 13 festgestellt wird, des Weiteren können eine Mikrognathie sowie weitere Malformationen (u. a. Zyklopie, Mikro- oder Anophthalmie, Proboscis) detektiert werden. Eine verdickte Nackenfalte/zystisches Hygrom kann in ca. 20% der Feten dargestellt werden, ein Hydrops fetalis in ca. 7%. Die Inzidenz der Omphalozele liegt mit ca. 15,5% niedriger als beim Ersttrimesterultraschall, seltener kann eine Zwerchfellhernie detektiert werden. Unter die urogenitalen Anomalien, die in ca. 50 – 60% der Fälle zu beobachten sind, fallen Zystennieren sowie die zystische Nierendegeneration, die Hydronephrose oder Hydroureter sowie Duplikationen der Nieren oder ableitenden Harnwege. Die Nierenaplasie, vergrößerte echodichte Nieren, sowie eine Megazystis sind viel seltenere Befunde. Auffälligkeiten der Hände und Füße werden in ca. 50% der Feten detektiert (Klumpfüße, Wiegenkufenfüße*, flektierte überlappende Finger*, * beides häufiger bei der Trisomie 18), mit der postaxialen Polydaktylie als besonders charakteristische Fehlbildung (ca. 10 – 20%) (Chen 2009b, 2009c).

Die Liste der Marker beinhaltet den EIF (ca. 20 – 40%), den hyperechogenen Darm (ca. 15%), eine SUA (10 – 25%), Plexuszysten (5 – 10%) sowie eine symmetrische IUGR (25 – 50%) (Chen 2009a; Witters et al. 2011). Des Weiteren wurde berichtet, dass die Kombination aus einem hypoplastischem Linksherz sowie einem EIF eine charakteristische Ultraschallauffälligkeit der Trisomie 13 darstellt (Lehman et al. 1995).

#### 1.1.4.3.4 Postnatale Klinik und Verlauf

Die mittlere Lebenserwartung der Neugeborenen mit Trisomie 13 ist geringer als beim Edwards-Syndrom und liegt im Mittel bei sieben Tagen. 5 – 10% überleben das erste Lebensjahr, die Mortalität ist abhängig von den oben aufgeführten angeborenen Malformationen, vor allem aber von der Schwere der Herz- bzw. Nierenfehlbildungen. Die Todesursache ist hier zumeist ein Herzkreislaufversagen, seltener wird eine zentrale Apnoe identifiziert (Rasmussen et al. 2003).

Kinder mit Pätau-Syndrom sind bei Geburt dystroph und zumeist blind und taub. Es besteht eine schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie häufig eine Epilepsie und eine schwere Gedeihstörung. Die klassische Symptomtrias des Pätau-Syndroms besteht aus einer (doppelseitigen)

LKG, einer Mikro- oder Anophthalmie sowie einer postaxialen Polydaktylie (jeweils ca. 60 – 70%). Weitere faziale Auffälligkeiten umfassen Gefäßmalformationen (v. a. Hämangiome) über und zwischen den Oberlidern, prominenter Nasenrücken/Nasenspitze, Ohrauffälligkeiten (dysplastische tiefsitzende Ohren) sowie Kopfhautdefekte, vor allem im Bereich der hinteren Fontanelle. Neben der Mikro- bzw. Anophthalmie können bei Kindern mit Pätau-Syndrom diverse andere Augenauffälligkeiten auftreten, wie Kolobome, Netzhautdysplasien, eine Zyklopie bzw. ein Hypotelorismus (zumeist zugrundeliegende HPE), Katarakte sowie weitere Hornhautdefekte (Carey 2010).

#### 1.1.4.4 Turner-Syndrom (Monosomie X)

##### 1.1.4.4.1 Epidemiologie

Eine Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen ist die häufigste Chromosomenstörung, die bei Lebendgeborenen nachgewiesen werden kann und liegt bei ca. 1 auf 400 Geburten. Das Turner-Syndroms wird mit 1 auf 2500 weiblichen Lebendgeborenen angegeben (Nielsen and Wohlert 1991; Linden et al. 1996).

Bei der Monosomie X besteht die deutlichste Diskrepanz bezüglich der postnatalen und der pränatalen Inzidenz aller Geschlechtschromosomenstörungen. Es wird von einer Häufigkeit von ca. 1,5% bei Konzeption (Schwangerschaftsbeginn) ausgegangen und einer Abortrate von ungefähr 99%. Entsprechende Gewebeuntersuchungen konnten zeigen, dass der Karyotyp 45,X als Ursache für ungefähr 10% der spontanen Fehlgeburten anzusehen ist. Im Vergleich zur pränatalen Diagnostik ist die Inzidenz eines Mosaiks bei lebendgeborenen Mädchen deutlich höher, was einen Überlebensvorteil nahe legt (Milunsky 2015).

##### 1.1.4.4.2 Entstehung und Risikofaktoren

Unter dem Turner-Syndrom werden eine Vielzahl unterschiedlicher Chromosomenkonstellationen subsummiert. Ihnen gemeinsam ist das vollständige Fehlen eines X-Chromosoms (in ca. 40 – 50% als Monosomie X: Karyotyp 45,X, in ca. 15 – 25% als Mosaik aus 45,X/46,XX, in ca. 3% als Mosaik mit dem Triple-X-Syndrom (45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX) sowie in ca. 10 – 12% als Mosaik mit einem Y-Chromosom (45,X/46,XY)) bzw. der funktionelle Ausfall eines X-Chromosoms durch strukturelle Veränderungen (in ca. 10 – 12% als Ringchromosom X (46,X,r(X)), in ca. 10 – 12% als Deletion Xp (46,XX, del(Xp)) und in ca. 10% als Isochromosom Xq (46,X,i(Xq)) (Wolff et al. 2010).

In etwa 60 – 80% der Monosomie X-Fälle ist das verbleibende X-Chromosom mütterlichen Ursprungs. Es wird angenommen, dass der Großteil der Monosomie X-Fälle auf dem Verlust eines defekten väterlichen X-Chromosoms (Meiose-Fehler) beruht. Beim kleineren Anteil ist die Ursache die Selektion einer Keimzelle (väterlich oder mütterlich), die aufgrund eines Meiose-Fehlers kein Geschlechtschromosom beinhaltet. Ein Turner-Syndrom aufgrund eines Ring- oder Isochromosoms bzw. einer Deletion wird in etwa zu gleichen Teilen väterlich als auch mütterlich vererbt (Uematsu et al. 2002).

Anders wie bei dem Triple-X- oder dem Klinefelter-Syndrom besteht beim Turner-Syndrom kein gesteigertes Risiko durch ein erhöhtes mütterliches Alter (Ferguson-Smith and Yates 1984).

#### 1.1.4.4.3 Pränatale Diagnostik

Die häufigste Ultraschalldiagnose, die bei etwa 90 – 100% aller Feten mit Monosomie X detektiert wird, ist eine vermehrte Wassereinlagerung des Fetus, zumeist in Form eines zystischen Nackenhygroms, aber auch in Form einer verdickten Nackenfalte oder im schlimmsten Fall als generalisierte Form (Hydrops fetalis). Kardiale Fehlbildungen (ca. 35 – 48%) betreffen zumeist den linksventrikulären Ausflusstrakt, sichtbar z. B. als Aortenisthmusstenose, Hypoplasie bzw. Agenesie des Aortenbogens, als bikuspide Aortenklappe bis hin zum hypoplastischen Linksherz. Im Bereich des Urogenitaltraktes fallen vor allem Hufeisennieren, eine Nierenagenesie bzw. Nierenhypoplasie (zum Teil einseitig) oder eine Nierenbeckenerweiterung auf (ca. 15%). Vereinzelt zeigt sich auch schon pränatal eine IUGR (Bronshtein et al. 2003; Snijders et al. 1996a; Nora and Nora 1978).

Die Prognose eines pränatal diagnostizierten Turner-Syndroms hängt stark von den Auffälligkeiten im Ultraschall ab. Bei schwerem Hydrops fetalis ist z. B. von einer hohen Letalität bereits im ersten Trimenon auszugehen. Im Gegensatz dazu zeigen Feten, welche zufällig im Rahmen einer Pränataldiagnostik, wie z. B. bei erhöhtem mütterlichem Alter, diagnostiziert werden, postnatal oft gar keine oder sehr milde phänotypische Auffälligkeiten.

#### 1.1.4.4.4 Postnatale Klinik und Verlauf

Bei Neugeborenen fallen zumeist Lymphödeme an den Hand- und Fußrücken auf, ein Pterygium colli (flügelartige Hautfalte am Hals als Residuum des Nackenhygroms) sowie seltener eine Nageldysplasie, ein schmaler und hochgewölbter Gaumen, Mikrognathie, Zahnfehlbildungen/Zahnfehlstellungen und verkürzte Mittelhandknochen (zumeist des vierten Fingers) (Sävendahl and Davenport 2000).

Weitere mögliche körperliche Stigmata sind Ptosis der Augenlider, Epikanthus, kurzer Hals, tiefer nach oben gerichteter Nackenhaaransatz, ein Schildthorax mit weit auseinanderliegenden Brustwarzen (zum Teil invertiert), Skelettanomalien (Cubitus valgus, Madelung-Malformation) sowie multiple Pigmentnävi. Im Verlauf entwickelt sich klassischerweise ein Kleinwuchs sowie ein sexueller Infantilismus (bei Gonadendysgenesie). Des Weiteren kann ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Mittelohrentzündungen, Hörminderung, Osteoporose, Übergewicht, sowie Autoimmunerkrankungen (Hashimoto-Thyreoditis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie) bestehen (Linden et al. 1996; Milunsky 2015).

### 1.1.4.5 Triploidie

#### 1.1.4.5.1 Epidemiologie und Verlauf

Die Triploidie ist eine häufige Chromosomenveränderung die in ca. 2 – 3% der erkennbaren Konzeptionen auftritt, mit einer diskrepanten Datenlage bezüglich der Inzidenz (1:50000 bei Geburt vs. 1:3500 in der 12. SSW, 1:30000 in der 16. SSW, 1:250000 in der 20. SSW). Die Triploidie hat eine hohe pränatale Sterblichkeitsrate (v. a. die diandrische Form) und kann in etwa 10 – 15% der Spontanaborte im ersten Trimenon detektiert werden. Nur ein kleiner Teil der Feten überlebt bis ins zweite Trimenon, das Vorliegen einer Triploidie im dritten Trimenon ist äußert selten. Die Prognose ist infaust, die längste berichtete Überlebenszeit betrug 10,5 Monate (Strauss 2004; Kolarski et al. 2017).

#### 1.1.4.5.2 Entstehung und Risikofaktoren

Wie bereits beschrieben, liegt bei der Triploidie nicht wie normal ein doppelter, sondern ein kompletter dreifacher Chromosomensatz vor, entsprechend einem Karyotyp von 69,XXX (31 – 49%), 69,XXY (49 – 69%) oder 69,XYY (0,3%). Abhängig vom elterlichen Ursprung des zusätzlichen Chromosomensatzes wird zwischen einer digynischen (mütterlichen Ursprungs, ca. 30%) sowie einer diandrischen (väterlichen Ursprungs, ca. 70%) Triploidie unterschieden. Die Triploidie entsteht am häufigsten durch die Befruchtung einer haploiden (einfacher Chromosomensatz) Eizelle mit zwei haploiden Spermien (Doppelfertilisation, ca. 66,4%), seltener durch die Befruchtung einer haploiden Eizelle mit einem diploiden (doppelter Chromosomensatz) Spermium (ca. 23,6%) oder durch die Befruchtung einer diploiden Eizelle mit einem haploiden Spermium (ca. 10%). Für die Triploidie sind keine Risikofaktoren bekannt, es wird sogar angenommen, dass ein erhöhtes mütterliches Alter im Gegensatz zu den Trisomien einen inversen Effekt auf die Inzidenz hat (Kolarski et al. 2017).

#### 1.1.4.5.3 Pränatale Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild im ersten Trimenon variiert abhängig vom elterlichen Ursprung der Chromosomenstörung. Die diandrische Triploidie präsentiert sich klassischerweise mit einer Partialmole mit vergrößerter (hydropischer) zystisch-degenerierter Plazenta sowie einem Fetus mit milder symmetrischer IUGR und Mikrozephalie. Im Gegensatz dazu findet sich bei der Triploidie mütterlichen Ursprung zumeist eine verkleinerte fibrotische Plazenta sowie ein Fetus mit schwerer asymmetrischer IUGR und relativer Makrozephalie. Neben der früh auftretenden IUGR und den Plazentaauffälligkeiten, zeigen Feten mit Triploidie häufig eine erhöhte NT (paternal ca. 57%, maternal ca. 3%) sowie in etwa 30% eine Bradykardie. Auch biochemisch ergibt sich ein Unterschied zwischen der paternalen (PAPP-A ↓, β-hCG ↑) sowie der maternalen (PAPP-A ↓, β-hCG ↓) Form (Jauniaux et al. 1997; Lugthart et al. 2020). Es gibt wenig Studien bezüglich der Detektionsrate im ETT, Kagan et al. ermittelten eine Detektionsrate von 84% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 3,1% (Kagan et al. 2008a).

Im Verlauf, zumeist im zweiten Trimenon, kann ein ausgeprägtes Oligohydramnion beobachtet werden, zusätzlich ist die Kombination aus Ventrikulomegalie und Syndaktylie (Verwachsung des 3. und 4. Fingers) eine charakteristische sonographische Auffälligkeit.

Häufig können weitere Fehlbildungen diagnostiziert werden, u. a. ZNS-Fehlbildungen wie eine HPE, Spina bifida, eine Agenesie des Corpus callosum sowie Anomalien des Dandy-Walker-Spektrums, faziale Auffälligkeiten wie Mikrognathie, Mikrophthalmie sowie LKG, Extremitätenfehlbildungen wie Klumpfüße und weitere Syndaktylien (u. a. Syndaktylie der 2. und 3. Zehe), Herzfehler, Omphalozelen sowie Fehlbildungen des Urogenitaltraktes (Hydronephrose, Hypospadie, Mikropenis). Beim Vorliegen einer Partialmole besteht für die Schwangere zusätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie (Auftreten zumeist vor der 20. SSW, Risiko ca. 2%) sowie im Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Chorionkarzinoms (Witters et al. 2011; Lugthart et al. 2020; Toufaily et al. 2016).

## 1.2 Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik umfasst alle vorgeburtlichen Untersuchungen zur Ermittlung eines individuellen Risikos für Erkrankungen beim Fetus. In jeder Schwangerschaft besteht ein sogenanntes Basisrisiko von ca. 3 – 5% für die Geburt eines Kindes mit einer angeborenen körperlichen Fehlbildung oder geistigen Behinderung. Weitere Faktoren, die dieses Basisrisiko erhöhen können, sind u. a. mütterliche Stoffwechselerkrankungen (z. B. maternaler Diabetes mellitus, maternale Phenylketonurie), teratogene Belastungen (z. B. Medikamenteneinnahme bzw. Suchtmittelkonsum der Mutter, intrauterine Infektionen, Strahlung), erhöhtes mütterliches Alter, eine vorausgehende Kinderwunsch-Behandlung mit künstlicher Befruchtung sowie genetische Dispositionen der Eltern. Die genetische Pränataldiagnostik kann in sogenannte nicht-invasive und invasive Untersuchungen unterteilt werden (Schaaf and Zschocke 2013).

### 1.2.1 Nicht-invasive Untersuchungsverfahren

Die nicht-invasiven Testmethoden umfassen alle Untersuchungsverfahren, die keine direkte Gewinnung fetalen Gewebes mittels Punktion erfordern. Zu den nicht-invasiven Methoden gehören unter anderem der pränatale Ultraschall, das biochemische Screening sowie der nicht-invasive Pränataltest (NIPT).

#### 1.2.1.1 Pränataler Ultraschall

Der pränatale Ultraschall ist fester Bestandteil der vorgeburtlichen Routineuntersuchungen und umfasst standardmäßig drei sonographische Untersuchungen (ca. in der 10., 20., 30. SSW). Neben der Kontrolle des fetalen Wachstums liegt der Schwerpunkt des Ultraschalls auf der frühen Detektion kindlicher Fehlbildungen. Der Nachweis einer oder mehrerer Ultraschallauffälligkeiten stellt vor allem in der Gruppe der „jüngeren“ Schwangeren die häufigste Indikation für eine weiterführende genetische Diagnostik dar (Schaaf and Zschocke 2013).

Beim Ultraschall im 1. Trimenon, der zwischen der 9. – 13. SSW erfolgt, wird neben der Lage, der Herzaktion (vitale intrauterine Schwangerschaft? Einlingsschwangerschaft?) sowie dem Gestationsalter (anhand der Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL)) auf schwere Fehlbildungen beim Feten hin untersucht. Zusätzlich kann als Selbstzahlerleistung im Rahmen des ETT (11+0. bis 13+6. SSW) eine NT-Messung in Kombination mit einer spezifischen Serumbiochemie (siehe dort) erfolgen. Weitere Marker, die untersucht werden, sind die Darstellbarkeit des Nasenbeins, das Flussprofil im Ductus venosus sowie die Beurteilung der Trikuspidalklappe. Bei der Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon, die zwischen der 19. – 22. SSW erfolgt, wird neben dem fetalen Wachstum (Messung des Kopfes anhand des biparietalen Durchmessers, des Bauches anhand des Abdomenumfangs sowie der Femurlänge), die Organentwicklung (Darstellung des Gehirns, des Gesichts, des Herzens, des Bauchs, des Magens, der Nieren, der Harnblase, der Wirbelsäule, der Extremitäten), die Fruchtwassermenge sowie die Lage und Durchblutung der Plazenta beurteilt. Der Ultraschall in der 29. – 32. SSW (3.Trimenon) dient vor allem der erneuten Kontrolle der Organentwicklung sowie des Wachstums (Schaaf and Zschocke 2013).

#### 1.2.1.1.1 Sonographische Softmarker

Neben den klassischen Fehlbildungen (echte strukturelle Anomalien) wie Herzfehler, Hernien, Extremitätenfehlbildungen etc. gibt es eine Reihe sogenannter Softmarker, die sowohl bei normalen als auch bei chromosomal auffälligen Feten detektiert werden können und zumeist keinen Krankheitswert darstellen. Diese Marker sind nicht spezifisch, während sie isoliert nur mit einer geringen oder keiner Risikoerhöhung für Chromosomenstörungen einhergehen, ist das kombinierte Auftreten mehrerer Softmarker hingegen mit einer erhöhten Aneuploidierate assoziiert. Zu den typischen sonographischen Hinweiszeichen gehören unter anderem eine erhöhte NT, ein Nackenödem, ein hypoplastisches Nasenbein, ein hyperechogener Darm, Plexuszysten, ein EIF, eine Trikuspidalinsuffizienz, eine Pyelektasie, eine Megazystis, ein verkürzter Femur, eine Sandalenlücke sowie eine SUA (Nyberg and Souter 2001). Die Kombination von Ultraschallauffälligkeiten kann einen Hinweis auf die zugrundeliegende Chromosomenstörung ergeben (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Sonographisches Muster der häufigen Chromosomenanomalien.** Zusammenfassung der Ultraschallauffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen (Nicolaides et al. 1992c; Nyberg and Souter 2001; Chen 2009b, 2009a).

| | Trisomie 21 | Trisomie 18 | Trisomie 13 | Triploidie | Turner |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ventrikulomegalie** | + | + | + | + | |
| **HPE** | | (+)* | + | (+)* | |
| **Plexuszysten** | (+)* | + | | | |
| **EIF** | + | | + | | |
| **LKG** | | (+)* | + | | |
| **Mikrognathie** | | + | | + | |
| **Hypoplastisches Nasenbein** | + | | | | |
| **Nackenödem** | + | + | + | + | + |
| **Zystisches Hygrom** | | | | | + |
| **Zwerchfellhernie** | | + | (+)* | | |
| **Omphalozele** | | + | (+)* | | |
| **Duodenalatresie** | + | | | | |
| **Ösophagusatresie** | (+)* | + | | | |
| **Hyperechogener Darm** | + | | (+)* | | |
| **Flektierte überlappende Finger** | | + | | | |
| **Klinodaktylie** | + | | | | |
| **Polydaktylie** | | | + | | |
| **Syndaktylie** | | (+)* | | + | |
| **Klumpfüße** | | + | (+)* | (+)* | |
| **Sandalenlücke** | + | | | | |
| **IUGR** | | + | | + | |
| **SUA** | | + | (+)* | (+)* | |

* wird häufiger bei anderen Chromosomenstörungen gefunden.

#### 1.2.1.1.1.1 NT/Nackenödem/zystisches Hygrom/Hydrops fetalis

Die NT ist eine physiologische Flüssigkeitsablagerung im Nacken des Fetus (Flüssigkeitsfilm zwischen Haut und Weichteilgewebe über der Halswirbelsäule), die sich standardisiert am besten zwischen der 11+0. und 13+6. SSW darstellen lässt. Der entsprechende Grenzwert (> 95. Perzentile) ist abhängig vom Gestationsalter und liegt z. B. bei einer SSL von 50 mm bei 2,2 mm, bei einer SSL von 70 mm bei 2,6 mm. Eine erhöhte NT ist nicht spezifisch, sie findet sich bei Chromosomenstörungen sowie diversen anderen Fehlbildungen bzw. Erkrankungen des Fetus (u. a. Fehlbildungen des Herzens oder des Gefäßsystems, der Nieren, der Lunge, des Skelettsystems, fetale Anämie oder Hypoproteinämie, Infektionen, metabolische oder hämatologische Erkrankungen) (Nicolaides 2004). Das Risiko für eine Chromosomenstörung ist abhängig von der Größe und nicht vom Erscheinungsbild der NT, so erhöht sich beispielsweise das Risiko für das Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 bei einer NT von > 3 mm um das 3-fache, > 4 mm um das 18-fache, > 5 mm um das 28-fache und > 6 mm um das 36-fache (Pandya et al. 1995). Die Gesamtinzidenz von Chromosomenstörungen liegt bei Werten < 3,4 mm bei etwa 7%, bei 3,5 – 4,4 mm bei 20%, bei 4,5 – 5,4 mm bei 46%, bei 5,5 – 6,4 mm bei 50% und steigt auf etwa 70% bei Werten > 6,5 mm. Eine Trisomie 21 präsentiert sich am häufigsten mit NT-Werten kleiner 4,5 mm, während Werte zwischen 4,5 – 8,4 mm häufiger bei einer Trisomie 18 oder Trisomie 13 sowie Werte > 8,5 mm häufiger beim Turner-Syndrom beobachtet werden (Kagan et al. 2006).

Im zweiten Trimenon löst sich die NT üblicherweise auf, bleibt die Flüssigkeitsansammlung jedoch bestehen wird dies als Nackenödem/dorsonuchales Ödem bzw. als verdickte Nackenfalte bezeichnet, lassen sich flüssigkeitsgefüllte (teils septierte) Zysten darstellen, die sich seitlich am Hals befinden (zumeist beidseits), als zystisches Hygrom/Nackenhygrom bzw. als Hygroma colli. Die extremste Form ist der Hydrops fetalis, bei dem es je nach Schweregrad zur Ausbildung eines generalisierten Ödems, zu Pleura- und Perikardergüssen sowie zur Aszitesbildung kommen kann und mit einer sehr schlechten Prognose für den Fetus einhergeht. Das Nackenödem wird in der Literatur teils als Softmarker teils als Fehlbildung geführt, das zystische Hygrom sowie der Hydrops fetalis werden zumeist als strukturelle Hauptauffälligkeiten eingestuft.

Die Ursachen für ein Nackenödem sind identisch zu denen einer erhöhten NT zu sehen. Nur bei etwa einem Drittel der Feten mit einer verdickten Nackenfalte lassen sich Chromosomenstörungen nachweisen, am häufigsten findet sich eine Trisomie 21 (ca. 60 – 70%), seltener andere Chromosomenstörungen wie eine Trisomie 18, Trisomie 13, ein Turner-Syndrom oder eine Triploidie (Chen 2009c).

Bei Feten, bei denen im ersten Trimenon ein zystisches Hygrom detektiert wird, sind in ca. 50% Chromosomenstörungen ursächlich. Hierbei finden sich am häufigsten autosomale Trisomien, in ca. 30% ein Turner-Syndrom. Bei Detektion im zweiten Trimenon ist die Inzidenz von Chromosomenstörungen deutlich höher (ca. 75%), in der Mehrzahl findet sich als Ursache ein fetales Turner-Syndrom (ca. 80%). Ursächlich für das Nackenhygrom ist zumeist eine lokale gutartige Fehlbildung (Wucherung) des Lymphgefäßsystems im Sinne eines Lymphangioms (Chen 2009c).

Beim Hydrops fetalis wird zwischen einer immunologischen Form, die auf einer Blutgruppenunverträglichkeit beruht (AB0- oder Rhesus-Unverträglichkeit), und einer nicht-immunologischen Form unterschieden. Die Ursachen des nicht-immunologischen Hydrops fetalis sind divers und umfassen

neben den Chromosomenstörungen (ca. 16%) unter anderem kardiovaskuläre, hämatologische, infektiöse, metabolische, neoplastische und syndromale Erkrankungen sowie Fehlbildungen des Thorax/Lunge, des Urogenitaltrakts, des Gastrointestinaltraktes sowie der Plazenta bzw. der Nabelschnur. Die häufigen Chromosomenstörungen die detektiert werden sind die Trisomie 21 (ca. 40%) sowie das Turner-Syndrom (ca. 35%), wobei im Umkehrschluss bei ca. 80% der Feten mit Turner-Syndrom und nur bei 20% der Feten mit Trisomie 21 ein Hydrops auftritt (Chen 2009c).

#### 1.2.1.1.1.2 Fetales Nasenbein

Das fetale Nasenbein kann als Softmarker ebenfalls bereits im ersten Trimenon (am besten zwischen der 11+0. und der 13+6. SSW) dargestellt werden. Die Inzidenz eines fehlenden oder hypoplastischen Nasenbeins liegt bei ca. 1,4% der normalen sowie bei ca. 52% der chromosomal auffälligen Feten und ist abhängig von der fetalen Größe (sinkt mit zunehmender SSL), der ethnischen Herkunft (Feten afrokaribischer Mütter (ca. 10%), asiatischer Mütter (ca. 7%), kaukasischer Mütter (< 1%)) sowie einer erhöhten NT (Anstieg mit Zunahme der NT). Die häufigste Aneuploidie ist die Trisomie 21 (ca. 70%), die Detektion einer Trisomie 18 (ca. 20%), Trisomie 13 (ca. 3 – 4%) oder eines Turner-Syndroms (ca. 1,5%) ist selten. Im Gegenzug fehlt das Nasenbein bei etwa 70% der Feten mit Trisomie 21, bei etwa 55% mit Trisomie 18 und bei etwa 30% mit Trisomie 13 (Cicero et al. 2003; Cicero et al. 2004; Nicolaides 2004).

#### 1.2.1.1.1.3 Singuläre Nabelschnurarterie

Die Nabelschnurgefäße (Normalbefund: zwei Arterien, eine Vene) können im ersten Trimenon mittels Doppler-Sonographie dargestellt werden. Eine SUA, die in ca. 3% der chromosomal gesunden Feten auftritt, wird mit einer IUGR, Frühgeburtlichkeit, angeborenen Fehlbildungen und Plazentaanomalien sowie intrauterinem Fruchttod (IUFT) assoziiert und führt beim isoliertem Auftreten zu keinem signifikanten Anstieg des Aneuploidierisikos. Nur in ca. 8% der Fälle finden sich ursächliche Chromosomenstörungen, beim Auftreten weiterer Softmarker bzw. Fehlbildungen steigt das Risiko deutlich an. Am häufigsten findet sich eine SUA bei der Trisomie 18 (50 – 80%) sowie der Trisomie 13 (10 – 25%), nur in ca. 10 – 15% der Feten mit Trisomie 21 kann eine SUA detektiert werden (Lubusky et al. 2007; Rembouskos et al. 2003).

#### 1.2.1.1.1.4 Flussprofil im Ductus Venosus

Der Ductus venosus ist ein Shunt zwischen der Nabelschnurvene (Vena umbilicalis) und der unteren Hohlvene (Vena cava inferior) der dafür sorgt, dass unter Umgehung der Leber eine bevorzugte Versorgung der Koronararterien und des Gehirns mit oxygeniertem Blut erfolgt. Die Durchblutung kann im ersten Trimenon gemessen werden und zeigt ein typisches zweigipfliges Flussprofil mit hoher Flussgeschwindigkeit während der Ventrikelsystole (S-Welle) und Diastole (E-Welle), sowie Vorwärtsfluss während der Vorhofkontraktion (A-Welle). Ursächlich für ein auffälliges Flussprofil (Null- oder Reverser-Fluss (negative A-Welle)) können diverse Herzfehler, aber auch Chromosomenstörungen sein. Bei ca. 3 – 5% der normalen sowie bei ca. 72% der chromosomal auffälligen Feten kann ein pathologisches Flussprofil im Ductus venosus detektiert werden. Als häufigste Chromosomenstörung kann eine Trisomie 21 detektiert werden (ca. 70%), im Umkehrschluss lässt sich ein pathologischer Doppler im Ductus venosus aber auch in einem Großteil der anderen Aneuploidien

nachweisen (Trisomie 18: 60 – 90%, Trisomie 13: 55 – 80%, Turner-Syndrom: ca. 75%) (Maiz et al. 2009).

#### 1.2.1.1.1.5 Trikuspidalinsuffizienz

Die Trikuspidalinsuffizienz oder Trikuspidalregurgitation ist ein weiterer sonographischer Marker und entspricht einem pathologischen systolischen Rückfluss des Blutes zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel. Er kann im ersten Trimenon bei ca. 1% der euploiden und bei ca. 40 – 50% der aneuploiden Feten detektiert werden. Auch hier findet sich am häufigsten eine Trisomie 21. Im Umkehrschluss findet sich bei Feten mit Trisomie 21 in ca. 55 – 70% ein pathologisches Flussprofil, bei der Trisomie 18 in ca. 20 – 55%, bei der Trisomie 13 in ca. 30 – 45% und beim Turner-Syndrom in ca. 10 – 35% (Kagan et al. 2009b; Falcon et al. 2006; Huggon et al. 2003; Faiola et al. 2005; Wiechec et al. 2015).

#### 1.2.1.1.1.6 Echogener intrakardialer Fokus

Der EIF, der auch als *white spot*, Golfball-Phänomen oder hyperreflektorischer Papillarmuskel bezeichnet wird, entspricht einer Mikrokalzifikation des Papillarmuskels oder der Chordae tendineae und lässt sich als punktförmige Verdichtung (Echogenität ähnlich dem Knochen), zumeist in der linken (ca. 90%), seltener in der rechten Herzkammer oder biventrikulär darstellen. Ein EIF wird bei ca. 3 – 5% der chromosomal normalen Feten im zweiten Trimenon detektiert (< 20. SSW), hat funktionell keine Bedeutung (keine Assoziation mit Herzfehlern oder Myokarddysfunktion) und bildet sich im dritten Trimenon zumeist zurück (Wax et al. 2000; Agathokleous et al. 2013). Wie bei der Detektion des fetalen Nasenbeins spielt auch beim EIF die maternale Herkunft eine entscheidende Rolle (ca. 30% der Feten von asiatischen Müttern), des Weiteren wird diskutiert, ob das Auftreten von großen EIF, von multiplen EIF in beiden Ventrikeln sowie von EIF im rechten Ventrikel mit einem erhöhten Aneuploidierisiko verbunden ist. Es wird aber angenommen, dass ein isolierter EIF bei einer *low-risk* Schwangeren keine deutliche Risikoerhöhung darstellt (LR für T21 von 1,8). Am häufigsten wird ein EIF bei der Trisomie 13 beobachtet, mit einer Inzidenz von bis zu 40%, bei der Trisomie 21 kann ein EIF in ca. 10 – 35% detektiert werden (Nyberg and Souter 2001; Dagklis et al. 2008; Agathokleous et al. 2013; Shipp et al. 2000).

#### 1.2.1.1.1.7 Fetale Herzfrequenz

Beim ETT wird des Weiteren routinemäßig die fetale Herzfrequenz bestimmt, die zwischen der 11+0. – 13+6. SSW normalerweise bei Werten zwischen 150 – 170 Schlägen pro Minute (SPM) liegt. Eine fetale Herzfrequenz > 180 SPM wird als Tachykardie, eine Herzfrequenz < 100 SPM als Bradykardie bezeichnet. Die Inzidenz fetaler Arrhythmien liegt bei ca. 1 – 2% und ist häufig Ursache maternaler Erkrankungen oder Überleitungsfehler bzw. Herzfehler beim Feten. Ohne weitere sonographische Auffälligkeiten, ist der Nachweis einer zugrundeliegenden Chromosomenstörung selten. Dennoch können bei Chromosomenstörungen häufiger Frequenzabweichungen beobachtet werden, besonders pathognomonisch ist die sehr hohe Herzfrequenz bei Feten mit einer Trisomie 13 (in ca. 67 – 85% der Fälle). Auch Feten mit Turner-Syndrom (52%) und mit Trisomie 21 (10 – 20%) können eine Tachykardie aufweisen, der Anstieg der Herzfrequenz ist aber zumeist nicht so ausgeprägt. Bei Feten mit einer Trisomie 18 (17 – 19%) sowie einer Triploidie (30%) wird zumeist eine bradykarde

Herzfrequenz gemessen, bei der Trisomie 18 ist jedoch die Überschneidung mit der Normalbevölkerung beträchtlich (Hyett et al. 1996; Liao et al. 2000; Kagan et al. 2008b).

#### 1.2.1.1.1.8 Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Nach aktueller Datenlage ist die Inzidenz von Chromosomenstörungen mit etwa 12% sowohl bei den unterschiedlichen Graden einer Pyelektasie, bei der multizystischen Nierendegeneration, der Nierenagenesie und der Ureter/Urethralobstruktion in etwa identisch, es besteht auch kein Unterschied ob Feten einseitig oder beidseitig betroffen sind. Bei männlichen Feten kann etwa doppelt so häufig eine Auffälligkeit des Harntraktes detektiert werden, bei weiblichen Feten ist die Aneuploidierate jedoch höher (18% vs. 10%). Die verschiedenen Chromosomenaberrationen zeigen jeweils ein individuelles Spektrum an renalen Fehlbildungen. So finden sich bei der Trisomie 18 und der Trisomie 13 häufiger eine moderate bis schwere Pyelektasie, multizystische Nieren oder Duplikationen der ableitenden Harnwege, wohingegen bei Feten mit Down-Syndrom vermehrt eine leichtgradige Pyelektasie vorliegt. Hufeisennieren sind eine klassische Fehlbildung beim Turner-Syndrom, werden aber auch vermehrt bei der Trisomie 18 beobachtet (Nicolaides et al. 1992b; Nyberg and Souter 2001; Barakat and Butler 1987).

Eine Pyelektasie bezeichnet eine Nierenbeckenerweiterung, die sich im Ultraschall als echoarmes Areal im Bereich des fetalen Nierenbeckens darstellt. Ist das Nierenkelchsystem in die Erweiterung mit einbezogen, spricht man von einer Hydronephrose. Eine leichtgradige Pyelektasie wird in ca. 3% der Schwangerschaften detektiert und ist abhängig vom Gestationsalter (pathologisch: ≥ 4 mm bei 16. – 20. SSW; ≥ 5 mm bei 20. – 30. SSW und ≥ 7 mm bei 30. – 40. SSW) (Benacerraf et al. 1990a; Nyberg and Souter 2001). Die Flüssigkeitsansammlung ist zumeist idiopathisch und bildet sich im Verlauf zurück. Bei etwa 3% der isolierten Pyelektasien liegt eine Chromosomenstörung vor, beim Vorliegen zusätzlicher Fehlbildungen steigt die Inzidenz auf etwa 30%. Eine milde Pyelektasie findet sich bei ca. 15 – 30% der Feten mit Trisomie 21, bei 16% der Feten mit Trisomie 18, bei 37% der Feten mit Trisomie 13 bei 4% der Feten mit Triploidie und bei 8% der Feten mit Turner-Syndrom (Nyberg and Souter 2001; Chen 2009c; Nicolaides et al. 1992b; Snijders et al. 1996a).

Die fetale Blase kann auch bereits im ersten Trimenon dargestellt werden, und hat in dieser Zeitspanne üblicherweise eine Blasenlänge < 6 mm. Eine fetale Megablase, auch Megazystis genannt, entspricht definitionsgemäß einem Blasenlängsdurchmesser > 7 mm und ist entweder eine transiente Auffälligkeit ohne klinische Relevanz oder Folge einer Obstruktion der unteren Harnwege. Die Aneuploidierate, die mit ca. 20 – 25% angegeben wird, ist abhängig vom Schweregrad und liegt bei einem Durchmesser zwischen 7 – 15 mm bei ca. 20 – 25% und bei Durchmessern > 15 mm bei ca. 11 – 17% (Gesamtinzidenz ca. 20%). Die häufigsten zugrundeliegenden Chromosomenstörungen sind die Trisomie 13 sowie die Trisomie 18 (Liao et al. 2003; Syngelaki et al. 2017; Sebire et al. 1996; Favre et al. 1999).

Als hyperechogen wird eine Niere bezeichnet, die sich im Ultraschall nach der 17. SSW heller als die Leber oder die Milz darstellt. Zumeist ist dies ein Zeichen für eine zugrundeliegende anderweitige Störung, so treten hyperechogene Nieren im Rahmen einer obstruktiven Dysplasie, multizystischer Nierenerkrankungen, einer Nierenvenenthrombose, einer Ischämie, einer Infektion, eines nephrotischen Syndroms, einer Aneuploidie oder eines genetischen Syndroms (u. a. Bardet-Biedl-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom) auf (Hindryckx and Catte 2011).

#### 1.2.1.1.1.9 Hyperchogener Darm

Ein weiterer sonographischer Softmarker ist der hyperechogene Darm, der sich im Ultraschall definitionsgemäß mit einer ähnlichen Echogenität wie die umgebenden knöchernen Strukturen darstellt. Er wird bei ca. 0,6 – 1,4% der Feten im zweiten Trimenon detektiert und kann als transiente Normvariante oder im Rahmen einer schweren Plazentainsuffizienz, einer kongenitalen Infektion (Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Parvovirus), einer zystischen Fibrose, einer gastrointestinalen Obstruktion (im Sinne einer Mekoniumperitonitis), einer intraamnialen Blutung oder bei Aneuploidien auftreten. Die Aneuploidierate liegt in etwa bei 10%, die häufigste zugrundeliegende Chromosomenstörung ist die Trisomie 21 (ca. 70%, seltener Trisomie 13, 18 und Turner-Syndrom), bei der in ca. 10 – 25% hyperechogene Darmschlingen dargestellt werden können (Oronzo 2011; Bromley et al. 1994; Dagklis et al. 2008; Sepulveda and Sebire 2000).

#### 1.2.1.1.1.10 Plexuszysten

Plexuszysten sind echoarme flüssigkeitsgefüllte Hohlräume im Plexus choroideus der Seitenventrikel des Gehirns und können bei etwa 1% der Feten im zweiten Trimenon detektiert werden. Es wird angenommen, dass Sie eine benigne, transiente Normvariante der intrakraniellen Entwicklung darstellen (ohne klinische Relevanz), etwa 90% der Zysten verschwinden nach der 28. SSW. Die Aneuploidierate ist abhängig vom Nachweis weiterer Fehlbildungen oder Softmarker und unabhängig von der Größe, der Anzahl bzw. der Lokalisation. Die mit am häufigsten nachgewiesene Chromosomenstörung im zweiten Trimenon ist die Trisomie 18, bei der im Umkehrschluss in ca. 40 – 50% Plexuszysten auftreten. Wie bereits im Abschnitt „pränatale Diagnostik der Trisomie 18“ beschrieben, wird die Bedeutung als Softmarker kontrovers diskutiert, da in der Literatur Plexuszysten nur in Einzelfällen als isolierte Auffälligkeit beschrieben werden. Es besteht jedoch der Konsens, dass das mütterliche Alter in solchen Fällen als entscheidender Faktor für eine weiterführende invasive Diagnostik herangezogen werden sollte. Bei der Trisomie 21, bei der auch vereinzelt Plexuszysten detektiert werden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zur Normalpopulation (Chen 2009a; Dagklis et al. 2008; Nyberg and Souter 2001).

#### 1.2.1.1.1.11 Ventrikulomegalie

Die Hirnventrikel sind ausgedehnte, mit Liquor gefüllte Hohlräume im Inneren des Gehirns, die sich im Ultraschall als echoarme Areale darstellen. Die fetalen Seitenventrikel, die sich in beiden Gehirnhemisphären befinden, sind im Schwangerschaftsverlauf nahezu größenkonstant (6,1 mm ± 1,3 mm) und bei männlichen Feten etwas größer (6,4 mm vs. 5,8 mm). Eine Ventrikulomegalie, die bei ca. 1% der Feten detektiert werden kann, besteht definitionsgemäß ab einem Durchmesser von > 10 mm, teilweise wird in der Literatur zwischen milden (10 – 12 mm), moderaten (12 – 15 mm) und schweren (> 15 mm) Formen unterschieden. Eine Erweiterung kann idiopathisch auftreten oder aufgrund einer intrauterinen Infektion (Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Röteln), monogener oder chromosomaler Defekte oder einer fetalen Gehirnblutung. Die Aneuploidierate ist deutlich höher, wenn die Ventrikulomegalie kombiniert mit weiteren sonographischen Auffälligkeiten vorliegt oder es sich um eine milde Ventrikelerweiterung handelt. Da das Auftreten nicht spezifisch ist (Triploidie – 18%, Trisomie 21 – 16%, Trisomie 18 – 14%, Trisomie 13 – 9%, Turner-Syndrom – 2%), die Ventrikulomegalie häufig bei chromosomal unauffälligen Feten detektiert wird und teilweise auch nur vorübergehend auftritt, wird sie zumeist als Softmarker geführt, seltener als Fehlbildung bzw. Hauptauffälligkeit. Die

häufigste Chromosomenstörung bei einer isolierten milden Ventrikulomegalie ist die Trisomie 21 (Chen 2009b; Nicolaides et al. 1992c; Melchiorre et al. 2009; Nyberg and Souter 2001).

#### 1.2.1.1.1.12 Fehlbildungen der Extremitäten

Anomalien der Extremitäten werden häufig im Rahmen chromosomaler Aberrationen oder genetischer Syndrome beobachtet. Ein Teil dieser Auffälligkeiten werden als Hauptkriterium einer spezifischen Chromosomenstörung definiert, andere als Marker.

Besonders bei Feten mit Triploidie (76%), Trisomie 18 (72%) und Trisomie 13 (52%) lassen sich sonographisch häufig Extremitätenfehlbildungen darstellen, nur etwa 25% der Feten mit Trisomie 21 sowie 2% der Feten mit Turner-Syndrom sind betroffen. Die Syndaktylie des dritten und vierten Fingers gilt als typische Auffälligkeit bei der Triploidie, die Polydaktylie charakteristisch für die Trisomie 13, wohingegen bei der Trisomie 18 oft flektierte überlappende Finger, eine Radiusaplasie sowie Wiegenkufen- oder Klumpfüße detektiert werden. Als Marker für die Trisomie 21 zählen neben der Klinodaktylie des kleinen Fingers, die Sandalenlücke sowie eine Verkürzung des Femurs/Humerus (Nyberg and Souter 2001; Witters et al. 2011; Chen 2009c)

Der Oberschenkelknochen (Femur) lässt sich als größter Röhrenknochen in der Regel leicht ausmessen und ist fester Bestandteil der Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon. Ein verkürzter Femur (gemessene/erwartete Femurlänge ≤ 0,91) kann als Normvariante auftreten oder auf eine ungenaue Schwangerschaftsdatierung, eine chromosomale Aberration, genetische Syndrome, eine Skelettdysplasie oder eine früh einsetzende IUGR hinweisen. Die Trisomie 21, bei der in ca. 20 – 30% ein verkürzter Femur darstellbar ist, gilt als häufigste ursächliche Chromosomenstörung, vor allem beim isolierten Auftreten. Die Relevanz als diagnostischer Marker ist jedoch gering (LR von 1,5) da eine große Überlappung mit euploiden Feten besteht (Nyberg and Souter 2001).

### 1.2.1.1.2 Strukturelle Fehlbildungen/*major anomalies*

#### 1.2.1.1.2.1 ZNS-Fehlbildungen

Neben den Softmarkern wie der Ventrikulomegalie und den Plexuszysten gibt es eine ganze Reihe weiterer ZNS-Auffälligkeiten die mit einem erhöhten Aneuploidierisiko assoziiert sind.

Die HPE entspricht einer frühembryonalen komplexen Fehlbildung (unvollständige Teilung) des Vorderhirns (Prosencephalon) sowie des Gesichts infolge einer Störung im Bereich des Mittellinien-Entwicklungsfeldes. Es werden drei klassische Formen unterschieden, die lobäre, die semilobäre und die alobäre HPE. Neben der Extremform der Aprosenzephalie, finden sich cerebral auch mildere Befunde wie eine Arhinenzephalie oder eine Balken- oder Hypophysenagenesie. Das Spektrum der Gesichtsanomalien ist ebenfalls breit von schweren Formen wie Zyklopie, Proboscis, prämaxillarer Agenesie und medianer oder beidseitiger LKG bis hin zu Minimalformen wie einem Hypotelorismus sowie einem solitären medianen oberen Schneidezahn. Aufgrund der sehr hohen intrauterinen Letalität ist die Inzidenz mit 1 – 4 auf 1000 Feten pränatal deutlich höher als bei Geburt (ca. 1,2 auf 10000). Die Ätiologie ist sehr heterogen und reicht von Chromosomenanomalien (am häufigsten Trisomie 13 (ca. 75%), seltener Trisomie 18, Triploidie, del(2p), dup (3p), del (7q), del (13q), del (18p), del(21q))) über bekannte genetische Syndrome und nicht-syndromale monogene Erkrankungen (mindestens 14 bekannte Gene für isolierte HPE) bis hin zu exogenen Faktoren (u. a. Infektionen, ma-

ternaler Diabetes, Hypercholesterinämie). Eine deutlich erhöhte Aneuploidierate besteht bei zusätzlicher Detektion extrafazialer Fehlbildungen (ca. 40 – 50% vs. 4% bei isolierter HPE) (Chen 2009b; Chow et al. 1996; Blaas et al. 2002).

Bei Neuralrohrdefekten, die in etwa 1 – 2 auf 1000 Neugeborenen vorliegen, kommt es aufgrund eines Fehlverschlusses des Neuralrohrs in der dritten oder vierten SSW zu entsprechenden Fehlbildungen. Je nach Ausprägung kommt es entweder zu einem Anenzephalus, einer Enzephalozele oder am häufigsten zu einer Spina bifida. Bei der Spina bifida occulta, die durch die Haut bedeckt und dadurch „unsichtbar" ist, zeigt sich zumeist nur ein kleiner knöcherner Defekt im Wirbelbogen ohne Beeinträchtigung des Rückenmarks. Bei der Meningozele stülpen sich die Rückenmarkshäute, bei der Myelomeningozele die Rückenmarkshäute inklusive Rückenmark nach außen (sichtbar als Zyste). Die Prognose ist abhängig von der Höhe sowie dem Schweregrad der Nervenschädigung sowie von assoziierten Fehlbildungen (u. a. Hydrozephalus, Arnold-Chiari-Malformation). Bei der Inzidenz gibt es Unterschiede abhängig von der Ethnie, der geographischen Lage, dem sozioökonomischen Status sowie dem Ernährungszustand (z. B. Folsäuremangel), als Risikofaktoren zählen u. a. monogene Erkrankungen (Meckel-Syndrom, Roberts-Syndrom, spondylokostale Dysostose (ARSD), Walker-Warburg-Syndrom, Mutationen im MTHFR-Gen), Teratogene (Valproinsäure, Folsäure-Hemmstoffe wie Aminopterin/Methotrexat, Thalidomid) sowie ein mütterlicher Diabetes. Nur in etwa 13% lassen sich chromosomale Aberrationen, insbesondere eine Trisomie 18, eine Trisomie 13, eine Triploidie oder andere strukturelle Aberrationen nachweisen, beim isolierten Auftreten sinkt die Aneuploidierate auf 4% (Babcook et al. 2000; Snijders et al. 1996a; Souka and Nicolaides 1997; Chen 2007a).

Die Agenesie des Corpus callosum gehört zu den häufigsten angeborenen Gehirnfehlbildungen und wird in ca. 0,2 auf 1000 Neugeborenen sowie in ca. 23 – 60 auf 1000 Kindern mit Entwicklungsverzögerung detektiert. Der Großteil der Agenesiefälle ist idiopathisch (ca. 55 – 70%), in ca. 20 – 35% der Fälle finden sich genetische Faktoren (monogen (u. a. Andermann-Syndrom (KCC3), X-chromosomale Lissenzephalie mit abnormen Genitalien (XLAG) (ARX), Mowat-Wilson-Syndrom (ZFHX1B), Corpus callosum Agenesie mit fetaler Laktatazidose (MRPS16), HSAS/MASA-Syndrom (L1CAM)), syndromal (u. a. akrokallosales Syndrom, Aicardi-Syndrom, Chudley-McCullough-Syndrom, Donnai–Barrow-Syndrom FG-Syndrom, genito-patellares Syndrom, Temtamy-Syndrom, Toriello-Carey-Syndrom, Vici-Syndrom), in etwa 10 – 20% Chromosomenstörungen, des Weiteren können infektiöse, vaskuläre oder maternale Faktoren (u. a. fetales Alkoholsyndrom) ursächlich für die fehlende/unvollständige Ausbildung des Balkens sein. Stellt sich der Balkenmangel im Ultraschall in Kombination mit multiplen weiteren sonographischen Fehlbildungen dar, lassen sich häufig assoziierte Chromosomenstörungen nachweisen u. a. die Trisomie 18, die Trisomie 8, die Trisomie 13, die Trisomie 21 sowie die Triploidie. Beim isolierten Vorliegen einer Corpus callosum Agenesie ist das Risiko für numerische Chromosomenstörungen gering, es können jedoch in einem relevanten Prozentsatz Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen mittels Array-CGH detektiert werden (D'Antonio et al. 2016b; Paul et al. 2007; Glass et al. 2008; Santo et al. 2012).

Chromosomenanomalien können des Weiteren mit einer veränderten Kopfform (z. B. Brachyzephalie, *lemon-sign*, *strawberry-shaped head*) oder Kopfgröße (Mikrozephalie/Makrozephalie) einhergehen. Die Brachyzephalie, bei der sich der Schädel im Ultraschall verkürzt darstellt, wird in manchen Publikationen als Softmarker für die Trisomie 21 geführt. Die Detektion im pränatalen Ultraschall ist schwierig (Messungenauigkeit) und es besteht eine starke Überschneidung der Messwerte mit euploiden Feten. Daher wird nach aktueller Datenlage die Brachyzephalie nicht als spezifischer Parameter

für ein erhöhtes Aneuploidierisiko betrachtet. In Studien die eine Ratio zwischen dem biparietalen und dem frontookzipitalen Durchmesser heranzogen, könnte allerdings in 19% der Trisomie 21-Feten zwischen der 12. – 14. SSW ein Wert über der 95. Perzentile ermittelt werden (Borenstein et al. 2006).

Unterschreitet der Messwert des frontookzipitalen Kopfumfangs, der mittels Ellipsen-Funktion auf Höhe der transthalamischen Ebene bestimmt wird, die dritte Perzentile wird dies als Mikrozephalie bezeichnet (gleichzeitige Reduktion des Hirnvolumens). Die Mikrozephalie kann eingeteilt werden in eine primäre/sekundäre Form (Auftreten nach der U2-Untersuchung), eine isolierte oder syndromale Form, eine proportionierte (Körperlange im gleichen Maße reduziert) oder nicht-proportionierte Form sowie eine familiäre bzw. nicht-familiäre Form. Häufig finden sich zu niedrige Messwerte aufgrund eines falsch ermittelten Entbindungstermins (Gestationsalter), Messungenauigkeiten sowie aufgrund eines schmalen biparietalen Kopfdurchmessers bei Steißlage. Diverse weitere Faktoren können eine Mikrozephalie bedingen, unter anderem mütterliche Erkrankungen (Phenylketonurie, Diabetes mellitus, Infektionen (Cytomegalievirus, Toxoplasma gondii, Zikavirus), Mangelernährung) sowie mütterliche Medikamenteneinnahme (Antiepileptika, Alkohol, Metamphetamin, Kokain). Sonographisch sollte abgeklärt werden, ob sich Hinweiszeichen für eine insuffiziente fetale Versorgung (symmetrische IUGR bei Plazentainsuffizienz, Hypoxie aufgrund eines Schlaganfalls, Fruchttod eines Fetus bei monochorialer Zwillingsschwangerschaft, Hirnblutung) oder eine andere ursächliche fetale Fehlbildung (ZNS-Anomalien wie HPE, offene Spina bifida, Enzephalozele) ergeben. Bei einer syndromalen Konstellation sind neben den Chromosomenstörungen eine Vielzahl spezifischer monogener Erkrankungen bekannt (u. a. Cornelia-de-Lange-Syndrom, Seckel-Syndrom, *microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism*, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom). Insgesamt kann die Mikrozephalie bei mehr als 1400 genetisch bedingten Erkrankungen auftreten. Die Inzidenz der Mikrozephalie liegt bei der Trisomie 13 bei etwa 10 – 24%, bei der Trisomie 18 bei 1% (Kaindl et al; Chen 2009b).

#### 1.2.1.1.2.2 Herzfehler

Angeborene Herzfehler gehören mit einer Inzidenz von etwa 4 – 10 auf 1000 Lebendgeburten zu den häufigsten Fehlbildungen, pränatal ist die Detektionshäufigkeit nochmals deutlich höher. Neben den Chromosomenstörungen (u. a. Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Pallister-Killian-Syndrom (Tetrasomie 22p), Turner-Syndrom, Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p-Deletion), Williams-Beuren-Syndrom (7q11.23-Deletion), Alagille-Syndrom (20p12-Deletion), Di-George-Syndrom (22q11.2-Deletion)) sowie monogenen Syndromen (Noonan-Syndrom, Marfan-Syndrom), wird angenommen, dass der Großteil der kardiovaskulären Fehlbildungen multifaktoriellen Ursprungs ist (ca. 80 – 85%). Die Rate chromosomaler Anomalien wird postnatal mit etwa 8 – 10% angegeben, pränatal liegt die Aneuploidierate nochmals höher bei etwa 20 – 30%. Vor allem beim AV-Kanal werden häufig Chromosomenstörungen detektiert (ca. 30 – 50%), in ca. 80 – 85% der aneuploiden Feten lässt sich eine Trisomie 21 nachweisen, seltener findet sich eine Trisomie 18 oder eine Trisomie 13. Beim VSD liegt der Anteil an chromosomalen Aberrationen etwa bei 40%, bei der Fallot'schen Tetralogie in etwa bei 35 – 40% (Chen 2009c; Roos-Hesselink et al. 2005).

Die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei isolierten fetalen Herzfehlern beträgt ca. 16%, bei zusätzlichen extrakardialen Fehlbildungen ca. 65%. Die Rate an Herzfehlern ist abhängig von der entsprechenden Chromosomenstörung (Trisomie 18 – 52%, Turner-Syndrom – 48%, Trisomie 13 –

43%, Trisomie 21 – 26%, Triploidie – 16%), des Weiteren finden sich je nach Aneuploidie ein unterschiedliches Spektrum an Fehlbildungen (Snijders et al. 1996a). Während bei der Trisomie 21 häufig Septumdefekte (v. a. AV-Kanal) sowie seltener eine Fallot'sche Tetralogie vorliegen, findet man bei der Trisomie 18 vor allem einen VSD oder komplexe Herzfehler (Fallot'sche Tetralogie, DORV) zumeist in Kombination mit dysplastischen Herzklappen. Bei der Monosomie X finden sich vorwiegend Fehlbildungen des linken Herzens bzw. des linken Ausflusstraktes, wie Fehlbildungen der Aorta (Aortenisthmusstenose, hypoplastische Aorta) sowie der Aortenklappen und ein hypoplastisches Linksherz, wohingegen bei der Trisomie 13 sowie bei der Triploidie keine typischen Herzfehler beschrieben werden (Chen 2009c).

#### 1.2.1.1.2.3 Hernien

Der Nabelschnurbruch des Fetus, der auch als Omphalozele oder Exomphalos bezeichnet wird, entspricht einem medianen Bauchwanddefekt mit Verlagerung der Eihäute, des Peritoneums, der Nabelgefäße sowie variablen Anteilen der intraperitonealen Organe (Darmschlingen, Leber, Magen) nach außen. Bis zur 12. SSW kann eine Omphalozele noch physiologischen Ursprungs sein, liegt die Herniation allerdings noch nach der 14. SSW vor oder beinhaltet Anteile der Leber ist von einer pathologischen Omphalozele auszugehen. Die Prävalenz sowie die Aneuploidierate der Omphalozele steigt mit erhöhtem mütterlichen Alter und sinkt mit zunehmendem Gestationsalter (Prävalenz der Omphalozele zwischen 11. – 14. SSW – 0.074%, 20. SSW – 0,035%, Geburt – 0,029%). Ursächlich hierfür ist die hohe intrauterine Mortalität der am häufigsten zugrundeliegenden Chromosomenanomalien, in ca. 60 – 70% der aneuploiden Fälle liegt eine Trisomie 18 vor, in ca. 20% eine Trisomie 13. Die Inzidenz der chromosomalen Aberrationen liegt bei Neugeborenen mit Omphalozele bei etwa 10 – 15%, wohingegen zwischen der 11. – 14. SSW Aneuploidieraten von bis zu 67% ermittelt wurden (pränatale Gesamtinzidenz im zweiten/dritten Trimenon von ca. 30%). Neben den klassischen Aneuploidien sowie strukturellen Chromosomenstörungen (u. a. Duplikationen von 3q, 4q, 5p, 6q, 15q, 17q, Deletion 1q, 9p, Tetrasomie 12p) findet sich eine Omphalozele auch beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom (u. a. Duplikation 11p15, paternale UPD 11), bei der Cantrell-Pentalogie, bei der VACTERL-Assoziation sowie beim OEIS-Syndrom (Snijders et al. 1995c; Chen 2007b; Snijders et al. 1996a).

Eine kongenitale Zwerchfellhernie hat eine Inzidenz von 1 auf 4000 Lebendgeburten und kann sich pränatal entweder direkt anhand der Verlagerung von Bauchorganen in den Thoraxbereich oder indirekt anhand eines Polyhydramnions, einer Verschiebung des Mediastinums sowie, bei linksseitiger Herniation (am häufigsten, ca. 80 – 90%), einer Rechtslage des Herzens sowie einer Lungenhypoplasie darstellen. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt, neben den chromosomalen Aneuploidien, die in etwa 10 – 30% der Fälle detektiert werden (vor allem Trisomie 18, seltener Trisomie 13, Trisomie 21 sowie eine Vielzahl struktureller Chromosomenstörungen (u. a. Tetrasomie 12p, Deletionen von 15q26, 8p23, 8q22, 4p16, 1q42, 3q22, Duplikationen von 22q11, 4q28.3q32, 1q25q31.2, 2p23p25)) wird eine Zwerchfellhernie mit weiteren monogenen nicht-syndromalen sowie syndromalen Erkrankungen assoziiert. Im Umkehrschluss findet sich eine Zwerchfellhernie nur in etwa 10% der Feten mit Trisomie 18 sowie in 6% der Feten mit Trisomie 13 (Snijders et al. 1996a; Chen 2009c).

#### 1.2.1.1.2.4 Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes

Die Duodenalstenose bzw. -atresie, die in 1 auf 5000 – 10000 Lebendgeburten detektiert wird, entspricht einer Verengung oder einem kompletten Verschluss des Zwölffingerdarms (=Duodenum, erster Abschnitt des Dünndarms). Sonographisch lässt sich diese Fehlbildung zumeist erst nach der 24. SSW nachweisen, der Magen sowie der Dünndarmabschnitt vor der Stenose sind deutlich erweitert und lassen sich als sogenannte *double bubble* darstellen, zusätzlich zeigt sich aufgrund der resultierenden Schluckstörung oft ein Polyhydramnion. Die meisten Fälle einer Duodenalstenose sind sporadisch, in etwa 20 – 30% liegt eine Trisomie 21 zugrunde (Inzidenz der Duodenalatresie bei Trisomie 21 liegt bei ca. 3 – 5%) (Nicolaides et al. 1992d; Witters et al. 2011; Sigmon et al. 2020; Bishop et al. 2019).

Die Ösophagusatresie, bei der sich der Verschluss in der Speiseröhre befindet, lässt sich im zweiten/ dritten Trimenon sonographisch in Kombination mit einer tracheo-ösophagealen Fistel (ca. 86%), einem kleinen Magen, einem Polyhydramnion sowie einer IUGR darstellen. Die Inzidenz liegt bei 1 auf 2500 – 3000 Neugeborenen, die meisten Fehlbildungen sind idiopathisch und liegen isoliert vor, bei etwa der Hälfte der Fälle finden sich weitere Ultraschallauffälligkeiten, zumeist aus dem VACTERL-Spektrum (V – vertebral (Spina bifida, Skoliose, Blockwirbel), A – anorektal (Analatresie), C – cardial (häufig VSD, Fallot), T – tracheal (tracheo-ösophageale Fistel), E – esophageal (Ösophagusatresie), R – renal (Nierenagenesie, Hydronephrose), L – limbs (Fehlbildungen der Extremitäten: Syndaktylie, Polydaktylie, Klumpfuß bzw. Klumphand)) oder treten in Verbindung mit dem CHARGE- oder Potter-Syndrom auf. Die Datenlage bezüglich chromosomaler Aberrationen ist gering, die Inzidenz wird mit ca. 5% angegeben. Am häufigsten findet sich eine Trisomie 18, seltener eine Trisomie 21 (am häufigsten bei isolierter Ösophagusatresie ohne Fistelbildung) oder Deletionen von 13q, 22q11 und 17q22q23.3 (Spitz 2007).

#### 1.2.1.1.2.5 Wachstumsretardierung

Ist das durch den fetalen Ultraschall ermittelte Gewicht kleiner der 10. Perzentile spricht man von einer IUGR. Dabei muss zwischen einer symmetrischen (20 – 30%, alle Messdaten des Fetus gleichermaßen reduziert) und einer asymmetrischen Form (70 – 80%, Abdomenumfang stark reduziert, Körperlänge und Kopfumfang normal) unterschieden werden. Mütterliche Faktoren umfassen unter anderem mangelnde Nährstoffversorgung (niedriges mütterliches Gewicht, exzessive körperliche Betätigung, insuffiziente Ernährung, kurzer Abstand zwischen den Schwangerschaften), Medikamenten- oder Suchtmittelkonsum (Nikotin, Alkohol, Marihuana, Kokain), maternale Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Bluthochdruck, chronische Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematodes, Anti-Phospholipidsyndrom, Anti-Cardiolipin-Antikörper), Sichelzellanämie), Präeklampsie sowie Infektionen. Plazentare Ursachen wie niedriges Plazentagewicht, insuffiziente Gefäßversorgung (Fehlanlage, Gefäßverschlüsse), Partialmolen, Entzündungen, Ablösungen oder Einblutungen können ebenso zu einer IUGR führen wie fetale Faktoren (*small for gestational age fetus*, genetische Faktoren (u. a. Cornelia-de-Lange-Syndrom, Silver-Russel-Syndrom), schwere Fehlbildungen (u. a. Herzfehler, tracheo-ösophageale Fistel, Zwerchfellhernie, Omphalozele, ZNS- sowie anorektale Malformationen), Mehrlingsschwangerschaft, fetale metabolische Erkrankungen) (Sharma et al. 2016).

Chromosomenstörungen finden sich in etwa 20% der Feten mit IUGR, die Aneuploidierate ist abhängig vom Gestationsalter, vom Vorliegen weiterer sonographischer Auffälligkeiten, von der

Fruchtwassermenge sowie von der Durchblutung der Nabelschnurarterien. Bei der symmetrischen IUGR liegt zumeist eine Trisomie 18 (IUGR + Polyhydramnion), eine Trisomie 13 oder eine diandrische Triploidie, bei der frühen asymmetrischen Form eine digynische Triploidie zugrunde. Im Umkehrschluss findet sich eine IUGR bei 60 – 70% der Feten mit Trisomie 18, bei 30 – 50% mit Trisomie 13, bei 60 – 100% mit Triploidie und bei 55% mit Turner-Syndrom (Chen 2009a).

#### 1.2.1.1.2.6 Fehlbildungen der Extremitäten

Die häufigsten strukturellen Extremitätenfehlbildungen, die im Zusammenhang mit Aneuploidien beobachtet werden, sind die Radiusaplasie, die Polydaktylie sowie Fehlstellungen der Hände und der Füße.

Die Radiusaplasie, die in etwa 1:12000 bis 1:30000 Neugeborenen beobachtet wird, ist definiert als partielles bzw. vollständiges Fehlen der Speiche, häufig in Kombination mit einer Hypoplasie des ersten Metakarpale sowie des Daumens (im Sinne eines radialen longitudinalen Reduktionsdefekts). Der Radiusdefekt tritt am häufigsten sporadisch auf (u. a. durch insuffiziente Gefäßversorgung, mütterlichen Diabetes, teratogene Belastung (Thalidomid, Kokain, Valproinsäure, hohe Dosen Vitamin A)), seltener sind Chromosomenstörungen oder spezifische Syndrome (TAR-Syndrom, Holt-Oram-Syndrom, Fanconi-Anämie, Baller-Gerold-Syndrom, VACTERL-Assoziation, Townes-Brocks-Syndrom, Nager-Syndrom) ursächlich. In etwa 5 – 10% der Fälle einer Trisomie 18 lässt sich im pränatalen Ultraschall eine Radiusaplasie detektieren (Elmakky et al. 2015; Entezami et al. 2002; Tayel et al. 2005; Sepulveda 1995).

Bei der Polydaktylie, bei der entweder zusätzliche Hand- und/oder Fußgliedmaßen vorliegen, lassen sich in eine präaxiale (Daumen oder Großzehe), eine axiale sowie eine postaxiale (kleiner Finger/Zeh) Form unterscheiden. Als isolierte Auffälligkeit (etwa ein Drittel der Fälle) wird diese Fehlbildung zumeist autosomal dominant vererbt (bekannte Gene: ZNF141, GLI3, MIPOL1, IQCE, PITX1, GLI1). Die Inzidenz ist abhängig von der Subgruppe (präaxial etwa 0,08 – 1,4:1000, postaxial etwa 1 – 2:1000 Geburten) sowie unter anderen bei der postaxialen Polydaktylie von der ethnischen Herkunft (Inzidenz in der afrikanischen Bevölkerung etwa 1:100). In den anderen zwei Dritteln tritt die Polydaktylie als assoziierte Fehlbildung bei einer Vielzahl von Syndromen (etwa 30% u. a. Bardet-Biedl-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, C-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom, Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome, Ellis-van-Creveld-Syndrom, Joubert-Syndrom) sowie aufgrund von Chromosomenaberrationen (etwa 33%) auf. Die häufigste Aneuploidie, die bei der Polydaktylie detektiert wird, ist die Trisomie 13 (ca. 25%). Auch die Duplikation der spezifischen Region q21 – q32 auf dem langen Arm des Chromosom 13 ist mit dem gleichen Phänotyp assoziiert. In seltenen Fällen findet sich eine Trisomie 18 als ursächliche Veränderung (Tayel et al. 2005; Umair et al. 2018; Filges et al. 2011).

Der Klumpfuß ist eine häufige Fehlbildung die bei etwa 1 – 2 auf 1000 Neugeborenen auftritt und neben den Aneuploidien, die in etwa 20% der Fälle detektiert werden, u. a. Ursache einer Raumknappheit (z. B. aufgrund ungünstiger Lage in der Gebärmutter, Amniotisches-Band-Syndrom, Oligohydramnion), einer maternalen Medikamenteneinnahme (Folsäure-Antagonisten) oder einer fehlenden neuronalen Versorgung (z. B. aufgrund eines Neuralrohrdefektes (Spina bifida), fetale Hirnschädigung) sein kann. Wie bereits erwähnt ist die häufigste zugrundeliegende Chromosomenstörung die Trisomie 18 bei der in ca. 20 – 30% der Fälle ein Klumpfuß oder Wiegenkufenfüße auftreten,

seltener lassen sich eine Trisomie 13 oder eine Triploidie nachweisen (Bronsteen et al. 2004a; Sucu and Demir 2020; Offerdal et al. 2007; Nyberg et al. 1993a).

#### 1.2.1.1.2.7 Gesichtsauffälligkeiten

Die LKG ist mit einer Inzidenz von 1:700 bis 1:1000 (starke geographische und ethnische Unterschiede) eine der häufigsten Fehlbildungen. Nur in < 1% der Neugeborenen findet sich eine ursächliche Chromosomenabberration (zumeist multifaktorielle Genese oder Teilaspekt einer syndromalen Erkrankung). Die fetale Aneuploidierate liegt bei etwa 30 – 50% und ist abhängig von der SSW (infauste Prognose der häufigen Trisomien), der Ausprägung der Spaltbildung (isolierte Lippenspalte/ isolierte Gaumenspalte/LKG), der Lokalisation (mediane, bilaterale, unilaterale Spaltbildung) sowie vom Vorhandensein assoziierter Fehlbildungen (v. a. ZNS-Auffälligkeiten), mit der höchsten Inzidenz bei der medianen LKG. Je nach Literaturdaten findet sich eine Trisomie 13 in etwa 25 – 40% der Fälle (macht ca. 50 – 70% der Aneuploidien aus), eine Trisomie 18 ist in etwa 10 – 15% ursächlich. Im Umkehrschluss kann eine LKG bei etwa 35% (26 – 48%) der Feten mit Trisomie 13 und 15% der Feten mit Trisomie 18 beobachtet werden (Bergé et al. 2001; Gillham et al. 2009; Chen 2009b).

Chromosomale Aberrationen können des Weiteren mit einer Vielzahl von Augenfehlbildungen einhergehen. Vor allem die Trisomie 13 präsentiert sich mit einem breiten Spektrum ophthalmologischer Auffälligkeiten, wie Mikro- bzw. Anophthalmie, Hypotelorismus/Zyklopie, Kolobomen, Netzhautdysplasien, Katarakten sowie weiteren Hornhautdefekten (Carey 2010).

#### 1.2.1.1.2.8 Abweichungen in der Fruchtwassermenge

Bei einem Polyhydramnion (Inzidenz etwa 0,2 – 1,6% aller Schwangerschaften) liegt die Fruchtwassermenge über der Norm, beim Oligohydramnion darunter. Der obere Grenzwert des Fruchtwasserindexes (Summe der Fruchtwasserdepots aus allen vier Quadranten) liegt bei 24 cm, Werte zwischen 25,0 – 29,9 cm werden als mild, 30,0 – 34,9 cm als moderat und > 35,0 cm als schwere Form des Polyhydramnions eingestuft. Die meisten Fälle sind idiopathisch (Polyhydramnion bei unauffälligem Fetus, etwa zwei Drittel), abhängig vom Schweregrad des Polyhydramnions (mild ca. 12 – 16%, moderat ca. 25 – 26%, schwere Form ca. 53 – 79%) lassen sich weitere assoziierte sonographische Auffälligkeiten nachweisen, darunter finden sich Herzfehler, Fehlbildungen des Magen-Darm-Traktes (u. a. Ösophagus- oder Duodenalatresie, Fehlanlage des Anus), Herniation (Zwerchfellhernie, Omphalozele), des ZNS, der Atemwege sowie muskuloskelletale Erkrankungen. Maternale Faktoren sind unter anderem Infektionen (Parvovirus B19, Röteln, Cytomegalievirus, Toxoplasmose, Syphilis), ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Blutgruppenunverträglichkeiten (fetale Anämie), Mehrlingsschwangerschaften oder inadäquate Medikamenteneinnahme (z. B. Lithium). Die Fehlbildungen bzw. Erkrankungen führen entweder durch eine verminderte Resorption (verminderter Schluckreflex, Obstruktion) oder durch eine gesteigerte Flüssigkeitsbildung zum Polyhydramnion. Die Aneuploidierate bei assoziierten Fehlbildungen liegt etwa bei 10% (in Kombination mit Duodenalatresie v. a. Trisomie 21, bei IUGR sowie weiteren assoziierten Fehlbildungen v. a. Trisomie 18 und Trisomie 13), eine Metaanalyse aus Literaturdaten von 1729 Feten mit isoliertem Polyhydramnion konnte eine Aneuploidierate von 2,8 ± 3,7% (0,0 – 13,8%) ermitteln (Sagi-Dain and Sagi 2015; Dashe 2002; Kornacki et al. 2017; Hamza et al. 2013; Pri-Paz et al. 2012).

Beim Oligohydramnion liegt der Fruchtwasserindex unter 5 cm. Abhängig von der SSW finden sich in etwa 50% der Feten im zweiten Trimenon und 22% der Feten im dritten Trimenon ursächliche

fetale Fehlbildungen (am häufigsten Anomalien des Urogenitaltraktes (Nierenagenesie, Obstruktion des ableitenden Harnsystems, zystische Nierendegeneration)), weitere Ursachen sind eine schwere IUGR, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Schwangerschaft über dem Termin sowie maternale Faktoren (u. a. Plazentainsuffizienz aufgrund Bluthochdruck, Präeklampsie, oder Dehydratation, Medikation). Eine zugrundeliegende Chromosomenstörung zeigt sich in etwa 13% der Feten mit weiteren sonographischen Auffälligkeiten (v. a. Trisomie 13 und Triploidie), bei isoliertem Auftreten ist eine Aneuploidie eher selten (Shipp et al. 1996; Dubil and Magann 2013).

#### 1.2.1.2 Biochemisches Screening

Da sich bei aneuploiden Feten Abweichungen einiger fetoplazentarer Laborparameter nachweisen lassen, kann eine entsprechende Blutuntersuchung bei der Schwangeren als weitere nicht-invasive Methode zur Risikobestimmung herangezogen werden.

Im ersten Trimenon werden die im plazentaren Trophoblasten gebildeten Hormone PAPP-A sowie das freie β-hCG gemessen. Das PAPP-A zeigt bei den klinisch relevanten Trisomien sowie der Monosomie X erniedrigte Werte, die Konzentration der ß-Kette des humanen Choriongonadotropins ist abhängig von der zugrundeliegenden Chromosomenstörung. Bei der Trisomie 21 lassen sich erhöhte β-hCG-Werte nachweisen, die Kombination der beiden Blutwerte mit dem maternalen Alter ergibt eine Detektionsrate von 60 – 75% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 5%, die Erweiterung um die Bestimmung der fetalen NT (ETT) erhöht die Sensitivität auf 90%. Die diandrische Triploidie präsentiert sich mit extrem hohen ß-hCG-Werten sowie einer milden PAPP-A-Reduktion, wohingegen bei der Triploidie mütterlichen Ursprungs ausgeprägt niedrige ß-hCG- sowie PAPP-A-Konzentrationen gemessen werden. Bei der Trisomie 18 sowie der Trisomie 13 sind die β-hCG-Konzentrationen ebenfalls erniedrigt, beim Turner-Syndrom lassen sich normale β-hCG-Werte bestimmen. Die Detektionsrate des ETT (NT + ß-hCG + PAPP-A) liegt bei der Trisomie 18 bei 95 – 97%, bei der Trisomie 13 bei 80 – 90% und beim Turner-Syndrom bei 92 – 95% (Nicolaides 2004; Palka et al. 2019).

Im zweiten Trimenon werden beim sogenannten Triple-Test zwischen der 16. und 20. SSW die Parameter hCG, Alpha-Fetoprotein (AFP) und das unkonjugierte Östriol gemessen, wobei der hCG-Spiegel die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist. Die Detektionsrate dieser Serumparameter liegt bei der Trisomie 21 bei etwa 70%, in Kombination mit den Ergebnissen des ETT liegt die Sensitivität bei etwa 94% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 1%. Die Konzentration des AFP, dass im fetalen Dottersack und später in der fetalen Leber gebildet wird, liegt bei der Trisomie 21, beim Turner-Syndrom und bei einem Großteil der Feten mit Trisomie 18 oder 13 unterhalb des Grenzwertes. Da das AFP bei einem Neuralrohrdefekt vermehrt in den mütterlichen Blutkreislauf übertritt, können bei der Trisomie 18 sowie der Trisomie 13 beim Vorliegen einer Verschlussstörung auch erhöhte Werte vorliegen. Beim hCG wird im zweiten Screeningintervall die Gesamtkonzentration bestimmt, Abweichungen sind identisch zu denen der ß-Kette zu sehen. Das unkonjugierte Östriol, dass über mehrere Stoffwechselschritte über die fetale Nebennierenrinde, die fetale Leber sowie über die Plazenta gebildet wird, dient als Parameter für die fetale Entwicklung und liegt bei den chromosomalen Aberrationen unterhalb des Grenzwertes (Rose and Mennuti 1993; Palka et al. 2019).

#### 1.2.1.3 Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT)

Die aktuellste Methode zur Detektion fetaler Chromosomenanomalien stellen die nicht-invasiven pränatalen Tests dar. Bei diesem Verfahren wird die zellfreie fetale Desoxyribonukleinsäure (DNA), die aus dem fetalen Trophoblasten in den maternalen Kreislauf übergeht, im mütterlichen Blut untersucht. Ab der 9. – 10. SSW ist in den meisten Schwangerschaften (ca. 95%) eine entsprechende Diagnostik möglich, mittels eines komplexen Analyseverfahrens können prozentuale Abweichungen der Chromosomen detektiert werden. Ursprünglich entwickelt für die Trisomie 21 (Sensitivität von 99%) wurde der Test im Verlauf um die Trisomie 18 (Sensitivität von 96%), die Trisomie 13 (Sensitivität von 91%) sowie die Geschlechtschromosomen (Sensitivität von 90%) erweitert (Harraway 2017).

Neuere Testansätze bieten zusätzlich die Möglichkeit zur Detektion von Monosomien bzw. Trisomien der anderen Autosomen, von Triploidien, von spezifischen Mikrodeletionssyndromen (u. a. Mikrodeletion 22q11.2) sowie von Deletionen bzw. Duplikationen ab einer gewissen Größe, die klinische Relevanz wird allerdings kontrovers diskutiert. Zum einen ist der positiv prädiktive Wert dieser Aberrationen so gering, dass zumeist unnötige invasive Untersuchungen erfolgen, des Weiteren ist der Großteil der Chromosomenstörungen nicht überlebensfähig, womit zwangsläufig eine psychische Belastungssituation für die Schwangere herbeigeführt wird (Harraway 2017; Palka et al. 2019).

Der NIPT stellt die sicherste nicht-invasive Methode zur Detektion der klinisch relevanten chromosomalen Störungen dar. Nach Einführung im Jahr 2012 ergab sich dadurch eine enorme Abnahme der invasiven Eingriffe, allerdings ergeben sich verfahrenstechnisch bedingt einige Einschränkungen im Vergleich zu einer klassischen Chromosomenanalyse. Bei der Untersuchung der fetalen DNA-Fragmente können die meisten strukturellen Veränderungen an den Chromosomen nicht detektiert werden. So würde zum Beispiel eine reziproke balancierte Translokation oder eine mögliche klinisch relevante Mikroduplikation oder Mikrodeletion unentdeckt bleiben. Falsch-positive Ergebnisse können sich durch Plazentamosaike, eine ursprünglich vorhandene Zwillingsschwangerschaft (*vanishing twin*) sowie durch maternale Chromosomenstörungen ergeben, falsch negative Resultate durch eine niedrige Fraktion fetaler DNA oder durch eine Mosaikkonstellation beim Feten. Nach unauffälligem ETT ergibt sich bei unauffälligem NIPT lediglich ein Restrisiko von 1 – 2% für eine unentdeckte Chromosomenstörung, zeigen sich allerdings im biochemischen Screening oder im pränatalen Ultraschall Auffälligkeiten ist von einem Restrisiko von 20 – 30% auszugehen (Palka et al. 2019; Harraway 2017).

### 1.2.2 Invasive Diagnostik

Unter dem Begriff invasive Untersuchungsverfahren werden alle Methoden subsummiert, die zur Gewinnung fetaler Zellen verwendet werden. Beim Probenmaterial handelt es sich unter anderem um Chorionzotten sowie Fruchtwasser. Eine invasive Pränataldiagnostik wird zumeist dann durchgeführt, wenn sich ein erhöhtes Risiko für eine Aneuploidie oder eine anderweitige genetische Erkrankung ergibt. Typische Indikationen hierfür sind ein erhöhtes mütterliches Alter (> 35 Jahre), ein auffälliger sonographischer Befund, ein auffälliges Ergebnis eines nicht-invasiven Screeningverfahrens (ETT, NIPT), eine auffällige vorangegangene Schwangerschaft (z. B. Chromosomenstörungen, Fehl- oder Totgeburten), Chromosomenstörungen wie Translokationen, Inversionen oder Insertionen bei einem Elternteil, eine teratogene Belastung in der Frühschwangerschaft, eine Verwandtenehe

sowie Auffälligkeiten in der Familienanamnese (Schaaf and Zschocke 2013; Carlson and Vora 2017; Brun et al. 2003).

#### 1.2.2.1 Untersuchungstechniken

Bei der klassischen Karyotypisierung handelt es sich um eine lichtmikroskopische Untersuchung der Chromosomen. Für eine Chromosomenanalyse müssen die entsprechenden Zellen zunächst kultiviert und zu einem speziellen Zeitpunkt des Zellzyklus im Wachstum gestoppt werden (Prometaphase, Metaphase). Die Sichtbarmachung der nun kondensiert vorliegenden Chromosomen erfolgt mittels spezieller Färbungen. Die häufigste Methode hierfür ist die G-Bänderung, bei der sich in etwa 400 – 850 Banden unterscheiden lassen. Im Anschluss an die Färbung werden die Chromosomen von mehreren Zellkernen ausgezählt und überprüft ob strukturelle Veränderungen vorliegen (Detektion von Veränderungen in der Größenordnung von 5 – 10 Mb möglich) (Schaaf and Zschocke 2013).

Mittels fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden können bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) spezifische komplementäre DNA-Abschnitte auf den Chromosomen sichtbar gemacht und somit im Lichtmikroskop dargestellt werden. Zum Einsatz kommen chromosomenspezifische Sonden (z. B. zur Identifizierung der Chromosomen 21, 18, 13, X und Y) oder lokusspezifische DNA-Sonden (Darstellung spezifischer Chromosomenabschnitte u. a. zur Detektion von spezifischen Mikrodeletionen, Nachweisgrenze von etwa 2 – 10 kb). Die Bindung (Hybridisierung) kann entweder an kultivierten Zellen oder mittels Interphase-FISH direkt am Gewebe erfolgen. Bei der direkten Methode kann somit innerhalb von 1 – 2 Tagen ein entsprechendes Testergebnis erzielt werden (Schaaf and Zschocke 2013).

Zur Detektion von Mikrodeletionen bzw. -duplikationen wird die sogenannte Array-CGH verwendet. Bei diesem Testverfahren wird die fetale DNA fluoreszenzmarkiert, auf den Array aufgetragen (Objektträger der mit genomweiten komplementären DNA-Fragmenten beschichtet wurde (Auflösung von bis zu 1000 Nukleotiden)), hybridisiert und im Anschluss die Intensität der einzelnen Abschnitte im Vergleich zu einer andersfarbig fluoreszenzmarkierten Kontroll-DNA gemessen. Somit können in einem Ansatz quantitative Abweichungen aller Chromosomen auf einmal detektiert werden. Nachteilig an dieser Methode ist die Tatsache, dass balancierte Chromosomenstörungen wie Translokationen oder Inversionen nicht nachgewiesen werden können (Schaaf and Zschocke 2013).

Neben der Zytogenetik (Chromosomenanalyse, FISH) sowie der Molekularen Zytogenetik (Array-CGH, Schnelltest mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)) ist die Molekulargenetik zum Nachweis monogener Erbkrankheiten mittels DNA-Analyse (u. a. Einzelgensequenzierung, *next generation sequencing* (NGS)) ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Pränataldiagnostik, der in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter beleuchtet wird.

#### 1.2.2.2 Chorionzottenbiopsie

##### 1.2.2.2.1 Definition und Untersuchungstechnik

Bei der CVS, die zumeist zwischen der 10. – 14. SSW durchgeführt wird, kann entweder transzervikal oder transabdominal plazentares Gewebe (Chorionzotten) entnommen werden. Im Vergleich zur AC ergibt sich bei dieser Untersuchungsmethode der Vorteil, dass durch die frühe Punktion und die kürzere Analysedauer (Kurzzeitkultur (1 – 2 Tage), Langzeitkultur 1 – 2 Wochen)) bereits in der

Frühschwangerschaft eine entsprechende Karyotypisierung (Chromosomenanalyse, Array-CGH) bzw. genetische Abklärung (Molekulargenetik) erfolgen kann. Somit kann zeitnah eine individuelle Betreuung der Schwangeren gewährleistet werden. Neben der höheren Kulturversagerquote sowie dem gering höheren Abortrisiko (ca. 0,2%) ist vor allem die Detektion von Plazentamosaiken, die in etwa 1 – 2% der Fälle vorliegen, als Nachteile dieser Methode zu nennen. Bei einem plazentaren Mosaik handelt es sich um eine Aneuploidie, die lediglich in den Chorionzotten und nicht beim Fetus vorliegt. Im Umkehrschluss kann in seltenen Ausnahmefällen mittels CVS auch eine Chromosomenstörung übersehen werden, die zu einem späteren Zeitpunkt entstanden und somit nicht in der Plazenta, sondern nur im fetalen Gewebe vorliegt (Schaaf and Zschocke 2013; Carlson and Vora 2017).

#### 1.2.2.2.2 Indikation

Wie bereits erwähnt wird die Durchführung einer CVS dann bevorzugt, wenn bereits früh in der Schwangerschaft eine genetische Abklärung erfolgen soll. Dies ist unter anderem bei sonographischen Auffälligkeiten, bei einem anderweitigen auffälligen nicht-invasiven Testergebnis (auffälliges biochemisches Screening) oder bei bekannten familiären genetischen Erkrankungen wie elterlichen strukturellen Chromosomenstörungen oder monogen erblichen Erkrankungen der Fall.

### 1.2.2.3 Amniozentese

#### 1.2.2.3.1 Definition und Untersuchungstechnik

Eine AC, bei der mittels einer sterilen Nadel 10 – 20 ml Fruchtwasser über die Bauchdecke entnommen wird, wird routinemäßig erst nach der 15. SSW durchgeführt. Das Abortrisiko des Eingriffs wird mit etwa 0,1% angegeben. Für eine klassische Chromosomenanalyse müssen die Fruchtwasserzellen zunächst kultiviert werden, das Testresultat liegt somit zumeist erst nach etwa 10 – 14 Tagen vor. Mittels FISH-Analyse oder PCR-Schnelltest kann innerhalb von 1 – 2 Tagen auf die Trisomien 21, 18 und 13 sowie auf Geschlechtschromosomenstörungen hin untersucht werden (Carlson and Vora 2017; Schaaf and Zschocke 2013).

#### 1.2.2.3.2 Indikation

Die Pränataldiagnostik an Fruchtwasserzellen ermöglicht die höchste diagnostische Sicherheit und stellt somit bei hohem Abklärungsbedürfnis sowohl bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf als auch bei Auffälligkeiten im Ultraschall oder anderen nicht-invasiven Untersuchungsverfahren die Methode der Wahl dar. Des Weiteren erfolgt zur genaueren Einschätzung zumeist eine zusätzliche AC bei Mosaikkonstellationen in der CVS. Am häufigsten wird die AC allerdings nach wie vor bei reiner Altersindikation durchgeführt. Zusätzlich kann anhand spezieller Untersuchungsverfahren auf ein infektiöses Geschehen (TORCH-Screening mittels PCR-Analyse) oder einen Neuralrohrdefekt (Messung des AFP sowie der Acetylcholinesterase) untersucht werden (Schaaf and Zschocke 2013; Carlson and Vora 2017).

## 1.3 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die Fallzahlen der invasiven Untersuchungen, die Indikationen für die Diagnostik, die Aneuploidieraten sowie die Altersverteilung im zeitlichen Verlauf zu beleuchten. Des Weiteren sollten die Aneuploidieraten sowie die detektierten Chromosomenstörungen abhängig vom jeweiligen Untersuchungsmaterial sowie die Unterschiede der Aneuploidieraten abhängig von der Indikation als auch des mütterlichen Alters dargestellt werden. Für die klinisch relevanten Chromosomenstörungen (Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21, Triploidie) sollte zusätzlich das Spektrum sonographischer Auffälligkeiten sowie der Schwangerschaftsverlauf untersucht werden. Im Umkehrschluss sollte gezeigt werden, mit welchen Chromosomenstörungen bei einer bestimmten Fehlbildung im fetalen Ultraschall zu rechnen ist.

Als Hypothese wurde zugrunde gelegt, dass insbesondere die nicht-invasiven Pränataltests und der pränatale Ultraschall zu einer rasanten Anwendungsverschiebung der Pränataldiagnostik geführt haben. Somit war anzunehmen, dass die invasive Diagnostik im untersuchten Zeitraum zunehmend im Rahmen einer Hochrisikosituation (auffälliger Ultraschall, auffällige Biochemie, auffälliger NIPT) veranlasst und die isolierte Altersindikation zunehmend in den Hintergrund gerückt wurde. Daraus resultierend ist von einer reduzierten Anzahl an invasiven Untersuchungen und aufgrund der optimierteren Risikoevaluierung von einer steigenden Detektionsrate chromosomaler Aberrationen über die Zeit auszugehen. Vor allem bei der CVS sollte sich aller Voraussicht nach eine deutliche Zunahme der Schwangeren < 35 Jahre zeigen, bei denen sich aufgrund der vermehrten Inanspruchnahme der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden zunehmend Risikokonstellationen finden lassen sollten (niedrigeres Aneuploidierisiko, jedoch insgesamt mehr Schwangerschaften). Vor allem für die autosomalen Trisomien war von einer erhöhten Aneuploidierate mit steigendem mütterlichen Alter auszugehen, des Weiteren von einem erhöhten Aneuploidierisiko bei Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschall sowie auffälliger Biochemie. Bei der Aneuploidierate sollte sich ein inverser Effekt mit zunehmendem Gestationsalter darstellen, bei den detektierten klinisch relevanten Chromosomenstörungen ein Überwiegen der Monosomie X sowie der Triploidie in der Frühschwangerschaft sowie ein relativer Anstieg der Trisomie 13, Trisomie 18 sowie der Trisomie 21 mit zunehmendem Gestationsalter. Des Weiteren war davon auszugehen, dass sich Feten mit Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18 sowie Triploidie im Großteil der Fälle mit sonographischen Auffälligkeiten präsentierten, wohingegen bei der Trisomie 21 die Rate deutlich niedriger einzuordnen sein sollte. Es sollte sich ebenfalls ein charakteristisches Spektrum an strukturellen Fehlbildungen bzw. Softmarkern bei den jeweiligen chromosomalen Aberrationen zeigen, im Umkehrschluss sollte sich allerdings darstellen lassen, dass es sich nur bei einem geringen Anteil um spezifische Ultraschallauffälligkeiten handelt.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Datensatz

Die Arbeit untersucht retrospektiv Daten aus 2396 CVS sowie 34182 AC, die in einem Zeitraum von 15 Jahren (2001 – 2015) am genetikum Neu-Ulm karyotypisiert wurden.

Der jeweilige Untersuchungsauftrag erfolgte unter Angabe des Alters der Patientin sowie in den meisten Fällen unter Angabe der entsprechenden Indikation sowie der SSW. Als Indikationen für die vorgeburtliche Chromosomendiagnostik wurden von den Zusendern u. a. ein erhöhtes mütterliches Alter, ein auffälliges Ergebnis eines nicht-invasiven Screeningverfahrens (auffälliger ETT, NIPT), ein auffälliger sonographischer Befund, Chromosomenstörungen bei einem Elternteil oder in der Familie, auffällige vorangegangene Schwangerschaften (z. B. Chromosomenstörungen, Fehl- oder Totgeburten), eine teratogene Belastung in der Frühschwangerschaft, eine Verwandtenehe, eine künstliche Befruchtung, eine psychische Belastungssituation sowie Auffälligkeiten in der Familienanamnese angegeben.

## 2.2 Auswertestrategien

### 2.2.1 Chromosomenstörungen

Es erfolgte zunächst eine Auswertung der entsprechenden Datensätze nach unauffälligen und auffälligen Befunde in der CVS und der AC. Im Anschluss erfolgte die Einteilung der auffälligen Chromosomenbefunde nach numerischen und strukturellen Chromosomenstörungen.

Bei den numerischen Chromosomenstörungen wurde unterschieden nach Geschlechtschromosomenstörungen und Chromosomenstörungen der Autosomen.

Die Gruppe der Geschlechtschromosomenstörungen umfasste u. a. das Turner-Syndrom mit dem Karyotyp 45,X bzw. Mosaiken aus 45,X/46,XX sowie Karyotypen mit strukturell verändertem X-Chromosomen (Deletion 46,XX,del(Xp), Isochromosom Xq (46,X,i(Xq) oder 46,X,idic(Xq)), Ringchromosom X (46,X,r(X)), das Triple-X-Syndrom (47,XXX), weitere weibliche Geschlechtschromosomenstörungen (45,X/47,XXX bzw. 45,X/46,XX/47,XXX), das Klinefelter-Syndrom (47,XXY), das 47,XYY- bzw. 48,XXYY-Syndrom sowie weitere männliche Geschlechtschromosomenstörungen (45,X/46,XY)).

Unter die Chromosomenstörungen der Autosomen wurden u. a. die Trisomie 13 (47,XX bzw. 47,XY,+13), die Trisomie 18 (47,XX bzw. 47,XY,+18), die Trisomie 21 (47,XX bzw. 47,XY,+21), weitere Trisomien der Autosomen (z. B. 47,XX,+15, 47,XY,+16), die Triploidie (69,XXX, 69,XXY, bzw. 69,XYY), sowie die Tetraploidie (92,XXXX bzw. 92,XXYY) zusammengefasst.

Bei den strukturellen Chromosomenstörungen erfolgte die Aufteilung nach balancierten strukturellen Chromosomenstörungen wie Inversionen und balancierten Translokationen (reziproke Translokationen, Robertson'sche Translokationen) und unbalancierten strukturellen Chromosomenstörungen wie Deletionen, Duplikationen, Insertionen, Ringchromosomen, Isochromosomen, Markerchromosomen sowie unbalancierten Translokationen.

Es erfolgte eine Auswertung der Häufigkeiten der Chromosomenstörungen abhängig vom Alter. Das Turner-, Triple-X- sowie Klinefelter-Syndrom wurden als eigenständige Diagnose ausgewertet, die restlichen Geschlechtschromosomenstörungen unter einer Kategorie subsummiert. Des Weiteren wurden die strukturellen Chromosomenstörungen als eine Gesamtheit definiert und die weiteren Trisomien der Autosomen, weitere Monosomien, die Tetraploidie sowie strukturelle Chromosomenstörungen mit einem zusätzlichen Chromosom (Markerchromosom, zusätzliches Isochromosom etc.) aufgrund der geringen Fallzahl unter dem Begriff „Sonstiges" zusammengefasst.

Bei den Diagnosen Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21, Turner-Syndrom sowie der Triploidie erfolgte zusätzlich eine Auswertung der jeweiligen Ultraschallauffälligkeiten sowie des entsprechenden Schwangerschaftsverlaufs. Hierbei wurde in den entsprechenden Gruppen auf die Mosaikfälle verzichtet um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Des Weiteren erfolgte eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten der oben genannten Diagnosen in Chorionzotten sowie im Fruchtwasser.

### 2.2.2 Ultraschallauffälligkeiten

Die Auswertung der sonographischen Auffälligkeiten erfolgte nach den entsprechenden Organsystemen.

Unter die Kategorie ZNS-Fehlbildungen wurden u. a. die Ventrikulomegalie, Plexuszysten, die HPE, die Spina bifida, Kleinhirnauffälligkeiten, Dandy-Walker-Malformationen, die Balkenagenesie, eine auffällige Kopfform bzw. Größe wie Mikro- oder Brachyzephalie, ein *strawberry-shaped head* oder ein *lemon-sign* gerechnet.

Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens umfassten u. a. den ASD, VSD sowie den AV-Kanal, komplexe Herzvitien (u. a. Fallot'sche Tetralogie, DORV, *double-oulet left ventricle*, Transposition der großen Arterien (TGA)), *white spot*s, das hypoplastische Linksherz, Klappenfehler (Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalklappenstenose, Aortenklappenstenose, Mitralstenose) sowie Auffälligkeiten der Aorta (Aortenisthmusstenose, rechtsseitiger Aortenbogen, reitende Aorta, Aortenbogenhypoplasie/-atresie).

Bei den Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege wurden u. a. Nierenbeckenerweiterungen, echodichte Nieren, die Nierenhypoplasie/-agenesie, die Megazystis sowie Nierenzysten beurteilt, bei den Hernien u. a. die Omphalozele, die Gastroschisis sowie Zwerchfellhernien sowie bei den Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes u. a. der hyperechogener Darm, die Duodenalstenose/-atresie sowie die Ösophagusatresie.

Die IUGR wurde als gesondertes sonographisches Merkmal ausgewertet, unter der Kategorie Auffälligkeiten der fetalen Blutversorgung wurden u. a. die SUA, Nabelschnurzysten, ein auffälliger Doppler sowie eine auffällige Plazenta zusammengefasst.

Auffälligkeiten der langen Röhrenknochen (verkürzter Femur, verkürzter Humerus, Radiusaplasie, Verkürzung der Röhrenknochen), Fußauffälligkeiten (Fußfehlstellungen (u. a. Klumpfuß, Wiegenkufenfuß)), Handauffälligkeiten (auffällige Fingerhaltung (u. a. flektierte überlappende Finger), verkürzte Mittelglieder des fünften Fingers, Klinodaktylie), Syndaktylien sowie Polydaktylie wurden in der Gruppe der Extremitätenfehlbildungen eingeordnet.

Die Kategorie Gesichtsauffälligkeiten umfasste neben der LKG, Auffälligkeiten der Nase, ein auffälliges Profil, Augenauffälligkeiten, Auffälligkeiten des Mundes bzw. des Kiefers sowie Ohrauffälligkeiten, die Kategorie übermäßige Flüssigkeitsansammlung u. a. die verdickte Nackenfalte/Nackenödem, das Hygroma colli sowie den Hydrops fetalis, die Kategorie Abweichungen der Fruchtwassermenge das Polyhydramnion, das Oligohydramnion sowie das Anhydramnion.

Für die übergeordneten Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten sowie für häufige spezifischere Ultraschallauffälligkeiten erfolgte eine Auswertung der Aneuploidierate sowie der zugrundeliegenden häufigen Chromosomenstörungen.

### 2.2.3 Veränderungen in der Pränataldiagnostik

Die Datensätze der CVS sowie der AC wurden jeweils nach Jahren unterteilt. Es erfolgte eine Auswertung des Patientenalters, der Anzahl der entsprechenden Untersuchungen, der Untersuchungsindikationen sowie der Anzahl an auffälligen Befunden im zeitlichen Verlauf.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

### 3.1.1 Alter der Patienten zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

Das mittlere Alter der Patienten bei CVS lag bei 34,8 ± 5,6 Jahren (17 bis 48 Jahre) und bei der AC bei 36,1 ± 4,3 Jahren (15 bis 59 Jahre). Die entsprechende Altersverteilung (Abbildung 1) variierte zwischen den unterschiedlichen Probenmaterialien, 54,8% der Patienten bei denen eine Chromosomenanalyse an Chorionzotten durchgeführt wurde waren ≥ 35 Jahre, wohingegen 70,5% der Patienten bei denen eine AC veranlasst wurde eine Altersindikation hatten.

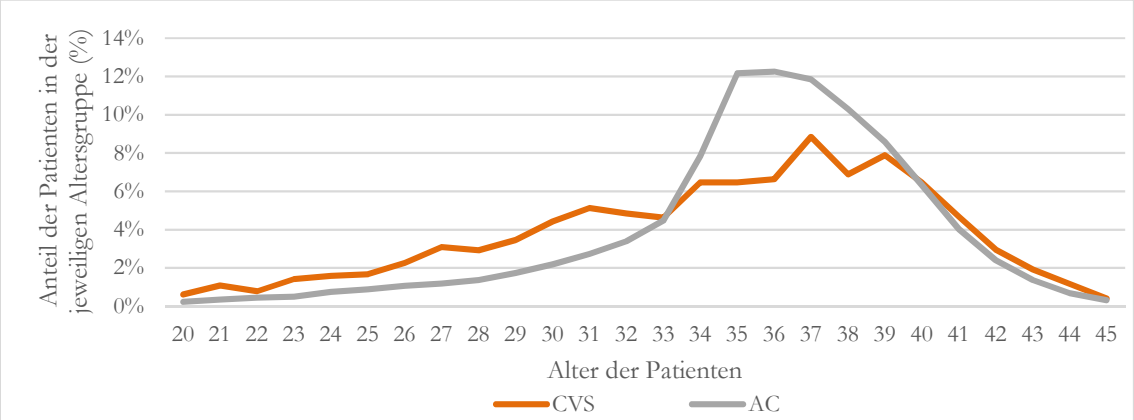


**Abbildung 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung**. Abgebildet ist der relative Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung abhängig von der Untersuchungsart in %.

### 3.1.2 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

Die SSW bei CVS lag zwischen der 9. und der 38. SSW (Mittelwert 13,6 ± 3,0 SSW) (Abbildung 2), bei 86,7% der Patienten wurden zwischen der 10. – 14. SSW Chorionzottengewebe entnommen. Der Punktionszeitraum der AC lag zwischen der 10. und der 37. SSW (Mittelwert 16,6 ± 1,9 SSW), nur in 6% der Fälle wurde vor der 15. SSW punktiert.

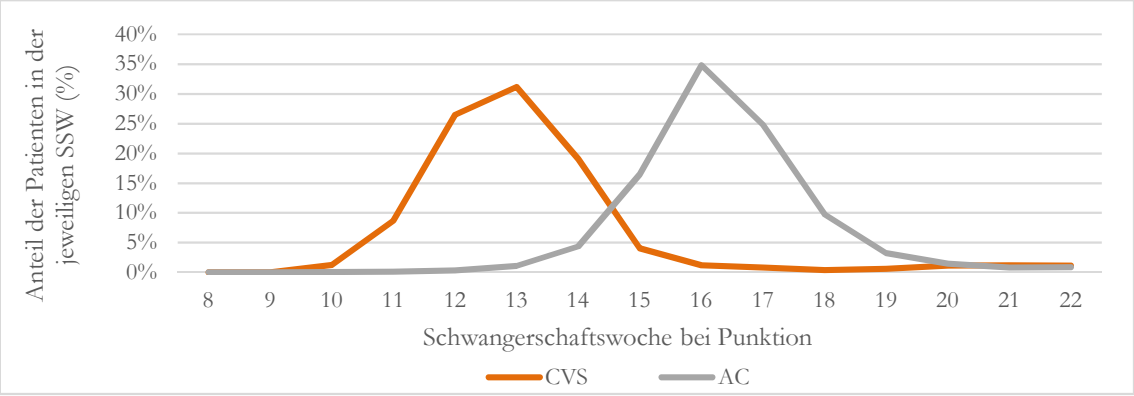


**Abbildung 2: Gestationsalter zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik.** Abgebildet ist der relative Anteil der Patienten in der jeweiligen Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung abhängig von der Untersuchungsart in %.

### 3.1.3 Indikation für die invasive Diagnostik

Der entsprechende Anteil der jeweiligen Indikation für die CVS bzw. die AC ist in Tabelle 15 bzw. Tabelle 16 aufgeführt, bei Mehrfachangaben wurde jede Indikation einzeln für sich gezählt. Sowohl bei der CVS (54,8%) als auch bei der AC (70,5%) war ein erhöhtes mütterliches Alter die häufigste angegebene Indikation bzw. ein zusätzlicher Faktor (Angabe weiterer Indikationen) für die Punktion (Abbildung 3). In 23,5% bzw. 57,2% der Fälle stellte das maternale Alter die einzige Indikation für die invasive Diagnostik dar.

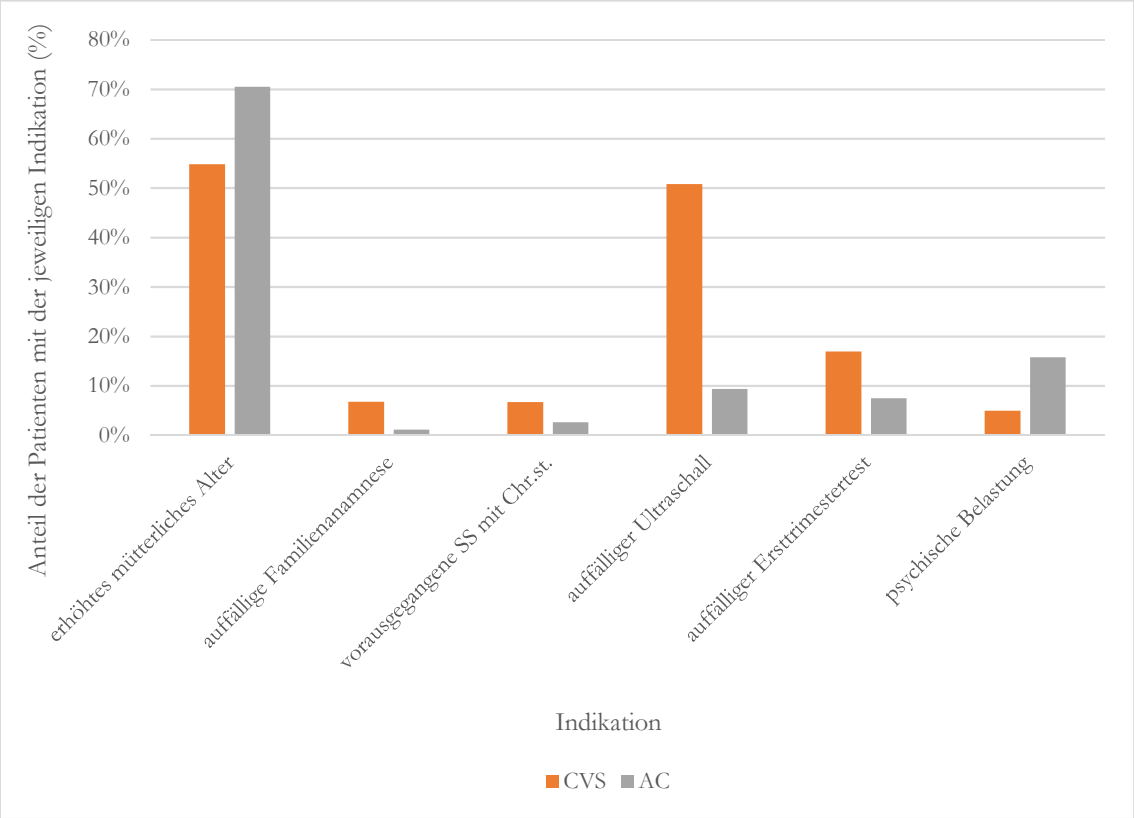


**Abbildung 3: Indikation für die invasive Diagnostik**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Indikation für die invasive Diagnostik abhängig vom der Untersuchungsart in %. SS: Schwangerschaft, Chr.st.: Chromosomenstörung.

Der Großteil der CVS- sowie der AC-Untersuchungen wurde des Weiteren aufgrund auffälliger nicht-invasiver Voruntersuchungen veranlasst (auffälliger Ultraschall (50,8% (61,0% davon < 35 Jahre) bzw. 9,4% (63,3% < 35 Jahre), auffälliger ETT (16,8% (46,4% < 35 Jahre) bzw. 7,5% (52,1% < 35 Jahre)). Weitere häufige Indikationen waren eine psychische Belastungssituation/Angst (5,0% (89,1% < 35 Jahre) bzw. 15,8% (82,3% < 35 Jahre), isoliert 3,5% (89,3% < 35 Jahre) bzw. 13,0% (81,5% < 35 Jahre)) sowie eine positive Familienanamnese (6,8% (65,6% < 35 Jahre) bzw. 1,1% (62,6% < 35 Jahre)).

In der Patientengruppe < 35 Jahre (1083 bzw. 10088 Patienten) war die isolierte psychische Belastungssituation ein wichtiger Faktor, bei den „jungen“ Schwangeren machte sie zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC sogar 7,0% bzw. 36,1% aus. In 68,5% bzw. 12,8% war bei den Patienten unter 35 Jahren des Weiteren ein auffälliger Ultraschall bzw. ein auffälliger ETT als Indikation für die CVS angegeben, bei der AC lagen die Werte bei 20,1% bzw. 13,2%.

## 3.2 Aneuploidierate und nachgewiesene Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

### 3.2.1 Chorionzottenbiopsie

#### 3.2.1.1 Detektierte Chromosomenstörungen

In 25,3% (606/2396) der Chorionzotten konnte eine Aneuploidie nachgewiesen werden (Tabelle 2). Am häufigsten fand sich die Trisomie 21 (9,7%) als ursächliche Veränderung in Chorionzotten, in 225 Fällen mit dem Karyotyp 47,XX oder 47,XY, in sieben Fällen als unbalancierte Robertson'sche Translokation (1x 13/21 (maternal), 3x 14/21 (2x *dn*, 1x maternal), 3x 21/21 (2x *dn*, 1x unklar)) und in einem Fall als Mosaik. Als zweithäufigste Ursache konnte die Trisomie 18 (4,8%) nachgewiesen werden, bei der in einigen Fällen Diskrepanzen zwischen der Kurz- und der Langzeitkultur zu beobachten waren (sieben Fälle unauffällige Kurzzeit- und auffällige Langzeitkultur, ein Fall davon als Plazentamosaik). Gemeinsam mit der Trisomie 13 (37 Fälle), die in einem Fall als Plazentamosaik und in vier Fällen als Robertson'sche 13/14-Translokation (3x *dn*, 1x maternal vererbt) vorlag, machten die überlebensfähigen autosomalen Trisomien somit 63,5% der Aneuploidien in Chorionzotten aus.

Als dritthäufigste Chromosomenanomalie konnte die Monosomie X (3,8%) in Chorionzotten detektiert werden, dabei handelte es sich in 85 Fällen um eine 45,X-Konstellation, in vier Fällen ließ sich ein Mosaik, in zwei Fällen ein Plazentamosaik nachweisen. Neben den drei Triple-X-Fällen sowie einem Fall mit Klinefelter-Syndrom handelte es sich bei den weiteren Geschlechtschromosomenstörungen um zwei Fälle mit 47,XYY-Konstellation, einem Fall mit 48,XXYY sowie drei Fällen mit 45,X/47,XY-Mosaik.

Die Triploidie wurde in 4,0% der Aneuploidien detektiert, unter der Kategorie Sonstiges (7,4%) wurden die (Mosaik-)Trisomien der anderen Autosomen (33 Fälle), die Tetraploidie und 47,XX bzw. 47,XY-Konstellationen mit zusätzlichen Markern (fünf Fälle), Isochromosomen (zwei Fälle), Inversionsduplikation (ein Fall) oder mit anderweitigen komplexen Chromosomenstörungen (zwei Fälle) zusammengefasst.

Unter den strukturellen Chromosomenstörungen fanden sich 20 balancierte (drei Inversionen (2x paternal, 1x unklar), elf balancierte reziproke Translokationen (8x paternal, 2x *dn*, 1x maternal), sechs Robertson'sche Translokationen (1x 13/14 (paternal), 3x 14/21 (3x maternal), 2x 21/22 (2x maternal)) und 31 unbalancierte Konstellationen (zwölf Deletionen, eine Duplikation, zwölf unbalancierte Translokationen (8x maternal, 2x paternal, 2x *dn*), zwei Ringchromosomen, vier komplexe strukturelle Chromosomenstörungen).

**Tabelle 2: Detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS.** Aufgeführt ist die absolute Anzahl der jeweils detektierten Chromosomenstörung sowie der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in Bezug auf die Gesamtanzahl der CVS-Untersuchungen (2396) sowie der relative Anteil an den auffälligen Befunden (606).

| Zugrundeliegende Diagnose | Absolut | Relativ (Gesamtuntersuchungen) | Relativ (auffällige Befunde) |
|---|---|---|---|
| Monosomie X | 91 | 3,8% | 15,0% |
| Triple-X-Syndrom | 3 | 0,1% | 0,5% |
| Klinefelter-Syndrom | 1 | 0,0% | 0,2% |
| Weitere Geschlechtschromosomen-störungen | 6 | 0,3% | 1,0% |
| Trisomie 13 | 37 | 1,5% | 6,1% |
| Trisomie 18 | 115 | 4,8% | 19,0% |
| Trisomie 21 | 233 | 9,7% | 38,4% |
| Strukturelle Chromosomenstörungen | 51 | 2,1% | 8,4% |
| Sonstiges | 45 | 1,9% | 7,4% |
| Triploidie | 24 | 1,0% | 4,0% |
| Gesamt | 606 | 25,3% | 100% |

### 3.2.1.2 Aneuploidierate abhängig vom maternalen Alter

In Abbildung 4 lässt sich die steigende Aneuploidierate mit zunehmendem mütterlichen Alter beobachten. Bei Patienten die zum Zeitpunkt der CVS 25, 30, 35, 40 sowie 45 Jahre alt waren fand sich 12,5%, 26,4%, 27,7%, 30,3%, 10,0% eine ursächliche Chromosomenstörung, ab dem 30. Lebensjahr schwankte der Anteil allerdings durchweg zwischen ca. 20 – 30% und unterschied sich wenig zwischen den Altersklassen (Tabelle 3).

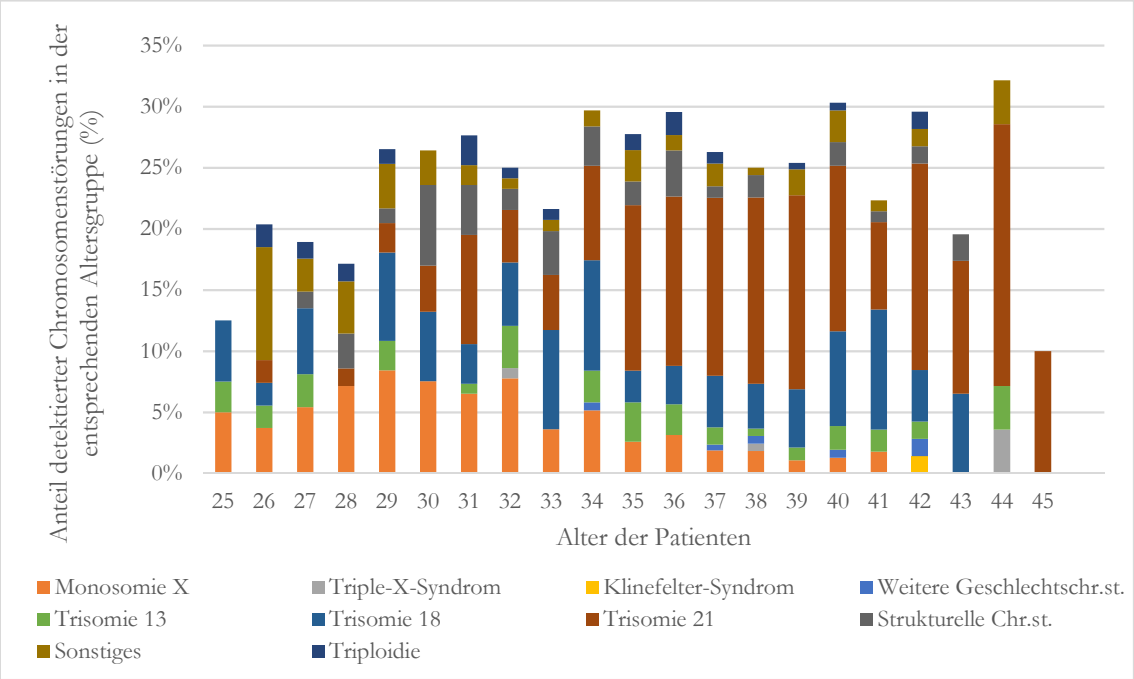


**Abbildung 4: Aneuploidierate sowie detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS abhängig vom maternalen Alter**. Abgebildet ist der relative Anteil an auffälligen Befunden in der jeweiligen Altersgruppe in %, zusätzlich sind die zugrundeliegenden Chromosomenstörungen beinhaltet. Chr.st.: Chromosomenstörung.

**Tabelle 3: Übersicht der Aneuploidien zum Zeitpunkt der CVS abhängig vom maternalen Alter.** Für die jeweilige Altersgruppe ist die absolute Anzahl an Patienten bei denen eine CVS durchgeführt wurde, die Anzahl auffälliger Befunde absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) sowie die Anzahl der jeweiligen Chromosomenstörung relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) und absolut aufgeführt.

| Alter | Anzahl gesamt | Aneuploidien | | Turner-Syndrom | Triple-X-Syndrom | Klinefelter-Syndrom | Weitere Geschlechtschr.st. | Trisomie 13 | Trisomie 18 | Trisomie 21 | Strukt. Chr.st. | Sonstiges | Triploidie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 15 | 4 | 26,7% | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 13,3% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 13,3% (2) |
| 21 | 26 | 4 | 15,4% | 11,5% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,8% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| 22 | 19 | 4 | 21,1% | 10,5% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 5,3% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 5,3% (1) |
| 23 | 34 | 9 | 26,5% | 8,8% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,9% (1) | 8,8% (3) | 5,9% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| 24 | 38 | 9 | 23,7% | 7,9% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,6% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,6% (1) | 2,6% (1) | 2,6% (1) | 5,3% (2) |
| 25 | 40 | 5 | 12,5% | 5,0% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,5% (1) | 5,0% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| 26 | 54 | 11 | 20,4% | 3,7% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,9% (1) | 1,9% (1) | 1,9% (1) | 0,0% (0) | 9,3% (5) | 1,9% (1) |
| 27 | 74 | 14 | 18,9% | 5,4% (4) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,7% (2) | 5,4% (4) | 0,0% (0) | 1,4% (1) | 2,7% (2) | 1,4% (1) |
| 28 | 70 | 12 | 17,1% | 7,1% (5) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,4% (1) | 2,9% (2) | 4,3% (3) | 1,4% (1) |
| 29 | 83 | 22 | 26,5% | 8,4% (7) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,4% (2) | 7,2% (6) | 2,4% (2) | 1,2% (1) | 3,6% (3) | 1,2% (1) |
| 30 | 106 | 28 | 26,4% | 7,5% (8) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 5,7% (6) | 3,8% (4) | 6,6% (7) | 2,8% (3) | 0,0% (0) |
| 31 | 123 | 34 | 27,6% | 6,5% (8) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 3,3% (4) | 8,9% (11) | 4,1% (5) | 1,6% (2) | 2,4% (3) |
| 32 | 116 | 29 | 25,0% | 7,8% (9) | 0,9% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,4% (4) | 5,2% (6) | 4,3% (5) | 1,7% (2) | 0,9% (1) | 0,9% (1) |
| 33 | 111 | 24 | 21,6% | 3,6% (4) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 8,1% (9) | 4,5% (5) | 3,6% (4) | 0,9% (1) | 0,9% (1) |
| 34 | 155 | 46 | 29,7% | 5,2% (8) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 2,6% (4) | 9,0% (14) | 7,7% (12) | 3,2% (5) | 1,3% (2) | 0,0% (0) |
| 35 | 155 | 43 | 27,7% | 2,6% (4) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,2% (5) | 2,6% (4) | 13,5% (21) | 1,9% (3) | 2,6% (4) | 1,3% (2) |
| 36 | 159 | 47 | 29,6% | 3,1% (5) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,5% (4) | 3,1% (5) | 13,8% (22) | 3,8% (6) | 1,3% (2) | 1,9% (3) |
| 37 | 213 | 56 | 26,3% | 1,9% (4) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,5% (1) | 1,4% (3) | 4,2% (9) | 14,6% (31) | 0,9% (2) | 1,9% (4) | 0,9% (2) |
| 38 | 164 | 41 | 25,0% | 1,8% (3) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 0,6% (1) | 3,7% (6) | 15,2% (25) | 1,8% (3) | 0,6% (1) | 0,0% (0) |
| 39 | 189 | 48 | 25,4% | 1,1% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,1% (2) | 4,8% (9) | 15,9% (30) | 0,0% (0) | 2,1% (4) | 0,5% (1) |
| 40 | 155 | 47 | 30,3% | 1,3% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 1,9% (3) | 7,7% (12) | 13,5% (21) | 1,9% (3) | 2,6% (4) | 0,6% (1) |
| 41 | 112 | 25 | 22,3% | 1,8% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,8% (2) | 9,8% (11) | 7,1% (8) | 0,9% (1) | 0,9% (1) | 0,0% (0) |
| 42 | 71 | 21 | 29,6% | 0,0%(0) | 0,0% (0) | 1,4% (1) | 1,4% (1) | 1,4% (1) | 4,2% (3) | 16,9% (12) | 1,4% (1) | 1,4% (1) | 1,4% (1) |
| 43 | 46 | 9 | 19,6% | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 6,5% (3) | 10,9% (5) | 2,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| 44 | 28 | 9 | 32,1% | 0,0% (0) | 3,6% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,6% (1) | 0,0% (0) | 21,4% (6) | 0,0% (0) | 3,6% (1) | 0,0% (0) |
| 45 | 10 | 1 | 10,0% | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 10,0% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |

Strukt. Chr.st.: strukturelle Chromosomenstörungen, Geschlechtschr.st.: Geschlechtschromosomenstörungen.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit unauffälliger Chromosomenanalyse lag bei 34,7 ± 5,7 Jahren, das der Auffälligen bei 35,3 ± 5,2 Jahren. Je nach Altersgruppe fand sich ein unterschiedliches Verhältnis der detektierten Chromosomenstörungen. Bei den autosomalen Trisomien fand sich eine Zunahme mit erhöhtem mütterlichem Alter, am deutlichsten zu sehen bei der Trisomie 21 (37,3 ± 4,4 Jahre) und der Trisomie 18 (35,9 ± 4,6 Jahre) (Abbildung 5), bei der Trisomie 13 (35,4 ± 4,6 Jahre) zeigte sich die geringste Assoziation. Die Monosomie X (Durchschnittsalter 31,5 ± 5,0 Jahre), die Triploidie (31,8 ± 6,2 Jahre) sowie die strukturellen Chromosomenstörungen (33,6 ± 4,8 Jahre) machten vor allem bei „jungen" Patienten prozentual einen großen Anteil der Aneuploidien aus, entsprechend einem inversen Alterseffekt (Abbildung 6).

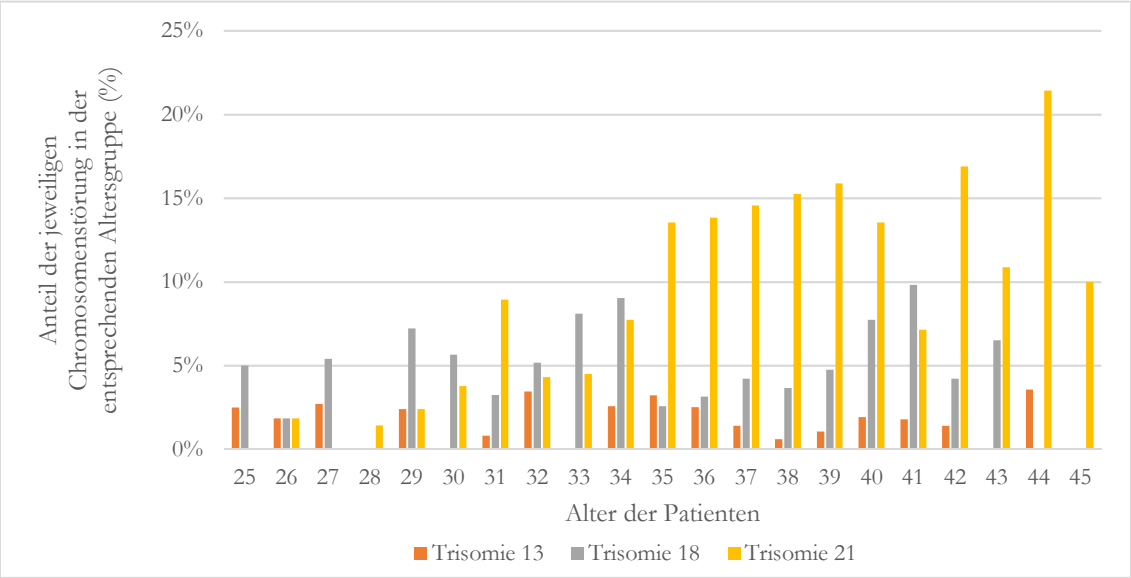


**Abbildung 5: Alterseffekt der Trisomie 13, Trisomie 18 und Trisomie 21 zum Zeitpunkt der CVS**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in der Altersgruppe in %.

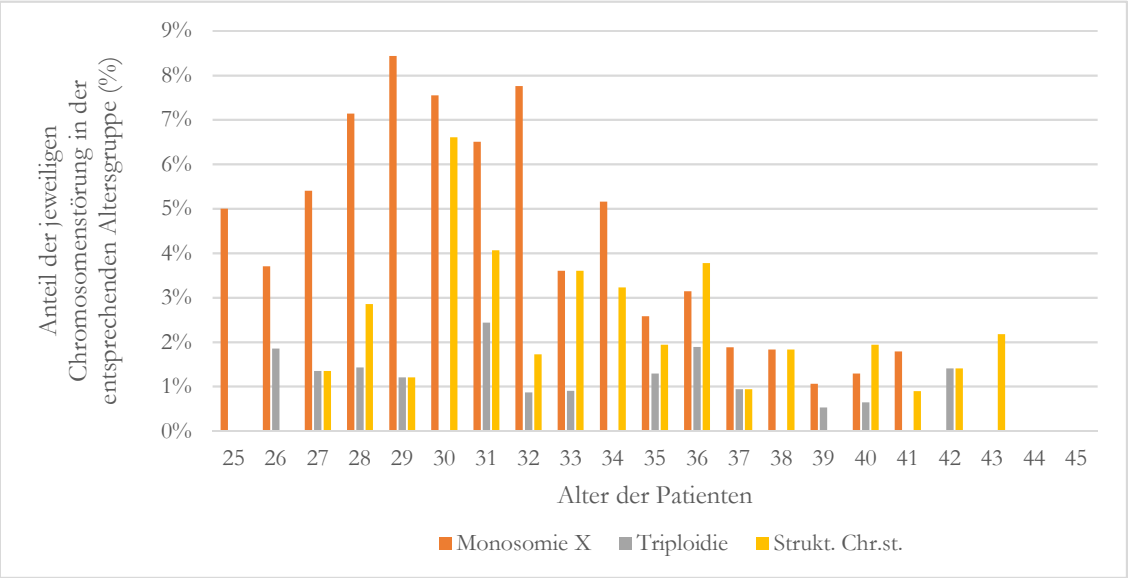


**Abbildung 6: Inverser Alterseffekt der Monosomie X, der Triploidie und der strukturellen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in der Altersgruppe in %. Strukt. Chr.st.: strukturelle Chromosomenstörung.

#### 3.2.1.3 Aneuploidierate abhängig von der Indikation

Die Aneuploidierate bei den 1217 Patienten bei denen eine CVS aufgrund eines auffälligen Ultraschalls durchgeführt wurde lag bei 43,7%, in der Gruppe der Patienten < 35 Jahre bei 31,4% (742 Patienten) und der ≥ 35 Jahre bei 62,9% (475 Patienten). Bei den Patienten mit auffälligem ETT fand sich in 30,5% ein auffälliger Befund (< 35 Jahre – 19,2% (36/187), ≥ 35 Jahre 40,3% (87/216)). Bei den 580 Patienten mit isolierter Altersindikation konnte in 3,4% eine chromosomale Aberration detektiert werden. 64,9% (24/37) der Feten von Eltern mit vorbekannter struktureller Chromosomenstörung erbten die Veränderung, 16 in balancierter und 8 in unbalancierter Form. Bei Frauen bei denen eine CVS aufgrund einer vorausgegangenen Schwangerschaft mit Chromosomenstörung veranlasst wurde (*exklusive bekannte elterliche Chromosomenstörung), konnte in 10,1% wiederum eine Aneuploidie festgestellt werden (< 35 Jahre – 2,1% (1/48), ≥ 35 – 13,9% (14/101), bei Schwangeren mit mehreren Aborten (*) in 30% (6/20, 4x numerische *dn* Veränderungen, 2x unbalancierte maternale Translokationen).

### 3.2.2 Amniozentese

#### 3.2.2.1 Detektierte Chromosomenstörungen

Die Chromosomenanalyse an Fruchtwasserzellen ergab in 1298 Fällen einen auffälligen Befund (3,8%) (Tabelle 4).

Wie in der CVS war die Trisomie 21 die am häufigsten nachgewiesene Chromosomenstörung im Fruchtwasser (1,4%). Die 476 Fälle (15 Translokationen (1x 13/21 (maternal), 10x 14/21 (6x maternal, 3x *dn*, 1x unklar), 4x 21/21 (3x *dn*, 1x unklar)), 6x Mosaik) machen 36,7% der Aneuploidien aus. Die Trisomie 18 (3xMosaik) sowie die Trisomie 13 (12x 13/14-Translokation (9x nachuntersucht; 33,3% vererbt (2x maternal, 1x paternal)), 2x Mosaik) machten nur jeweils 12,9% bzw. 4,7% der Aneuploidien aus. Insgesamt lag mit den 21 weiteren Trisomie-Fällen (9x Trisomie 20-Mosaik sowie Mosaike der Chromosomen 7, 8, 9, 14, 15, 16 und 22), die in der Gruppe „Sonstiges“ eingeteilt wurden, die Rate der autosomalen Trisomien somit bei 55,9%.

Mit 22,7% konnten die strukturellen Chromosomenstörungen an zweiter Stelle der aneuploiden Feten detektiert werden. In balancierter Konstellation fanden sich 70 Inversionen (67x nachuntersucht; 98,5% vererbt (42x paternal, 24x maternal)), 102 balancierte reziproke Translokationen (100x nachuntersucht; 74,0% vererbt (40x paternal, 34x maternal)), 52 Robertson'sche Translokationen (92,3% vererbt; 37x 13/14 (19x maternal, 16x paternal), 3x 13/22 (paternal), 1x 14/15 (*dn*), 6x 14/21 (4x paternal, 1x maternal), 3x 14/22 (paternal), 1x 15/21 (paternal), 1x 21/22 (maternal)), in unbalancierter Form 19 unbalancierte Translokationen (57,9% vererbt (6x maternal, 5x paternal)), 27 Deletionen, vier Duplikationen, vier Ringchromosomen, fünf Isochromosomen sowie elf komplexe Chromosomenstörungen mit 46,XX bzw. XY-Konstellation (z. B. Insertionstranslokation, Kombination aus Duplikation und Deletion, Kombination aus Translokation und Deletion).

Bei den Geschlechtschromosomenstörungen dominierte auch bei der AC die Monosomie X mit 60 nachgewiesenen Fällen (17x Mosaik), gefolgt vom Klinefelter-Syndrom mit 36 Fällen und dem Triple-X-Syndrom mit 34 Fällen. Unter den weiteren Geschlechtschromosomenstörungen wurden 20 Fälle mit 47,XYY-Konstellation, zwei Fälle mit 48,XXXY, ein Fall mit 48, XXYY, zwölf Fälle mit 45,X/46,XY-Mosaik sowie sechs Fälle mit einem Mosaik aus 45,X/46,XX/47,XXX und vier Fälle

mit 45,X/47,XXX zusammengefasst. Somit machten die gonosomalen Aberrationen 13,5% der Aneuploidien im Fruchtwasser aus.

Die Kategorie Sonstiges beinhaltete neben den oben aufgeführten (Mosaik-)Trisomien und zwei Fällen eines Tetraploidie-Mosaiks alle Chromosomenstörungen mit einem Karyotyp 47,XX oder 47,XY in Kombination mit einem zusätzlich strukturell veränderten Chromosom (6x Isochromosom (3x normal, 3x Mosaik), 5x Ringchromosom-Mosaik, 11x Inversionsduplikation (7x normal, 4x Mosaik), 29x Markerchromosom (7x normal, 22x Mosaik), 4x Translokationschromosom, 3x komplexe Konstellationen).

Zuletzt konnte in 43 Fällen eine Triploidie festgestellt werden.

**Tabelle 4: Detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC.** Aufgeführt ist die absolute Anzahl der jeweils detektierten Chromosomenstörung sowie der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in Bezug auf die Gesamtanzahl der Fruchtwasseruntersuchungen (34182) sowie der relative Anteil an den auffälligen Befunden (1298).

| Zugrundeliegende Diagnose | Absolut | Relativ (Gesamtuntersuchungen) | Relativ (auffällige Befunde) |
|---|---|---|---|
| Monosomie X | 60 | 0,2% | 4,6% |
| Triple-X-Syndrom | 34 | 0,1% | 2,6% |
| Klinefelter-Syndrom | 36 | 0,1% | 2,8% |
| Weitere Geschlechtschromosomenstörung | 45 | 0,1% | 3,5% |
| Trisomie 13 | 61 | 0,2% | 4,7% |
| Trisomie 18 | 168 | 0,5% | 12,9% |
| Trisomie 21 | 476 | 1,4% | 36,7% |
| Strukturelle Chromosomenstörung | 294 | 0,9% | 22,7% |
| Sonstiges | 81 | 0,2% | 6,2% |
| Triploidie | 43 | 0,1% | 3,3% |
| Gesamt | 1298 | 3,8% | 100% |

### 3.2.2.2 Aneuploidierate abhängig vom maternalen Alter

Wie in Tabelle 5 sowie in Abbildung 7 ersichtlich, zeigte sich bei der AC die Assoziation zwischen Aneuploidierate und erhöhtem mütterlichem Alter noch deutlicher als in der CVS. Ab dem 35. Lebensjahr stieg der Anteil an Chromosomenstörungen von 2,1% auf 4,2% mit 40 Jahren und 10,1% mit 45 Jahren.

**Tabelle 5: Übersicht der Aneuploidien zum Zeitpunkt der AC abhängig vom maternalen Alter.** Für die jeweilige Altersgruppe ist die absolute Anzahl an Patienten bei denen eine AC durchgeführt wurde, die Anzahl auffälliger Befunde absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) sowie die Anzahl der jeweiligen Chromosomenstörung relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) und absolut aufgeführt.

| Alter | Anzahl gesamt | Aneuploidien | | Turner-Syndrom | Triple-X-Syndrom | Klinefelter-Syndrom | Weitere Ge-schlechtschr.st. | Trisomie 13 | Trisomie 18 | Trisomie 21 | Struktur. Chr.st. | Sonstiges | Triploidie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 78 | 5 | 6,4% | 1,3% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,3% (1) | 0,0% (0) | 1,3% (1) | 1,3% (1) | 1,3% (1) |
| 21 | 122 | 7 | 5,7% | 1,6% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 0,8% (1) | 0,8% (1) |
| 22 | 156 | 14 | 9,0% | 1,9% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,3% (2) | 1,9% (3) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 3,2% (5) |
| 23 | 171 | 11 | 6,4% | 1,2% (2) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 1,8% (3) | 1,2% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,2% (2) |
| 24 | 255 | 17 | 6,7% | 0,8% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,8% (2) | 0,4% (1) | 1,2% (3) | 1,2% (3) | 1,6% (4) | 0,0% (0) | 0,8% (2) |
| 25 | 304 | 18 | 5,9% | 0,3% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,3% (1) | 0,7% (2) | 0,3% (1) | 1,0% (3) | 3,0% (9) | 0,3% (1) | 0,0% (0) |
| 26 | 367 | 21 | 5,7% | 0,5% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,3% (1) | 0,5% (2) | 1,1% (4) | 1,1% (4) | 1,4% (5) | 0,3% (1) | 0,5% (2) |
| 27 | 407 | 28 | 6,9% | 0,7% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 2,2% (9) | 1,2% (5) | 2,0% (8) | 0,0% (0) | 0,5% (2) |
| 28 | 466 | 27 | 5,8% | 0,6% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,4% (2) | 0,4% (2) | 1,9% (9) | 2,1% (10) | 0,2% (1) | 0,0% (0) |
| 29 | 595 | 34 | 5,7% | 1,0% (6) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 0,3% (2) | 0,3% (2) | 0,2% (1) | 2,0% (12) | 1,3% (8) | 0,2% (1) | 0,2% (1) |
| 30 | 751 | 32 | 4,3% | 0,3% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,7% (5) | 0,1% (1) | 1,2% (9) | 1,5% (11) | 0,1% (1) | 0,4% (3) |
| 31 | 931 | 51 | 5,5% | 0,1% (1) | 0,1% (1) | 0,1% (1) | 0,1% (1) | 0,3% (3) | 0,9% (8) | 1,1% (10) | 1,6% (15) | 0,4% (4) | 0,8% (7) |
| 32 | 1160 | 60 | 5,2% | 0,4% (5) | 0,0% (0) | 0,1% (1) | 0,0% (0) | 0,4% (5) | 0,7% (8) | 1,7% (20) | 0,9% (11) | 0,4% (5) | 0,4% (5) |
| 33 | 1528 | 65 | 4,3% | 0,1% (2) | 0,0% (0) | 0,1% (2) | 0,1% (1) | 0,2% (3) | 0,7% (10) | 1,6% (25) | 0,9% (13) | 0,3% (4) | 0,3% (5) |
| 34 | 2678 | 86 | 3,2% | 0,1% (3) | 0,0% (1) | 0,1% (2) | 0,4% (10) | 0,1% (2) | 0,4% (10) | 1,0% (27) | 1,0% (26) | 0,1% (4) | 0,0% (1) |
| 35 | 4156 | 89 | 2,1% | 0,1% (4) | 0,1% (4) | 0,1% (4) | 0,1% (4) | 0,1% (4) | 0,1% (5) | 0,6% (25) | 0,7% (28) | 0,2% (9) | 0,0% (2) |
| 36 | 4188 | 102 | 2,4% | 0,0% (1) | 0,0% (2) | 0,1% (3) | 0,1% (5) | 0,1% (3) | 0,3% (12) | 1,1% (44) | 0,6% (27) | 0,1% (5) | 0,0% (0) |
| 37 | 4052 | 118 | 2,9% | 0,0% (2) | 0,1% (3) | 0,1% (3) | 0,0% (2) | 0,1% (3) | 0,3% (14) | 1,2% (48) | 0,7% (30) | 0,3% (11) | 0,0% (2) |
| 38 | 3517 | 116 | 3,3% | 0,1% (4) | 0,1% (2) | 0,1% (4) | 0,1% (5) | 0,3% (9) | 0,5% (16) | 1,3% (45) | 0,7% (24) | 0,2% (6) | 0,0% (1) |
| 39 | 2933 | 114 | 3,9% | 0,2% (5) | 0,2% (5) | 0,1% (3) | 0,2% (5) | 0,1% (4) | 0,5% (16) | 1,7% (49) | 0,6% (19) | 0,3% (8) | 0,0% (0) |
| 40 | 2165 | 90 | 4,2% | 0,1% (3) | 0,3% (7) | 0,0% (1) | 0,0% (1) | 0,1% (3) | 0,6% (12) | 2,2% (47) | 0,4% (9) | 0,3% (7) | 0,0% (0) |
| 41 | 1377 | 62 | 4,5% | 0,0% (0) | 0,1% (2) | 0,1% (1) | 0,0% (0) | 0,1% (1) | 0,9% (12) | 2,1% (29) | 1,2% (16) | 0,1% (1) | 0,0% (0) |
| 42 | 825 | 52 | 6,3% | 0,1% (1) | 0,2% (2) | 0,4% (3) | 0,1% (1) | 0,5% (4) | 0,7% (6) | 2,7% (22) | 0,8% (7) | 0,6% (5) | 0,1% (1) |
| 43 | 471 | 31 | 6,6% | 0,2% (1) | 0,6% (3) | 0,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,3% (6) | 3,0% (14) | 0,8% (4) | 0,4% (2) | 0,0% (0) |
| 44 | 236 | 20 | 8,5% | 0,0% (0) | 0,4% (1) | 1,3% (3) | 0,4% (1) | 0,0% (0) | 0,8% (2) | 5,1% (12) | 0,0% (0) | 0,4% (1) | 0,0% (0) |
| 45 | 109 | 11 | 10,1% | 0,9% (1) | 0,0% (0) | 0,9% (1) | 0,9% (1) | 0,9% (1) | 0,9% (1) | 4,6% (5) | 0,0% (0) | 0,9% (1) | 0,0% (0) |

Strukt. Chr.st.: strukturelle Chromosomenstörungen, Geschlechtschr.st.: Geschlechtschromosomenstörungen.

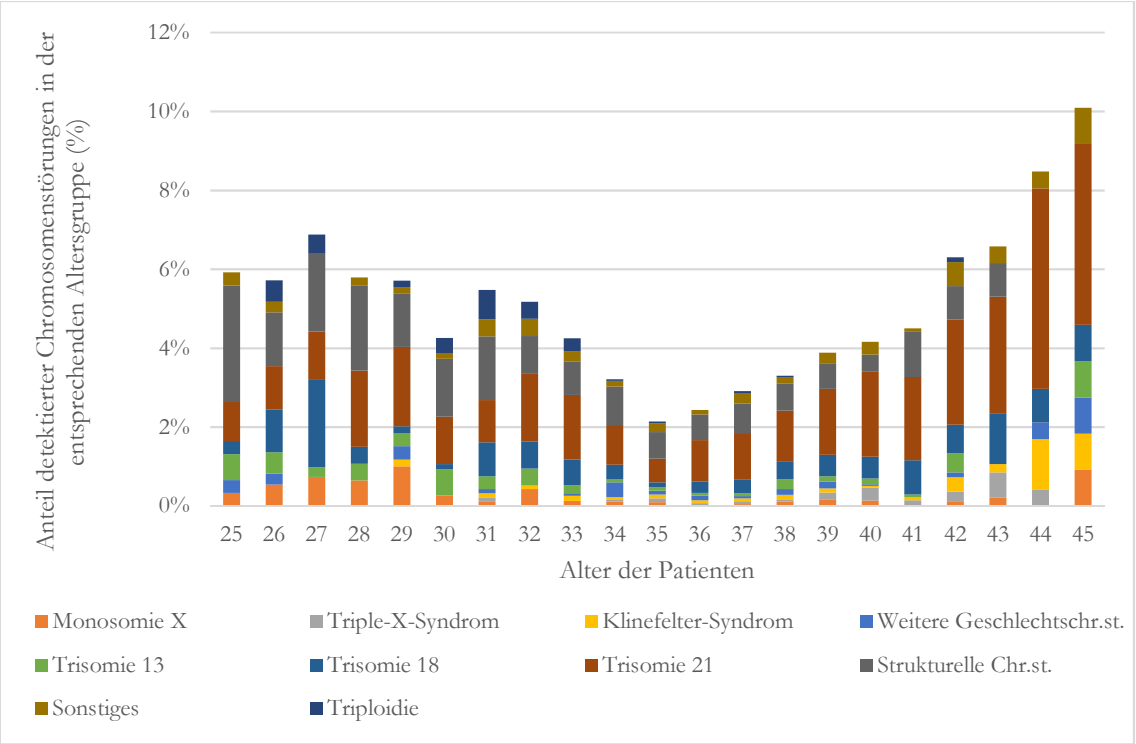


**Abbildung 7: Aneuploidierate sowie detektierte Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC abhängig vom maternalen Alter.** Abgebildet ist der relative Anteil an auffälligen Befunden in der jeweiligen Altersgruppe in %, zusätzlich sind die zugrundeliegenden Chromosomenstörungen beinhaltet. Chr.st: Chromosomenstörung, Geschlechtschr.st.: Geschlechtschromosomenstörung.

Vor allem für die Trisomie 18, die Trisomie 21 sowie für die Geschlechtschromosomenstörungen konnte ein enormer Anstieg ab dem 35. Lebensjahr verzeichnet werden (Abbildung 8, Abbildung 9). Die Trisomie 13 bildete die Ausnahme bei den autosomalen Trisomien und zeigte schwankende Werte.

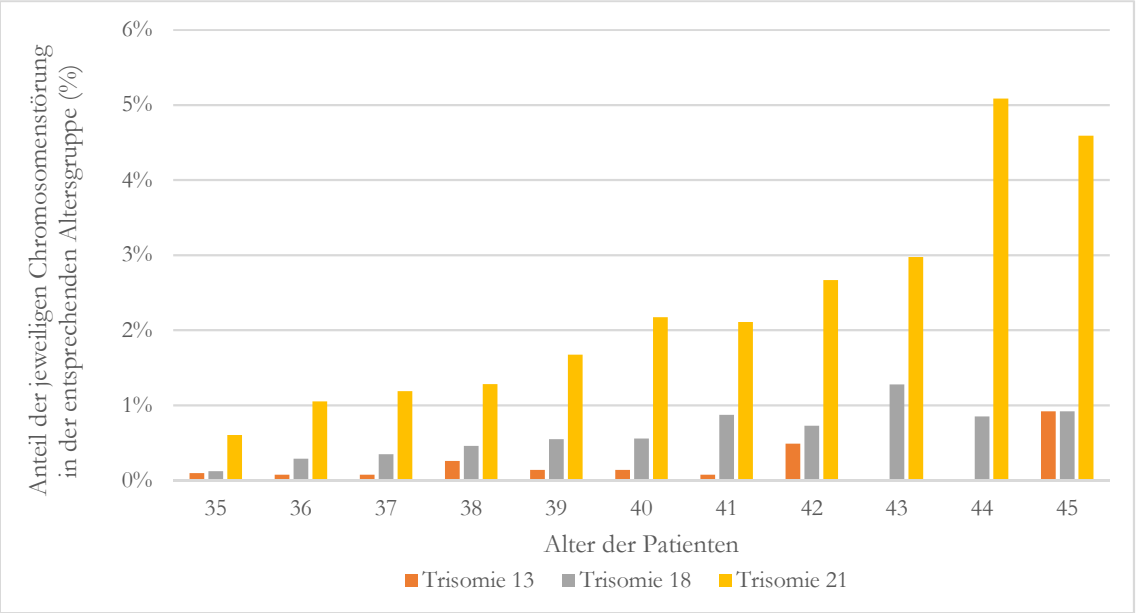


**Abbildung 8: Alterseffekt der Trisomie 13, Trisomie 18 und Trisomie 21 zum Zeitpunkt der AC.** Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in der Altersgruppe in %.

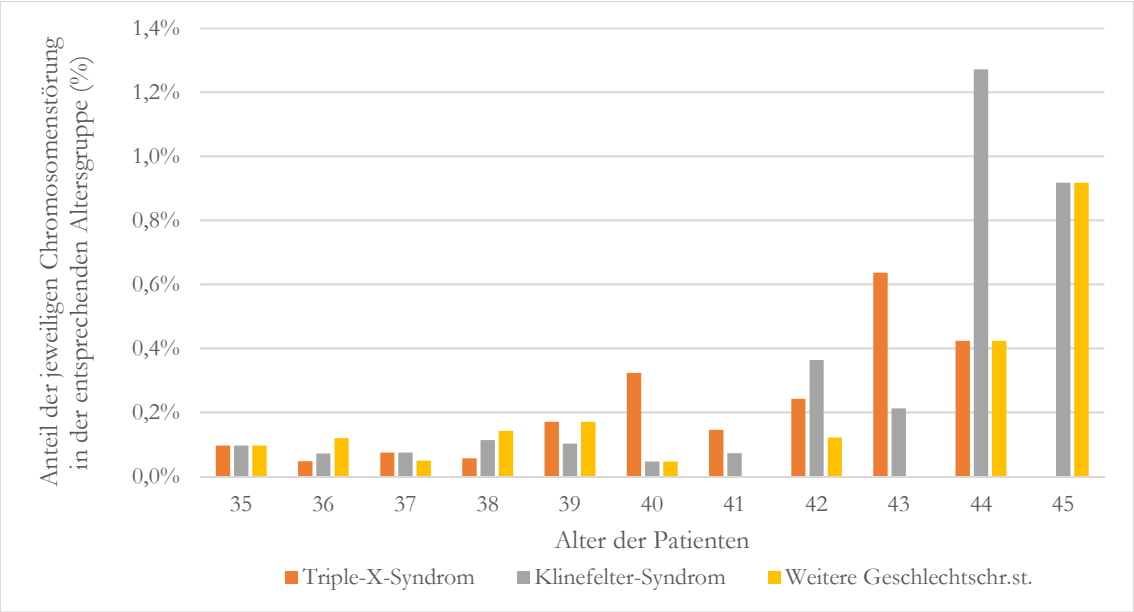


**Abbildung 9: Alterseffekt des Triple-X-Syndroms, des Klinefelter-Syndroms und der weiteren Geschlechtschromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in der Altersgruppe in %. Geschlechtschr.st: Geschlechtschromosomenstörung.

Der inverse Alterseffekt (Durchschnittsalter der Patienten mit unauffälligen Befund 36,2 ± 4,3 Jahre), war in der AC deutlich für die Triploidie (30,1 ± 5,2 Jahre), das Turner-Syndrom (32,2 ± 6,3 Jahre) sowie für die strukturellen Chromosomenstörungen (35,0 ± 5,2 Jahre) (unbalancierte Translokationen (31,2 ± 6,8 Jahre), Deletionen (33,7 ± 5,3 Jahre), balancierte Translokationen (34,6 ± 5,2 Jahre), Robertson'schen Translokationen (35,4 ± 4,9 Jahre), Inversionen (36,2 ± 4,4 Jahre), zusätzliche Marker oder Inversionsduplikationen (37,1 ± 5,4 Jahre) zu beobachten (Abbildung 10).

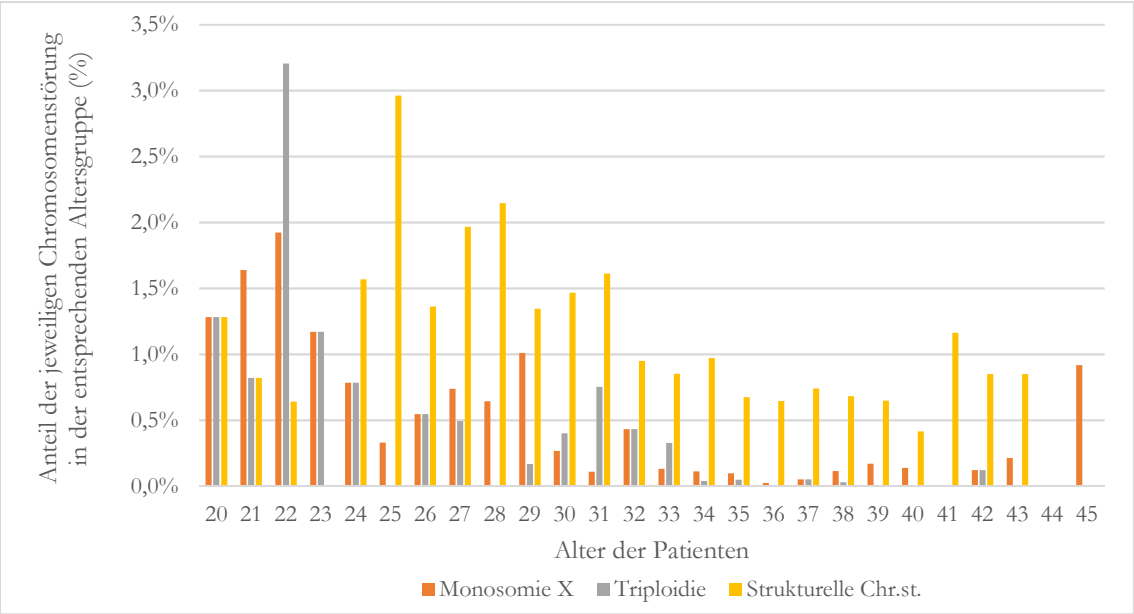


**Abbildung 10: Inverser Alterseffekt der Monosomie X, der Triploidie und der strukturellen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der AC**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung in der Altersgruppe in %. Chr.st.: Chromosomenstörung

#### 3.2.2.3 Aneuploidierate abhängig von der Indikation

Die zugrundeliegende Indikation spielte eine entscheidende Rolle für die Aneuploidierate bei der AC (Durchschnitt 3,8%). Bei den 3205 Patienten, die aufgrund eines auffälligen Ultraschalls punktiert wurden, lag die Aneuploidierate bei 20,0% (< 35 Jahre 16,4% (333/2028), ≥ 35 Jahre 26,2% (308/1177)), bei den 2555 Patienten mit auffälligem ETT bei 7,2% (< 35 Jahre 4,6% (61/1330), ≥ 35 Jahre 10,0% (122/1225). Bei isolierter Altersindikation (20634 Patienten) lag das Risiko für eine chromosomale Aberration bei 1,9%, bei isolierter psychischer Belastungssituation (3702 Patienten, exklusive Patienten ≥ 35 Jahre sowie anderweitiger zusätzlicher Indikationen) bei 1,1%. Bei der Indikation wiederholte Aborte (*exklusive bekannte elterliche Chromosomenstörung) lag die Aneuploidierate bei 4,0% (14/350), bei vorausgegangener Schwangerschaft mit Chromosomenstörung (*) bei 2,4% (21/866). Bei den 141 Schwangerschaften, bei denen vorbekannt war, dass ein Elternteil Träger einer balancierten Chromosomenstörung ist, wurde die Aberration in 38,3% in balancierter oder unbalancierter Form beim Feten detektiert.

### 3.2.3 Vergleich der Detektionsrate der häufigen Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

In den Chorionzotten zeigte sich eine deutlich höhere Aneuploidierate als bei der Fruchtwasseruntersuchung (Abbildung 11), dabei dominierte die Trisomie 21, gefolgt von der Trisomie 18 und der Monosomie X, in der AC fand sich ebenfalls am häufigsten eine Trisomie 21.

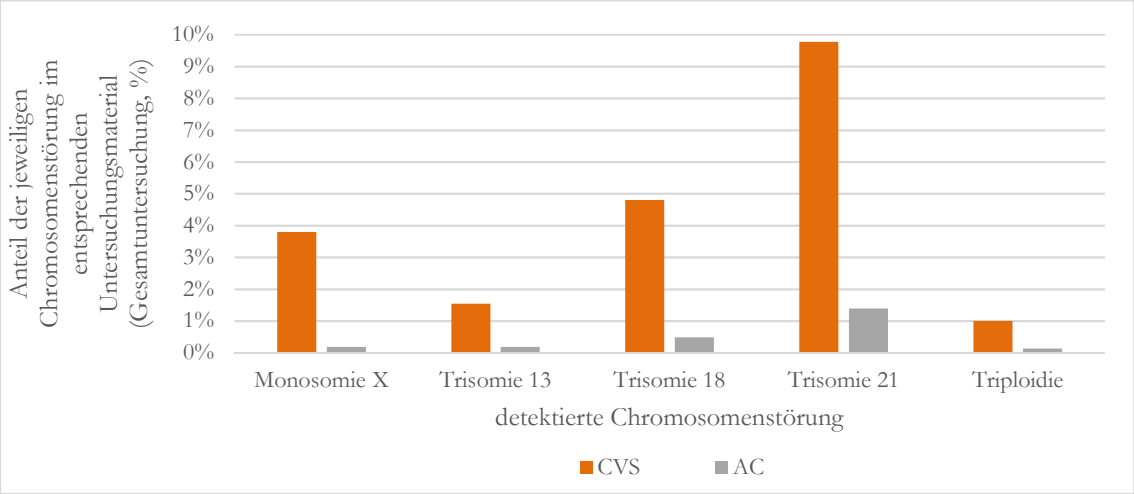


**Abbildung 11: Anteil der Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 und Triploidie zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil I**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung im Bezug zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchung abhängig vom Untersuchungsmaterial in %.

Wurden die Chromosomenstörungen relativ zur Anzahl der auffälligen Befunde betrachtet (Abbildung 12), wurde ersichtlich, dass die Monosomie X in Chorionzotten einen Großteil der Aberrationen bei den aneuploiden Feten ausmachte, wohingegen die Trisomie 13, die Trisomie 18 und die Trisomie 21 prozentual ähnlich häufig in der CVS und der AC zu beobachten waren.

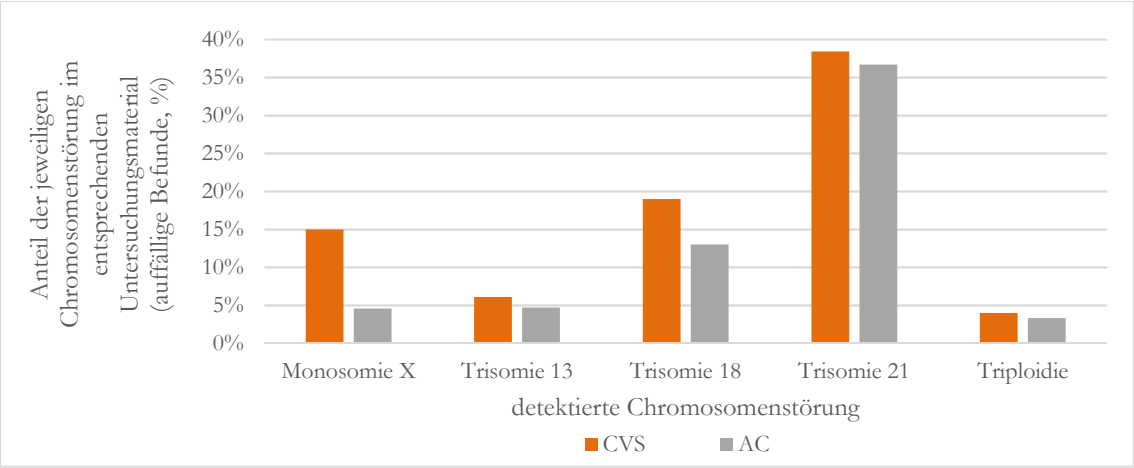


**Abbildung 12: Anteil der Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 und Triploidie zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil II**. Abgebildet ist der relative Anteil der jeweiligen Chromosomenstörung im Bezug zur Anzahl der auffälligen Befunde in der jeweiligen Untersuchung abhängig vom Untersuchungsmaterial in %.

Ein deutlicher Unterschied ergab sich auch, wie in Abbildung 13 ersichtlich, bei der Mosaikverteilung der Monosomie X, bei der sich in Chorionzotten in 6,6% sowie bei der Untersuchung der Fruchtwasserzellen in 28,3% eine Mosaikkonstellation nachweisen ließ.

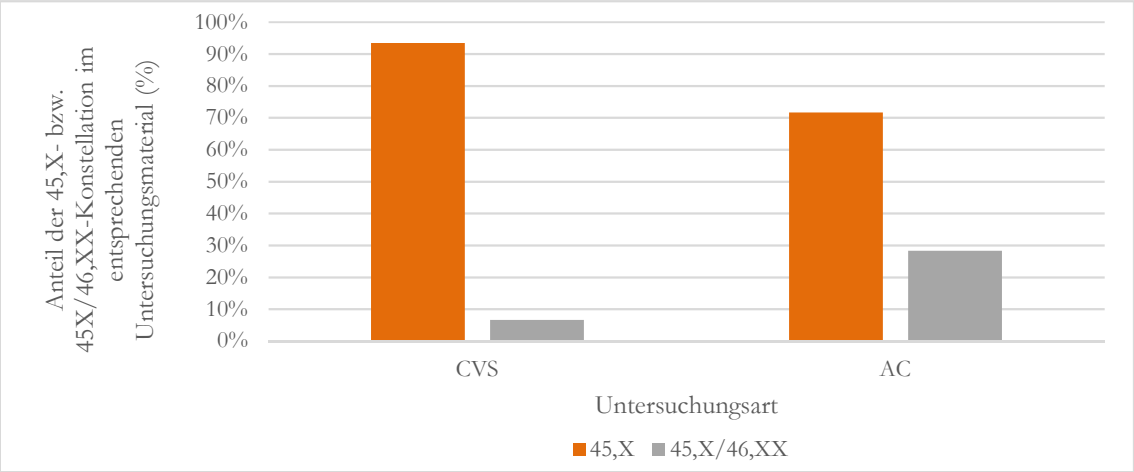


**Abbildung 13: Mosaikverteilung der Monosomie X**. Abgebildet ist der relative Anteil der Monosomie X-Fälle mit 45,X-Konstellation bzw. 45,X/46,XX-Mosaikbefund abhängig vom Untersuchungsmaterial in %.

## 3.3 Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

Die Entscheidungen der Patienten nach der Diagnose unterschieden sich zwischen der CVS und der AC. Insgesamt entschlossen sich 92,8% der Patienten mit auffälligem Chromosomenbefund nach einer CVS für einen Schwangerschaftsabbruch (Tabelle 6), bei der AC lag die Rate bei 86,0%. Die höhere Abbruchrate in der CVS war bei allen aufgeführten Chromosomenstörungen zu beobachten, vor allem bei der Monosomie X bestand eine große Diskrepanz (89,2% nach der CVS zu 61,1% nach der AC).

Die Überlebensrate der Feten mit Monosomie X lag zum Zeitpunkt der AC höher als zum Zeitpunkt der CVS (50% vs. 25%). Zwei Patienten, bei denen in der AC eine Trisomie 13 diagnostiziert wurde, führten die Schwangerschaft fort (Zeitpunkt der Diagnose jeweils 31. SSW), wobei beide Kinder postpartal verstarben. Das Kind, das mit einer Trisomie 18 in der CVS diagnostiziert wurde (29. SSW), verstarb zehn Tage nach der Geburt, drei der fünf Kinder, die in der AC detektiert wurden, verstarben direkt postpartal, die Anderen zwei bzw. sieben Wochen nach der Geburt (vier Fälle SSW > 24. SSW, ein Fall Zwillingsschwangerschaft). Sowohl bei der CVS als auch bei der AC lag die Überlebensrate der Trisomie 21 bei etwa 80%. Insgesamt wurde bei 14 Feten mit Trisomie 21 die in der AC diagnostiziert wurden ein Fetozid durchgeführt (9x Zwillingsschwangerschaft, 5x hohe SSW).

**Tabelle 6: Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC.** Aufgeführt ist die absolute Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Chromosomenstörung in der CVS und der AC (exklusive Mosaik-Fälle), die Informationen bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs nach Diagnose (IUFT bei Diagnose, Entscheidung bezüglich Fortführung bzw. Abbruch der Schwangerschaft (SSA), IUFT oder Geburt, Kategorie Unklar wenn keine Informationen nach Diagnose zugänglich waren) sowie der relative Anteil der Patienten, die sich aktiv für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden (exklusive unklare Fälle und IUFT bei Diagnose), für die jeweilige Aneuploidie sowie für die gesamte Patientenkohorte.

| Zugrundeliegende Diagnose | Anzahl ohne Mosaike | Schwangerschaftsverlauf nach Diagnose in der CVS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Unklar | IUFT bei Diagnose | SS-Fortsetzung | | | SSA |
| | | | | Unklar | IUFT | Geburt | |
| Monosomie X | 85 | 7 | 4 | 4 | 3 | 1 | 66/74 (89,2%) |
| Trisomie 13 | 36 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 30/30 (100%) |
| Trisomie 18 | 111 | 8 | 2 | 6 | 1 | 1 | 93/101 (92,1%) |
| Trisomie 21 | 232 | 21 | 6 | 9 | 1 | 4 | 191/205 (93,2%) |
| Triploidie | 23 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 18/19 (94,7%) |
| Gesamt | 487 | 41 | 17 | | | | 398/429 (92,8%) |

| Zugrundeliegende Diagnose | Anzahl ohne Mosaike | Schwangerschaftsverlauf nach Diagnose in der AC | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Unklar | IUFT bei Diagnose | SS-Fortsetzung | | | SSA |
| | | | | Unklar | IUFT | Geburt | |
| Monosomie X | 43 | 7 | 0 | 2 | 6 | 6 | 22/36 (61,1%) |
| Trisomie 13 | 59 | 5 | 2 | 3 | 0 | 2 | 47/52 (90,4%) |
| Trisomie 18 | 165 | 22 | 6 | 9 | 0 | 5 | 123/137 (89,8%) |
| Trisomie 21 | 470 | 71 | 9 | 32 | 4 | 17 | 337/390 (86,4%) |
| Triploidie | 42 | 7 | 2 | 3 | 2 | 0 | 28/33 (84,8%) |
| Gesamt | 779 | 112 | 19 | | | | 557/648 (86,0%) |

SS: Schwangerschaft, SSA: Schwangerschaftsabbruch.

## 3.4 Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

Wie in Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 ersichtlich, wurde ausgewertet, welche Ultraschallauffälligkeiten zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik bei den klinisch relevanten Chromosomenstörungen zu beobachten waren. Bei Mehrfachangaben wurde jede Ultraschallauffälligkeit einzeln für sich gezählt. Es wurden sowohl strukturelle Fehlbildungen als auch sonographische Softmarker als Gesamtheit ausgewertet.

**Tabelle 7: Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC.** Aufgeführt ist die relative (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Chromosomenstörung ohne Mosaike) sowie die absolute Anzahl an beobachteten sonographischen Auffälligkeiten für die jeweilige zugrundeliegende Chromosomenstörung.

| Ultraschallauffälligkeit | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS (85) | AC (43) | CVS (36) | AC (59) | CVS (111) | AC (165) | CVS (232) | AC (470) | CVS (23) | AC (42) |
| Keine Auffälligkeit | 0,0% (0) | 14,0% (6) | 0,0% (0) | 11,9% (7) | 0,0% (0) | 13,3% (22) | 6,5% (15) | 46,0% (216) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des ZNS | 1,2% (1) | 9,3% (4) | 27,8% (10) | 49,2% (29) | 9,9% (11) | 27,9% (46) | 2,2% (5) | 6,4% (30) | 30,4% (7) | 47,6% (20) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens | 23,5% (20) | 18,6% (8) | 44,4% (16) | 40,7% (24) | 35,1% (39) | 37,6% (62) | 34,9% (81) | 25,3% (119) | 26,1% (6) | 40,5% (17) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege | 3,5% (3) | 4,7% (2) | 25,0% (9) | 20,3% (12) | 9,0% (10) | 5,5% (9) | 4,3% (10) | 5,5% (26) | 4,3% (1) | 7,1% (3) |
| Hernien | 9,4% (8) | 0,0% (0) | 30,6% (11) | 17,0% (10) | 33,3% (37) | 21,2% (35) | 1,7% (4) | 0,0% (0) | 4,3% (1) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,4% (2) | 4,5% (5) | 3,0% (5) | 3,0% (7) | 4,7% (22) | 4,3% (1) | 2,4% (1) |
| IUGR | 4,7% (4) | 9,3% (4) | 8,3% (3) | 18,6% (11) | 6,3% (7) | 30,9% (51) | 0,9% (2) | 1,3% (6) | 47,8% (11) | 78,6% (33) |
| Auffälligkeiten der fetalen Blutversorgung | 5,9% (5) | 7,0% (3) | 16,7% (6) | 13,6% (8) | 20,7% (23) | 16,4% (27) | 3,9% (9) | 1,9% (9) | 26,1% (6) | 16,7% (7) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Extremitäten | 1,2% (1) | 2,3% (1) | 25,0% (9) | 20,3% (12) | 16,2% (18) | 32,7% (54) | 2,6% (6) | 5,1% (24) | 13,0% (3) | 31,0% (13) |
| Gesichtsauffälligkeiten | 2,4% (2) | 0,0% (0) | 36,1% (13) | 42,4% (25) | 10,8% (12) | 12,7% (21) | 19,0% (44) | 12,6% (59) | 8,7% (2) | 7,1% (3) |
| Übermäßige Flüssigkeitsansammlung | 98,8% (84) | 76,7% (33) | 80,6% (29) | 22,0% (13) | 76,6% (85) | 28,5% (47) | 87,9% (204) | 33,6% (158) | 21,7% (5) | 7,1% (3) |
| Abweichungen in der Fruchtwassermenge | 4,7% (4) | 4,7% (2) | 5,6% (2) | 5,1% (3) | 1,8% (2) | 9,1% (15) | 1,3% (3) | 3,0% (14) | 21,7% (5) | 21,4% (9) |

**Tabelle 8: Detaillierte sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil I.** Aufgeführt ist die relative (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Chromosomenstörung ohne Mosaike) sowie die absolute Anzahl an beobachteten sonographischen Auffälligkeiten für die jeweilige zugrundeliegende Chromosomenstörung.

| Ultraschallauffälligkeiten | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS (85) | AC (43) | CVS (36) | AC (59) | CVS (111) | AC (165) | CVS (232) | AC (470) | CVS (23) | AC (42) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des ZNS | | | | | | | | | | |
| Plexuszysten | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,7% (1) | 0,9% (1) | 16,4% (27) | 1,3% (3) | 1,9% (9) | 4,3% (1) | 4,8% (2) |
| Ventrikulomegalie | 0,0% (0) | 4,7% (2) | 2,8% (1) | 13,6% (8) | 1,8% (2) | 4,8% (8) | 0,4% (1) | 2,1% (10) | 8,7% (2) | 26,2% (11) |
| Auffälligkeiten des Kleinhirns | 0,0% (0) | 2,3% (1) | 5,6% (2) | 15,3% (9) | 0,0% (0) | 1,8% (3) | 0,0% (0) | 0,6% (3) | 8,7% (2) | 14,3% (6) |
| HPE | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 13,9% (5) | 16,9% (10) | 2,7% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 8,7% (2) | 0,0% (0) |
| Auffällige Kopfform/Größe | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 8,3% (3) | 6,8% (4) | 2,7% (3) | 4,2% (7) | 0,9% (2) | 1,9% (9) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens | | | | | | | | | | |
| *white spot* | 0,0% (0) | 2,3% (1) | 5,6% (2) | 8,5% (5) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 4,7% (11) | 8,7% (41) | 4,3% (1) | 9,5% (4) |
| VSD | 4,7% (4) | 0,0% (0) | 5,6% (2) | 10,2% (6) | 4,5% (5) | 10,9% (18) | 1,3% (3) | 2,3% (11) | 0,0% (0) | 7,1% (3) |
| AV-Kanal | 3,5% (3) | 7,0% (3) | 2,8% (1) | 0,0% (0) | 9,0% (10) | 11,5% (19) | 12,9% (30) | 9,1% (43) | 4,3% (1) | 2,4% (1) |
| Komplexe Herzfehler | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 8,3% (3) | 3,4% (2) | 2,7% (3) | 2,4% (4) | 1,3% (3) | 1,5% (7) | 13,0% (3) | 4,8% (2) |
| Trikuspidalinsuffizienz | 2,4% (2) | 2,3% (1) | 2,8% (1) | 1,7% (1) | 2,7% (3) | 0,6% (1) | 13,4% (31) | 1,9% (9) | 4,3% (1) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege | | | | | | | | | | |
| Pyelektasie | 1,2% (1) | 2,3% (1) | 2,8% (1) | 10,2% (6) | 0,9% (1) | 2,4% (4) | 2,6% (6) | 5,1% (24) | 4,3% (1) | 4,8% (2) |
| Megazystis | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 11,1% (4) | 3,4% (2) | 9,0% (10) | 0,6% (1) | 0,4% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Echodichte Nieren | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 11,1% (4) | 8,5% (5) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Hernien | | | | | | | | | | |
| Omphalozele | 8,2% (7) | 0,0% (0) | 30,6% (11) | 13,6% (8) | 29,7% (33) | 17,6% (29) | 1,3% (3) | 0,0% (0) | 4,3% (1) | 0,0% (0) |
| Zwerchfellhernie | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,4% (2) | 3,6% (4) | 3,6% (6) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes | | | | | | | | | | |
| Hyperechogener Darm | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,4% (2) | 1,8% (2) | 1,2% (2) | 2,2% (5) | 2,3% (11) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Duodenalatresie | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 0,4% (1) | 1,9% (9) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Ösophagusatresie | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,2% (2) | 0,0% (0) | 0,4% (2) | 4,3% (1) | 2,4% (1) |

**Tabelle 9: Detaillierte sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC – Teil II.**

| Ultraschallauffälligkeiten | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS (85) | AC (43) | CVS (36) | AC (59) | CVS (111) | AC (165) | CVS (232) | AC (470) | CVS (23) | AC (42) |
| Auffälligkeiten der fetalen Blutversorgung | | | | | | | | | | |
| SUA | 4,7% (4) | 4,7% (2) | 11,1% (4) | 10,2% (6) | 11,7% (13) | 10,9% (18) | 2,2% (5) | 0,9% (4) | 17,4% (4) | 11,9% (5) |
| Auffälliger Doppler | 1,2% (1) | 2,3% (1) | 0,0% (0) | 1,7% (1) | 5,4% (6) | 3,0% (5) | 1,7% (4) | 0,6% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Extremitäten | | | | | | | | | | |
| Auffällige Fingerhaltung* | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 5,1% (3) | 9,0% (10) | 11,5% (19) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 13,0% (3) | 19,0% (8) |
| Flektierte überlappende Finger | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 3,6% (4) | 6,1% (10) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 0,0% (0) | 4,8% (2) |
| Radiusaplasie | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 4,5% (5) | 4,2% (7) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Fußfehlstellung* | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,7% (3) | 1,8% (3) | 0,4% (1) | 0,0% (0) | 4,3% (1) | 7,1% (3) |
| Klumpfuß | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,7% (3) | 7,9% (13) | 0,9% (2) | 0,6% (3) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Wiegenkufenfuß | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 1,8% (2) | 4,2% (7) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Verkürzter Femur | 0,0% (0) | 2,3% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 1,3% (3) | 2,3% (11) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Polydaktylie | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 25,0% (9) | 13,6% (8) | 0,9% (1) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Gesichtsauffälligkeiten | | | | | | | | | | |
| Auffälliges Nasenbein | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 5,6% (2) | 6,8% (4) | 6,3% (7) | 5,5% (9) | 18,5% (43) | 11,9% (56) | 4,3% (1) | 0,0% (0) |
| Auffälliges Profil | 1,2% (1) | 0,0% (0) | 8,3% (3) | 6,8% (4) | 0,9% (1) | 1,8% (3) | 0,9% (2) | 2,1% (10) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| LKG | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 25,0% (9) | 30,5% (18) | 3,6% (4) | 4,8% (8) | 0,0% (0) | 0,2% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Augenauffälligkeiten | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 2,8% (1) | 10,2% (6) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Übermäßige Flüssigkeitsansammlung | | | | | | | | | | |
| Erhöhte NT | 67,1% (57) | 18,6% (8) | 69,4% (25) | 15,3% (9) | 63,1% (70) | 17,0% (28) | 75,0% (174) | 27,4% (129) | 21,7% (5) | 0,0% (0) |
| Nackenhygrom | 38,8% (33) | 46,5% (20) | 16,7% (6) | 3,4% (2) | 6,3% (7) | 3,6% (6) | 12,1% (28) | 5,3% (25) | 4,3% (1) | 0,0% (0) |
| Hydrops fetalis | 82,4% (70) | 58,1% (25) | 22,2% (8) | 1,7% (1) | 36,9% (41) | 12,7% (21) | 27,6% (64) | 6,6% (31) | 4,3% (1) | 2,4% (1) |
| Abweichungen in der Fruchtwassermenge | | | | | | | | | | |
| Polyhydramnion | 0,0% (0) | 2,3% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,9% (1) | 7,9% (13) | 0,0% (0) | 2,6% (12) | 0,0% (0) | 2,4% (1) |
| Oligohydramnion | 3,5% (3) | 2,3% (1) | 5,6% (2) | 5,1% (3) | 0,9% (1) | 1,2% (2) | 1,3% (3) | 0,4% (2) | 17,4% (4) | 19,0% (8) |

*Allgemeine Beschreibung ohne Details.

### 3.4.1 Monosomie X

Bei der Monosomie X konnte zum Zeitpunkt der CVS bei allen untersuchten Feten sonographische Auffälligkeiten detektiert werden, zum Zeitpunkt der AC fanden sich in 14,0% keine Auffälligkeiten. In 63,5% bzw. 55,8% konnte bei den Feten mit Monosomie X lediglich eine sonographische Auffälligkeit detektiert werden, am häufigsten mit 62,4% bzw. 48,8% eine isolierte übermäßige Flüssigkeitsansammlung (isolierte erhöhte NT in 9,4% bzw. 4,6%, isoliertes Hygroma colli in 4,7% bzw. 9,3%, Kombination aus NT und Hydrops in 21,2% bzw. 7,0%, Kombination aus Hygroma colli und Hydrops in 20,0% bzw. 23,3%). In 23,5% bzw. 14,0% ließen sich zum Zeitpunkt der CVS/AC Auffälligkeiten in zwei Organsystemen darstellen, dominierend die Kombination aus vermehrter Flüssigkeitsansammlung und Herzfehler in 11,9% bzw. 9,3%, in 8,2% (9,3%) sowie in 3,5% (7,0%) konnten drei bzw. vier Ultraschallauffälligkeiten detektiert werden.

Insgesamt am häufigsten (98,8% CVS, 76,7% AC) fanden sich übermäßige Flüssigkeitsansammlung bei den Feten, unten anderen konnte in 67,1% bzw. 18,6% eine erhöhte NT detektiert werden (CVS: 89,4% ≥ 4,5 mm, Mittelwert 7,8 mm), in 38,8% bzw. 46,5% ein zystisches Nackenhygrom sowie in 24,7% bzw. 18,6% und in 23,5% bzw. 18,6% ein generalisiertes Hautödem bzw. ein Hydrothorax/ Pleuraerguss detektiert werden. Definitionsgemäß konnte ein Hydrops fetalis (generalisierte Flüssigkeitsansammlung in zwei oder mehr Kompartimenten bzw. zusätzliche Ausbreitung in seröse Höhlen (Pleura, Peritoneum, Perikard)) in 82,4% bzw. 58,1% der Feten zum Zeitpunkt der CVS/AC dargestellt werden.

An zweiter Stelle der Ultraschallauffälligkeiten fanden sich mit 23,5% (18,6%) Fehlbildungen des Herzens. Unter anderem konnte bei den 20 CVS-Patienten mit Herzfehler in fünf Fällen (5,9% der Monosomie X Feten) ein hypoplastisches Linksherz, in vier Fällen (4,7%) ein VSD, in drei Fällen (3,5%) ein AV-Kanal sowie in zwei Fällen (2,4%) eine auffällige Aorta dargestellt werden, bei den Herzfehlern in der AC (acht Fälle) fanden sich unter anderem drei Fälle (7,0%) mit AV-Kanal, zwei Fälle (4,6%) mit hypoplastischer Aorta bzw. Aortenbogen sowie zwei Fälle (4,6%) mit hypoplastischem Linksherz.

Diskrepante Werte ergaben sich bei den Hernien, die zum Zeitpunkt der CVS in 9,4% beobachtet (u. a. sieben Fälle mit Omphalozele 8,2%) und bei der AC überhaupt nicht nachgewiesen wurden, sowie bei der Bestimmung der Fruchtwassermenge, die bei der CVS eher niedrige Werte ergab (vier Fälle – 3x Oligohydramnion, 1x Anhydramnion) und bei der AC keine einheitliche Abweichung ergab (zwei Fälle – 1x Polyhydramnion, 1x Oligohydramnion).

In vier Fällen (4,7%) konnte zum Zeitpunkt der CVS eine SUA detektiert werden, bei der AC in zwei Fällen (4,7%).

Bei den ZNS-Fehlbildungen, die zum Zeitpunkt der AC häufiger festgestellt wurden (9,3% vs. 1,2%), ergab sich kein einheitliches Bild an sonographischen Auffälligkeiten.

### 3.4.2 Trisomie 13

Bei der Trisomie 13, die in der CVS in 36 Fällen (ohne Mosaike) und in der AC in 59 Fällen detektiert wurde, fanden sich zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC in 100% bzw. 88,1% sonographische Auffälligkeiten. Zum Zeitpunkt der CVS konnten in 19,4% lediglich eine isolierte sonographische Auffälligkeit detektiert werden (isolierte erhöhte NT in 8,3%, Kombination aus NT und Hydrops in 11,1%), zum Zeitpunkt der AC fanden sich in acht Fällen isolierte Ultraschallauffälligkeiten (2x mit Omphalozele,

2x mit Hydrops bzw. Nackenhygrom, 2x mit Herzfehler, 1x mit IUGR sowie 1x mit HPE). In 22,2% (20,3%), 19,4% (22,0%), 16,7% (16,9%), 19,4% (6,8%), 2,8% (3,4%) sowie in 0,0% (1,7%) konnten zwei bis sechs Besonderheiten detektiert werden, wobei sich jeweils ein variables sonographisches Bild aus vermehrter Flüssigkeitsansammlung, Herzfehlern, LKG, Hernien, ZNS-Fehlbildungen, Nierenauffälligkeiten, Extremitätenfehlbildungen und weiteren Organauffälligkeiten ergab.

Zum Zeitpunkt der CVS fand sich am häufigsten eine erhöhte NT (gesamt 69,4%; 61,9% ≥ 4,5 mm; Durchschnitt 5,0 mm), seltener ließ sich ein Hygroma colli (16,7%), ein generalisiertes Hautödem (11,1%) oder ein Hydrops fetalis (22,2%) darstellen. Zum Zeitpunkt der AC konnte nur in 15,3% eine verdickte Nackenfalte, in 3,4% ein Nackenhygrom und in 1,7% ein Hydrops fetalis beobachtet werden.

Fehlbildungen des Herzens (44,4% bzw. 40,7%), des Gehirns (27,8% vs. 49,2%) sowie Gesichtsauffälligkeiten (36,1% vs. 42,4%) waren die häufigsten nachgewiesenen Ultraschallauffälligkeiten zu beiden Untersuchungszeitpunkten. An Herzfehlern fanden sich zum Zeitpunkt der CVS unter anderem drei Fälle mit komplexen Herzfehlern (8,3%), zwei Fälle mit VSD (5,6%) sowie zwei Fälle mit *white spot* (5,6%), zum Zeitpunkt der AC in 10,2% ein VSD, in 8,5% ein *white spot* sowie in 6,8% ein hypoplastisches Linksherz.

Bei den ZNS-Auffälligkeiten dominierte die HPE mit 13,9% bzw. 16,9% zum Zeitpunkt der CVS/AC, gefolgt von Auffälligkeiten des Kleinhirns (5,6% bzw. 15,3%) sowie einer Ventrikulomegalie (2,8% bzw. 13,6%). Zum Zeitpunkt der AC fand sich in 6,8% eine Spina bifida wohingegen bei der CVS keine Neuralrohrfehlbildung nachgewiesen werden konnten. Des Weiteren fand sich in 8,3% bzw. 6,8% eine auffällige Kopfform bzw. Größe (CVS – 2x Brachyzephalie, 1x s*trawberry-shaped head*, AC – 3x Mikro-, 1x Brachyzephalie)

Eine LKG wurde in neun bzw. 18 Fällen als Ultraschallauffälligkeit vom einsendenden Frauenarzt angegeben (25% bzw. 30,5%), Auffälligkeiten der Augen ließen sich zum Zeitpunkt der CVS in einem Fall (2,8%) (1x Mikrophthalmie) und zum Zeitpunkt der AC in sechs Fällen nachweisen (10,2%) (3x Mikrophthalmie, 2x Hypotelorismus, 1x Zyklopenauge). Des Weiteren wurden als Gesichtsauffälligkeiten ein auffälliges Profil (drei bzw. vier Fälle), eine auffällige Nase (zwei bzw. fünf Fälle) sowie eine Retrognathie (ein bzw. zwei Fälle) beschrieben.

Bei 11,1% (8,5%) der Feten mit Trisomie 13 konnten zum Zeitpunkt der CVS echodichte Nieren sowie in weiteren 11,1% (3,4%) eine Megazystis beobachtet werden, wohingegen zum Zeitpunkt der AC die Pyelektasie mit 10,2% (CVS 2,8%) die häufigste Auffälligkeit der Nieren und ableitenden Harnwege darstellte.

In 25,0% bzw. 20,3% der Trisomie 13-Fälle ließen sich sonographisch Fehlbildungen der Extremitäten nachweisen. Zum Zeitpunkt der CVS war die Polydaktylie mit neun Fällen die einzige detektierte Besonderheit (25,0%), zum Zeitpunkt der AC wurden acht Fälle beschrieben (13,6%).

Hernien konnten in 30,6% (elf Omphalozele-Fälle) zum Zeitpunkt der CVS und in 17,0% (acht Omphalozele-Fälle) zum Zeitpunkt der AC im Ultraschall erfasst werden.

Alle abweichenden Untersuchungsbefunde der Fruchtwassermenge ergaben ein Oligohydramnion (CVS zwei Fälle, AC drei Fälle). Des Weiteren wurde in 11,1% bzw. 10,2% der Trisomie-13-Fälle vom untersuchenden Frauenarzt eine SUA und in 8,3% bzw. 18,6% eine IUGR festgestellt.

### 3.4.3 Trisomie 18

Bei den Feten mit Trisomie 18 konnte in 34,2% (26,1%) zum Zeitpunkt der CVS (AC) eine einzelne Ultraschallauffälligkeit detektiert werden, unter anderem eine übermäßige Flüssigkeitsansammlung in 26,1% (10,3%) (isolierte erhöhte NT in 8,1% (4,2%), isoliertes Nackenhygrom in 2,7% (1,2%), Kombination aus NT und Hydrops in 11,7% (1,2%)) sowie eine isolierte Omphalozele in 3,6% (3,0%), zum Zeitpunkt der AC zusätzlich unter anderen eine isolierte IUGR in 4,3%, isolierte Plexuszysten in 1,8% sowie eine isolierte Radiusaplasie in 1,2%. In 32,4% (19,4%) ließen sich zwei Fehlbildungen nachweisen, unter anderem in 7,2% bzw. 3,0% die Kombination aus einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung und einer Omphalozele (NT + Omphalozele in 4,5% bzw. 1,2%) bzw. einer Herzauffälligkeit in 12,6% bzw. 2,4% (NT + Herzfehler in 5,4% bzw. 0,6%). Die Kombination aus vermehrter Flüssigkeitsansammlung + Omphalozele + Herzfehler fand sich in 3,6% bzw. 2,4% der Feten mit Trisomie 18 sowie eine IUGR + Extremitätenfehlbildung + Herzfehler in 0,0% bzw. 2,4%, insgesamt konnten in 14,4% (17,6%) drei sonographische Auffälligkeiten beobachtet werden. In 11,7% (12,1%), in 5,4% (5,5%) sowie in 1,8% (4,2%) fanden sich bei den Feten jeweils vier bis sechs sonographische Auffälligkeiten in den unterschiedlichen Organsystemen.

76,6% (28,5% AC) der 111 (165) Feten mit Trisomie 18 fielen zum Zeitpunkt der CVS durch eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung auf. Eine erhöhte NT ließ sich in 63,1% (17,0%) nachweisen (isoliert 8,1% bzw. 4,2%) (CVS: 81,9% ≥ 4,5 mm, Mittelwert 5,8 mm), gefolgt von einem Hydrops fetalis in 36,9% (12,7%), einem generalisierten Hautödem in 13,5% (3,0%) sowie einem Hygroma colli in 6,3% (3,6%) (isoliert 2,7% bzw. 1,2%).

Als Zweithäufigstes wurden zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC Fehlbildungen des Herzens beobachtet (35,1% bzw. 37,6%). Häufig nachgewiesene Auffälligkeiten waren ein AV-Kanal (9% bzw. 11,5%), ein VSD (4,5% bzw. 10,9%; isoliert 4,5% bzw. 7,8%), sowie komplexe Herzfehler (2,7% bzw. 2,4%, unter anderem Fallot'sche Tetralogie, DORV, TGA), seltener ließen sich eine Trikuspidalinsuffizienz (drei Fälle), eine Dextrocardie (zwei Fälle), eine Kardiomegalie (ein Fall), ein hypoplastisches Rechtsherz (ein Fall) sowie ein univentrikuläres Herz (ein Fall) feststellen.

In 33,3% bzw. 21,2% der Trisomie 18-Feten konnten zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC Hernien detektiert werden. Eine Omphalozele fand sich in 33 bzw. 29 Fällen (29,7% bzw. 17,6%) eine Zwerchfellhernie in vier bzw. sechs Fällen (jeweils 3,6%).

Fehlbildungen der Extremitäten wurden mit 32,7% zum Zeitpunkt der AC häufiger detektiert als bei der CVS (16,2%). Beschrieben wurden Handauffälligkeiten in 12,6% bzw. 20,0% (detaillierte Ultraschallauffälligkeiten siehe Tabelle 9), Fußauffälligkeiten in 7,2% bzw. 15,2% sowie eine Radiusaplasie in 4,5% bzw. 4,2%.

Zum Zeitpunkt der CVS konnten bei den Trisomie 18-Feten keine spezifischen ZNS-Fehlbildungen detektiert werden (9,9%, unter anderem 3x HPE, 2x Spina bifida, 2x Ventrikulomegalie, 3x auffällige Kopfform/Größe (1x Allgemein, 1x Brachyzephalie, 1x Mikrozephalie)), zum Zeitpunkt der AC (27,9%) dominierten die Plexuszysten mit 16,4% (27 Fälle), gefolgt von acht Fällen mit Ventrikulomegalie, sieben Fällen mit Spina bifida, sieben Fällen mit auffälliger Kopfform (1x Allgemein, 3x Mikrozephalie, 3x *strawberry-shaped head*), drei Fällen mit Auffälligkeiten des Kleinhirns sowie weiteren selteneren Auffälligkeiten (Arachnoidalzysten (2), *lemon/banana-sign* (2), Balkenagenesie (2), vergrößerte Cisterna magna (1)).

Unter den Gesichtsauffälligkeiten die zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC in 10,8% bzw. 12,7% vom einsendenden Frauenarzt beschrieben wurden, fanden sich unter anderen LKG in 3,6% bzw. 4,8% sowie ein hypoplastisches bzw. fehlendes Nasenbein in 6,3% bzw. 5,5%

Als Auffälligkeiten der fetalen Blutversorgung fanden sich unter anderen in 11,7% bzw. 10,9% eine SUA, in 5,4% bzw. 3,0% ein pathologischer Doppler (zumeist auffälliger Blutfluss im Ductus venosus) sowie in 2,7% bzw. 4,2% Nabelschnurzysten. Eine IUGR konnte in 6,3% bzw. in 30,9% zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC detektiert werden.

Eine Megazystis war mit 9,0% die häufigste Auffälligkeit zum Zeitpunkt der CVS, wohingegen bei der AC nur in 5,5% sonographische Besonderheiten der Nieren bzw. des ableitenden Harnsystems festgestellt werden konnten (Pyelektasie (vier Fälle), hypoplastische Nieren (zwei Fälle), Megacystis (ein Fall), Hufeisenniere mit Hydroureteren (ein Fall), Zystenniere (ein Fall)).

Zum Zeitpunkt der AC konnte ein Polyhydramnion mit 7,9% (13 Fälle; Oligohydramnion zwei Fälle) häufiger beobachten werden als bei der CVS (0,9%, ein Fall; Oligohydramnion).

### 3.4.4 Trisomie 21

Bei den Feten mit Trisomie 21 zeigte sich die größte Diskrepanz bezüglich der Ultraschallauffälligkeiten, zum Zeitpunkt der CVS (232 Fälle ohne Mosaike) konnte lediglich in 6,5% ein unauffälliger sonographischer Befund erhoben werden während bei der AC (470 Fälle ohne Mosaike) in 46,0% keine Auffälligkeiten zu beobachten waren. In 48,3% bzw. 25,3% der Fälle (CVS/AC) konnte nur eine isolierte Ultraschallauffälligkeit detektiert werden, unter anderem eine isolierte Flüssigkeitsansammlung in 46,1% bzw. 17,2% (isolierte erhöhte NT in 29,3% bzw. 11,7%, isoliertes Hygroma colli in 0,9% bzw. 1,5%, Kombination aus NT und Hydrops in 7,8% bzw. 1,7%, Kombination aus NT und Nackenhygrom in 3,0% bzw. 1,1%, Kombination aus Hygroma colli und Hydrops in 2,2% bzw. 0,0%)) sowie isolierte Herzfehler in 0,9% und 6,0% (unter anderem AV-Kanal 0,9% bzw. 3,2%, *white spot* 0,0% bzw. 1,5%). Zwei Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten fanden sich in 26,3% bzw. 15,7% der Fälle (CVS/AC), die Kombination aus übermäßiger Flüssigkeitsansammlung + Herzfehler in 16,4% bzw. 3,8% (u. a. NT + AV-Kanal 1,7% bzw. 0,4%, Hydrops + AV-Kanal 3,4% bzw. 0,0%, NT + w*hite spot* 1,7% bzw. 1,3%, NT + Trikuspidalinsuffizienz 4,3% bzw. 0,0%), die Kombination aus NT + auffälligem Nasenbein in 6,5% bzw. 2,6% sowie zum Zeitpunkt der AC die Kombination aus auffälligem Nasenbein und Herzfehler in 2,6%. Eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung + auffälliges Nasenbein + Herzfehler die in 6,5% bzw. 1,5% der Feten mit Trisomie 21 zu finden waren, war die häufigste Kombination aus drei Ultraschallauffälligkeiten (gesamt 14,2% bzw. 8,7%), vier sonographische Besonderheiten konnten bei 5,2% (3,6%) detektiert werden.

Zum Zeitpunkt der CVS konnten bei 87,9% der Feten vermehrte Flüssigkeitsansammlungen detektiert werden, in 75,0% fand sich eine erhöhte NT, in 12,1% ein Hygroma colli, ein generalisiertes Hautödem in 10,8%, sowie ein Hydrops fetalis in 27,6%. Zum Zeitpunkt der AC fanden sich nur in 33,6% Auffälligkeiten, eine verdickte Nackenfalte konnte in 27,4%, ein Nackenhygrom in 5,3%, ein generalisiertes Hautödem in 1,9% und ein Hydrops fetalis in 6,6% festgestellt werden.

Als Zweithäufigstes ließen sich bei den Trisomie 21-Feten Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens detektieren (34,9% bzw. 25,3%, CVS/AC). Am häufigsten fand sich ein AV-Kanal (12,9% bzw. 9,1%), eine Trikuspidalinsuffizienz (13,4% bzw. 1,9%) sowie ein *white spot* (4,7% bzw. 8,7%)

zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC, seltener wurden ein VSD (1,3% bzw. 2,3%), komplexe Herzfehler (1,3% (1x Fallot'sche Tetralogie, 1x ARSA) bzw. 1,5% (5x Fallot'sche Tetralogie, 1x Ebsteinanomalie mit Kardiomegalie, 1x ARSA) sowie Arrhythmien (jeweils ein Fall) beschrieben.

Bei den Gesichtsauffälligkeiten (19,0% bzw. 12,6%) wurde als häufigstes ein hypoplastisches/fehlendes Nasenbein dargestellt (18,5% bzw. 11,9%), weitaus seltener fand sich ein auffälliges Profil (0,9% bzw. 2,1%).

Bei den Fehlbildungen der Extremitäten (2,6% bzw. 5,1% CVS/AC) fand sich zum Zeitpunkt der AC unter anderem ein verkürzter Femur in elf Fällen und ein verkürzter Humerus in fünf Fällen, eine auffällige Mittelphalanx des kleinen Fingers in drei Fällen sowie eine Klinodaktylie in zwei Fällen.

Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes, der Nieren und ableitenden Harnwege, des ZNS sowie Hernien wurden bei Trisomie 21 Feten in dieser Studienkohorte nur selten detektiert, die detaillierte Aufteilung der sonographischen Besonderheiten ist Tabelle 8 und Tabelle 9 zu entnehmen.

### 3.4.5 Triploidie

Alle Feten mit einer Triploidie zeigten zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik sonographische Auffälligkeiten. 34,8% bzw. 23,8% der Feten zeigten eine einzelne sonographische Besonderheit zum Zeitpunkt der CVS/AC, unter anderem zwei bzw. sechs Fälle mit IUGR, zwei Fälle mit übermäßiger Flüssigkeitsansammlung (CVS), zwei Fälle mit Oligohydramnion (AC) sowie jeweils ein Fall mit isolierter Partialmole. Zwei Ultraschallauffälligkeiten konnten in 30,4% bzw. 23,8% der triploiden Feten detektiert werden, drei bis sechs Fehlbildungen in 21,7% (26,2%), 4,3% (14,3%), 4,3% (9,5%) sowie 4,3% (2,4%) der Feten, am häufigsten ließ sich eine Kombination einer IUGR mit ZNS-Fehlbildungen, Herzfehlern, Extremitätenfehlbildungen und anderen variablen Fehlbildungen beobachten.

Die häufigste zu beobachtende Besonderheit war eine IUGR (47,8% bzw. 87,6%; CVS/AC), die in 26,1% bzw. in 16,7% gemeinsam mit Auffälligkeiten in der fetalen Blutversorgung auftrat (SUA 17,4% bzw. 11,9%; auffällige Plazenta 8,7% bzw. 7,1%).

Nachfolgend wurden ZNS-Fehlbildungen in 30,4% bzw. 47,6% beschrieben, darunter eine Ventrikulomegalie/Hydrozephalus in 8,7% bzw. 26,2% sowie Auffälligkeiten des Kleinhirns in 8,7% bzw. 14,3%. Seltener wurden Plexuszysten (ein bzw. zwei Fälle), eine vergrößerte Fossa posterior (ein bzw. zwei Fälle) sowie zum Zeitpunkt der AC jeweils in einem Fall eine Balkenagenesie, ein erweitertes Cavum septum pellucidum, eine Blake-Pouch-Zyste sowie eine Spina bifida mit Meningomyelocelenbildung festgestellt.

Bei den Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens, die in 26,1% bzw. 40,5% der triploiden Feten detektiert wurden, fanden sich am häufigsten komplexe Herzfehler (13,0% (2x Allgemein, 1x TGA) bzw. 4,8% (2x Fallot)), gefolgt von Septumdefekten (AV-Kanal, VSD), *white spot*s und einer Trikuspidalinsuffizienz (siehe Tabelle 8).

In jeweils etwa 20% fanden sich zum Zeitpunkt der CVS Abweichungen in der Fruchtwassermenge (Oligohydramnion in 17,4% (19,0% bei der AC)) sowie vermehrte Flüssigkeitsansammlungen (erhöhte NT in 21,7% (isoliert 4,3%), Hygroma colli in 4,3%, Hydrops fetalis in 4,3%.

Eine allgemeine auffällige Finger- bzw. Handfehlstellung war mit 13,0% bzw. 19,0% die am häufigsten beschriebene Extremitätenfehlbildung bei Feten mit Triploidie, zum Zeitpunkt der AC wurden

des Weiteren zwei Fälle mit flektierten überlappenden Fingern und jeweils ein Fall mit Klumphand sowie Syndaktylie beobachtet. Bei den Auffälligkeiten der unteren Extremitäten fanden sich jeweils allgemeine Fußfehlstellungen (ein bzw. drei Fälle) sowie bei der AC des Weiteren Feten mit auffälliger Zehenstellung, vorwiegender Streckhaltung der Beine, sowie ständiger Beugehaltung der Beine (jeweils ein Fall).

Bei den Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes fand sich als isolierte Fehlbildung eine Ösophagusatresie (jeweils ein Fall), bei den Gesichtsauffälligkeiten zum Zeitpunkt der CVS ein Fetus mit Mikrognathie und bei der AC drei Feten mit Retrognathie.

## 3.5 Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker und strukturellen Fehlbildungen sowie zu detektierende Aneuploidien

Die Prävalenzen, Aneuploidieraten sowie weitere Zahlenangaben werden nun folgend immer beginnend mit der Anzahl bei der CVS und nachstehend bei der AC genannt, außer es wird explizit auf eine andere Reihenfolge hingewiesen.

Insgesamt konnte bei 1217 (50,8%) bzw. 3205 (9,4%) Feten zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik eine sonographische Auffälligkeit detektiert werden. In 57,7% bzw. 65,8% konnte bei den auffälligen Feten eine isolierte Ultraschallauffälligkeit festgestellt werden, in 23,8% bzw. 20,6%, in 10,0% bzw. 8,4%, in 5,5% bzw. 3,2%, in 2,1% bzw. 1,4%, in 0,7% bzw. 0,5% sowie in 0,1% bzw. 0,1% wurden zwei bis sieben Fehlbildungen beschrieben. Die Aneuploidierate stieg mit der Anzahl an Auffälligkeiten beginnend mit 35,2% bzw. 12,7% bei einem isolierten Auftreten bis hin zu 66,7% bzw. 76,5% beim Vorliegen von sechs sonographischen Besonderheiten (zwei: 51,7% bzw. 24,7%; drei: 62,0% bzw. 42,4%, vier: 59,7% bzw. 59,4%, fünf: 53,8% bzw. 56,8%).

Tabelle 10 und Tabelle 11 zeigen die Prävalenz der Ultraschallauffälligkeiten der übergeordneten Organsysteme sowie die der untergeordneten häufigen sonographischen Softmarker bzw. strukturellen Fehlbildungen zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC (ausgewertet wurde die Gesamtprävalenz sowie die Prävalenz als isolierte sonographische Besonderheit). Des Weiteren wurden in Tabelle 10 und Tabelle 11 die Aneuploidierate sowie in Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 die Rate der häufigen zugrundeliegenden Chromosomenstörungen ausgewertet.

**Tabelle 10: Prävalenz sowie Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweiligen Ultraschallauffälligkeit zur Gesamtanzahl der invasiven Untersuchungen sowie der Anteil auffälliger Chromosomenbefunden zur Gesamtanzahl der jeweiligen Ultraschallauffälligkeit abhängig vom Untersuchungsmaterial.

| Ultraschallauffälligkeiten | Anteil der Ultraschallauffälligkeit | | | | Anteil der auffälligen Befunde | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS | | AC | | CVS | | AC | |
| | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert |
| FB/Auff. des ZNS | 4,4% | 0,9% | 1,9% | 0,8% | 42,5% (45/106) | 19,0% (4/21) | 23,7% (155/655) | 5,2% (14/270) |
| Plexuszysten | 0,8% | 0,1% | 0,9% | 0,4% | 26,3% (5/19) | 0,0% (0/2) | 14,3% (42/294) | 4,3% (6/138) |
| Ventrikulomegalie | 1,1% | 0,2% | 0,5% | 0,1% | 25,9% (7/27) | 0,0% (0/4) | 29,4% (53/180) | 12,2% (5/41) |
| Spina bifida | 0,8% | 0,0% | 0,2% | 0,0% | 22,2% (4/18) | 0,0% (0/5) | 23,1% (15/65) | 0,0% (0/18) |
| Auffälligkeiten des Kleinhirns | 0,6% | 0,0% | 0,2% | 0,0% | 28,6% (4/14) | 0,0% (0/0) | 45,2% (28/62) | 0,0% (0/6) |
| HPE | 0,6% | 0,0% | 0,1% | 0,0% | 73,3% (11/15) | 0,0% (0/1) | 52,0% (13/25) | 50,0% (1/2) |
| Balkenagenesie | 0,1% | 0,0% | 0,1% | 0,0% | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/0) | 25,0% (9/36) | 0,0% (0/7) |
| Mikro-/Brachy-zephalie | 0,5% | 0,3% | 0,2% | 0,2% | 63,6% (7/11) | 0,0% (0/0) | 32,3% (21/65) | 20,0% (1/5) |
| FB/Auff. des Herzens | 12,0% | 0,0% | 2,9% | 0,0% | 61,1% (176/288) | 19,0% (4/21) | 27,3% (268/980) | 9,2% (41/445) |
| *white spot* | 2,0% | 0,9% | 1,4% | 1,3% | 29,8% (14/47) | 0,0% (0/3) | 12,4% (60/485) | 4,6% (11/240) |
| VSD | 1,2% | 0,1% | 0,3% | 0,7% | 48,3% (14/29) | 0,0% (0/1) | 34,5% (40/116) | 3,7% (1/27) |
| AV-Kanal | 2,7% | 0,0% | 0,3% | 0,1% | 71,9% (46/64) | 66,7% (2/3) | 74,2% (69/93) | 61,5% (16/26) |
| Komplexe Herzfehler | 1,0% | 0,1% | 0,2% | 0,1% | 75,0% (18/24) | 0,0% (0/1) | 32,8% (22/67) | 12,1% (4/33) |
| Trikuspidal-insuffizienz | 2,2% | 0,0% | 0,2% | 0,1% | 76,9% (40/52) | 0,0% (0/6) | 25,0% (14/56) | 4,5% (1/22) |
| FB/Auff. der Nieren/ ableitenden Harnwege | 4,5% | 0,0% | 1,0% | 0,0% | 38,5% (42/109) | 5,9% (1/17) | 19,3% (64/332) | 2,0% (2/99) |
| Pyelektasie | 1,8% | 0,3% | 0,8% | 0,1% | 34,1% (15/44) | 16,7% (1/6) | 15,3% (40/262) | 1,2% (1/83) |
| Megazystis | 1,6% | 0,7% | 0,0% | 0,3% | 43,6% (17/39) | 0,0% (0/5) | 20,0% (3/15) | 0,0% (0/0) |
| Echodichte Nieren | 0,6% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 42,9% (6/14) | 0,0% (0/1) | 56,3% (9/16) | 0,0% (0/0) |
| Hernien | 4,8% | 0,3% | 0,5% | 0,2% | 58,8% (67/114) | 17,2% (5/29) | 31,5% (53/168) | 10,8% (9/83) |
| Omphalozele | 3,9% | 0,2% | 0,2% | 0,0% | 62,8% (59/94) | 18,2% (4/22) | 52,6% (41/78) | 23,3% (7/30) |
| Zwerchfellhernie | 0,3% | 1,2% | 0,1% | 0,2% | 85,7% (6/7) | 50,0% (1/2) | 27,3% (12/44) | 6,3% (1/16) |
| FB/Auff. des Gastro-intestinaltraktes | 1,4% | 0,9% | 0,5% | 0,1% | 47,1% (16/34) | 0,0% (0/4) | 22,8% (36/158) | 8,5% (4/47) |
| Hyperechogener Darm | 0,6% | 0,1% | 0,2% | 0,0% | 53,3% (8/15) | 0,0% (0/0) | 21,4% (18/84) | 8,0% (2/25) |
| Duodenalatresie | 0,2% | 0,2% | 0,1% | 0,1% | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/1) | 32,4% (11/34) | 18,2% (2/11) |
| Ösophagusatresie | 0,1% | 0,0% | 0,1% | 0,1% | 50,0% (1/2) | 0,0% (0/0) | 16,3% (7/43) | 0,0% (0/11) |

FB/Auff.: Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten.

**Tabelle 11: Prävalenz sowie Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil II.**

| Ultraschallauffälligkeiten | Anteil der Ultraschallauffälligkeit | | | | Anteil der auffälligen Befunde | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS | | AC | | CVS | | AC | |
| | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert | Gesamt | Isoliert |
| Auff. der fetalen Blutversorgung | 5,1% | 0,3% | 0,9% | 0,0% | 45,5% (56/123) | 28,6% (4/14) | 21,7% (70/322) | 7,8% (7/90) |
| SUA | 2,7% | 0,3% | 0,5% | 0,2% | 51,6% (33/64) | 25,0% (1/4) | 24,2% (39/161) | 4,8% (2/42) |
| Auffälliger Doppler | 1,2% | 0,1% | 0,2% | 0,0% | 42,9% (12/28) | 0,0% (0/2) | 21,4% (15/70) | 0,0% (0/0) |
| FB/Auff. der Extremitäten | 3,9% | 0,0% | 1,1% | 0,0% | 45,7% (43/94) | 0,0% (0/7) | 32,8% (118/360) | 8,6% (8/93) |
| Auffällige Fingerhaltung* | 0,6% | 0,0% | 0,2% | 0,0% | 92,9% (13/14) | 0,0% (0/0) | 58,2% (32/55) | 0,0% (0/0) |
| Flektierte überlappende Finger | 0,2% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 100% (4/4) | 0,0% (0/0) | 88,2% (15/17) | 100% (1/1) |
| Radiusaplasie | 0,4% | 0,3% | 0,0% | 0,3% | 55,6% (5/9) | 0,0% (0/1) | 53,8% (7/13) | 100% (1/1) |
| Fußfehlstellung* | 0,4% | 0,0% | 0,1% | 0,0% | 77,8% (7/9) | 0,0% (0/0) | 33,3% (8/24) | 0,0% (0/2) |
| Klumpfuß | 0,5% | 0,0% | 0,2% | 0,0% | 41,7% (5/12) | 0,0% (0/1) | 27,4% (20/73) | 6,9% (2/29) |
| Wiegenkufenfuß | 0,1% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 100% (2/2) | 0,0% (0/0) | 70,0% (7/10) | 0,0% (0/0) |
| Verkürzter Femur | 0,7% | 0,0% | 0,3% | 0,0% | 31,3% (5/16) | 0,0% (0/0) | 18,2% (16/88) | 0,0% (0/15) |
| Polydaktylie | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 58,8% (10/17) | 0,0% (0/0) | 73,3% (11/15) | 0,0% (0/0) |
| Gesichtsauffälligkeiten | 6,1% | 0,0% | 1,0% | 0,0% | 56,6% (82/145) | 33,3% (3/9) | 40,5% (134/331) | 7,5% (7/93) |
| Auffälliges Nasenbein | 4,0% | 0,0% | 0,5% | 0,0% | 62,5% (60/96) | 33,3% (2/6) | 41,0% (73/178) | 5,6% (3/54) |
| Auffälliges Profil | 0,7% | 0,0% | 0,1% | 0,0% | 47,1% (8/17) | 0,0% (0/0) | 48,8% (21/43) | 100% (1/1) |
| LKG | 1,1% | 0,4% | 0,3% | 0,3% | 65,4% (17/26) | 50,0% (1/2) | 41,5% (39/94) | 9,4% (3/32) |
| Augenauffälligkeiten | 0,1% | 0,1% | 0,0% | 0,1% | 66,7% (2/3) | 0,0% (0/0) | 46,7% (7/15) | 0,0% (0/1) |
| Übermäßige Flüssigkeitsansammlung | 37,8% | 0,0% | 2,9% | 0,0% | 49,3% (446/905) | 39,6% (214/541) | 28,1% (281/1000) | 19,1% (136/713) |
| Erhöhte NT | 31,5% | 0,0% | 2,3% | 0,0% | 47,9% (362/755) | 29,6% (104/351) | 24,7% (197/799) | 13,0% (75/576) |
| Nackenhygrom | 6,3% | 22,6% | 0,3% | 2,1% | 53,6% (81/151) | 38,8% (19/49) | 47,8% (54/113) | 34,9% (15/43) |
| Hydrops | 11,6% | 14,6% | 0,4% | 1,7% | 69,0% (191/277) | 66,0% (95/144) | 58,6% (85/145) | 59,4% (41/69) |
| Falsche Fruchtwassermenge | 3,3% | 2,0% | 0,6% | 0,1% | 30,4% (24/79) | 0,0% (0/12) | 24,2% (48/198) | 7,7% (3/39) |
| Polyhydramnion | 0,4% | 6,0% | 0,3% | 0,2% | 11,1% (1/9) | 0,0% (0/0) | 26,9% (28/104) | 0,0% (0/16) |
| Oligohydramnion | 2,0% | 0,5% | 0,2% | 0,1% | 38,3% (18/47) | 0,0% (0/6) | 25,3% (19/75) | 11,8% (2/17) |
| IUGR | 2,7% | 0,0% | 0,8% | 0,0% | 50,8% (33/65) | 37,5% (3/8) | 46,4% (129/278) | 32,1% (18/56) |

FB/Auff.: Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten, *allgemeine Beschreibung ohne Details.

**Tabelle 12: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Ultraschallauffälligkeit) der detektierten Chromosomenstörungen für die jeweiligen sonographischen Auffälligkeiten.

| Ultraschallauffälligkeiten | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des ZNS | | | | | | | | | | |
| Plexuszysten | 0,0% (0/19) | 0,0% (0/294) | 0,0% (0/19) | 0,3% (1/294) | 5,3% (1/19) | 9,2% (27/294) | 15,8% (3/19) | 3,4% (9/294) | 5,3% (1/19) | 0,7% (2/294) |
| Ventrikulomegalie | 0,0% (0/27) | 1,1% (2/180) | 3,7% (1/27) | 4,4% (8/180) | 7,4% (2/27) | 4,4% (8/180) | 3,7% (1/27) | 5,5% (10/180) | 7,4% (2/27) | 6,1% (11/180) |
| Spina bifida | 0,0% (0/18) | 0,0% (0/65) | 0,0% (0/18) | 6,2% (4/65) | 11,1% (2/18) | 10,8% (7/65) | 0,0% (0/18) | 0,0% (0/65) | 0,0% (0/18) | 1,5% (1/65) |
| Auffälligkeiten des Klein-hirns | 0,0% (0/14) | 1,6% (1/62) | 14,3% (2/14) | 14,5% (9/62) | 0,0% (0/14) | 4,8% (3/62) | 0,0% (0/14) | 4,8% (3/62) | 14,3% (2/14) | 9,7% (6/62) |
| HPE | 0,0% (0/15) | 0,0% (0/25) | 33,3 (5/15) | 40,0% (10/25) | 20,0% (3/15) | 0,0% (0/25) | 0,0% (0/15) | 4,0% (1/25) | 13,3% (2/15) | 0,0% (0/25) |
| Balkenagenesie | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/36) | 0,0% (0/2) | 5,6% (2/36) | 0,0% (0/2) | 5,6% (2/36) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/36) | 0,0% (0/2) | 2,8% (1/36) |
| Mikro-/Brachyzephalie | 0,0% (0/11) | 0,0% (0/65) | 18,2% (2/11) | 6,1% (4/65) | 18,2% (2/11) | 7,7% (5/65) | 18,2% (2/11) | 13,8% (9/65) | 0,0% (0/11) | 0,0% (0/65) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens | | | | | | | | | | |
| *white spot* | 0,0% (0/47) | 0,2% (1/485) | 4,3% (2/47) | 1,0% (5/485) | 0,0% (0/47) | 0,0% (0/485) | 23,4% (11/47) | 8,5% (41/485) | 2,1% (1/47) | 0,8% (4/485) |
| VSD | 13,8% (4/29) | 0,0% (0/116) | 6,9% (2/29) | 5,2% (6/116) | 17,2% (5/29) | 15,5% (18/116) | 10,3% (3/29) | 9,5% (11/116) | 0,0% (0/29) | 2,6% (3/116) |
| AV-Kanal | 4,7% (3/64) | 3,2% (3/93) | 1,6% (1/64) | 0,0% (0/93) | 15,6% (10/64) | 20,4% (19/93) | 46,9% (30/64) | 46,2% (43/93) | 1,6% (1/64) | 1,1% (1/93) |
| Komplexe Herzfehler | 4,2% (1/24) | 0,0% (0/67) | 12,5% (3/24) | 3,0% (2/67) | 12,5% (3/24) | 6,0% (4/67) | 12,5% (3/24) | 10,5% (7/67) | 12,5% (3/24) | 3,0% (2/67) |
| Trikuspidalinsuffizienz | 3,8% (2/52) | 1,8% (1/56) | 1,9% (1/52) | 1,8% (1/56) | 5,8% (3/52) | 1,8% (1/56) | 59,6% (31/52) | 16,1% (9/56) | 1,9% (1/52) | 0,0% (0/56) |

**Tabelle 13: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil II.**

| Ultraschallauffälligkeiten | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege | | | | | | | | | | |
| Pyelektasie | 2,3% (1/44) | 0,4% (1/262) | 2,3% (1/44) | 2,3% (6/262) | 2,3% (1/44) | 1,5% (4/262) | 13,6% (6/44) | 9,2% (24/262) | 2,3% (1/44) | 0,8% (2/262) |
| Megazystis | 0,0% (0/39) | 0,0% (0/15) | 10,3% (4/39) | 13,3% (2/15) | 25,6% (10/39) | 6,7% (1/15) | 2,6% (1/39) | 0,0% (0/15) | 0,0% (0/39) | 0,0% (0/15) |
| Echodichte Nieren | 7,1% (1/14) | 0,0% (0/16) | 28,6% (4/14) | 31,3% (5/16) | 0,0% (0/14) | 0,0% (0/16) | 0,0% (0/14) | 6,3% (1/16) | 0,0% (0/14) | 0,0% (0/16) |
| Hernien | | | | | | | | | | |
| Omphalozele | 7,4% (7/94) | 0,0% (0/78) | 11,7% (11/94) | 10,3% (8/78) | 35,1% (33/94) | 37,2% (29/78) | 3,2% (3/94) | 0,0% (0/78) | 1,1% (1/94) | 0,0% (0/78) |
| Zwerchfellhernie | 0,0% (0/7) | 0,0% (0/44) | 0,0% (0/7) | 4,5% (2/44) | 57,1% (4/7) | 13,6% (6/44) | 0,0% (0/7) | 0,0% (0/44) | 0,0% (0/7) | 0,0% (0/44) |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes | | | | | | | | | | |
| Hyperechogener Darm | 6,7% (1/15) | 0,0% (0/84) | 0,0% (0/15) | 2,4% (2/84) | 13,3% (2/15) | 2,4% (2/84) | 33,3% (5/15) | 13,1% (11/84) | 0,0% (0/15) | 0,0% (0/84) |
| Duodenalatresie | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/34) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/34) | 0,0% (0/4) | 2,9% (1/34) | 25,0% (1/4) | 26,5% (9/34) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/34) |
| Ösophagusatresie | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/43) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/43) | 0,0% (0/2) | 4,7% (2/43) | 0,0% (0/2) | 4,7% (2/43) | 50,0% (1/2) | 2,3% (1/43) |
| Auffälligkeiten der fetalen Blutversorgung | | | | | | | | | | |
| SUA | 6,2% (4/64) | 1,2% (2/161) | 6,2% (4/64) | 3,7% (6/161) | 20,3% (13/64) | 11,2% (18/161) | 7,8% (5/64) | 2,5% (4/161) | 6,2% (4/64) | 3,1% (5/161) |
| Auffälliger Doppler | 3,6% (1/28) | 1,4% (1/69) | 0,0% (0/28) | 1,4% (1/69) | 21,4% (6/28) | 7,2% (5/69) | 14,3% (4/28) | 4,3% (3/69) | 0,0% (0/28) | 0,0% (0/69) |
| Fehlbildungen der Extremitäten Teil I | | | | | | | | | | |
| Auffällige Fingerhaltung* | 0,0% (0/14) | 0,0% (0/55) | 0,0% (0/14) | 5,4% (3/55) | 71,4% (10/14) | 34,5% (19/55) | 0,0% (0/14) | 1,8% (1/55) | 21,4% (3/14) | 14,5% (8/55) |
| Flektierte überlappende Finger | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/17) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/17) | 100% (4/4) | 58,8% (10/17) | 0,0% (0/4) | 5,9% (1/17) | 0,0% (0/4) | 11,8% (2/17) |
| Radiusaplasie | 0,0% (0/8) | 0,0% (0/13) | 0,0% (0/8) | 0,0% (0/13) | 55,6% (5/9) | 53,8% (7/13) | 0,0% (0/8) | 0,0% (0/13) | 0,0% (0/8) | 0,0% (0/13) |
| Fußfehlstellung* | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/24) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/24) | 33,3% (3/9) | 12,5% (3/24) | 11,1% (1/9) | 0,0% (0/24) | 11,1% (1/9) | 12,5% (3/24) |

*Allgemeine Beschreibung ohne Details.

**Tabelle 14: Zugrundeliegende Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Softmarker sowie strukturellen Fehlbildungen – Teil III.**

| Ultraschallauffälligkeiten | Monosomie X | | Trisomie 13 | | Trisomie 18 | | Trisomie 21 | | Triploidie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC | CVS | AC |
| Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten der Extremitäten Teil II | | | | | | | | | | |
| Klumpfuß | 0,0% (0/12) | 0,0% (0/73) | 0,0% (0/12) | 0,0% (0/73) | 25,0% (3/12) | 17,8% (13/73) | 16,7% (2/12) | 4,1% (3/73) | 0,0% (0/12) | 0,0% (0/73) |
| Wiegenkufenfuß | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/10) | 100% (2/2) | 70,0% (7/10) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/10) |
| Verkürzter Femur | 0,0% (0/16) | 1,1% (1/88) | 0,0% (0/16) | 0,0% (0/88) | 0,0% (0/16) | 1,1% (1/88) | 18,8% (3/16) | 12,5% (11/88) | 0,0% (0/16) | 0,0% (0/88) |
| Polydaktylie | 0,0% (0/17) | 0,0% (0/15) | 52,9% (9/17) | 53,3% (8/15) | 2,6% (1/17) | 6,7% (1/15) | 0,0% (0/17) | 0,0% (0/15) | 0,0% (0/17) | 0,0% (0/15) |
| Gesichtsauffälligkeiten | | | | | | | | | | |
| Auffälliges Nasenbein | 1,0% (1/96) | 0,0% (0/178) | 2,1% (2/96) | 2,3% (4/178) | 7,3% (7/96) | 5,1% (9/178) | 44,8% (43/96) | 31,5% (56/178) | 1,0% (1/96) | 0,0% (0/178) |
| Auffälliges Profil | 5,9% (1/17) | 0,0% (0/43) | 17,6% (3/17) | 9,3% (4/43) | 5,9% (1/17) | 7,0% (3/43) | 11,8% (2/17) | 23,3% (10/43) | 0,0% (0/17) | 0,0% (0/43) |
| LKG | 0,0% (0/26) | 0,0% (0/94) | 34,6% (9/26) | 19,1% (18/94) | 15,4% (4/26) | 8,5% (8/94) | 0,0% (0/26) | 1,1% (1/94) | 0,0% (0/26) | 0,0% (0/94) |
| Augenauffälligkeiten | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/15) | 33,3% (1/3) | 40,0% (6/15) | 0,0% (0/3) | 6,7% (1/15) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/15) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/15) |
| Übermäßige Flüssigkeitsansammlung | | | | | | | | | | |
| Erhöhte NT | 7,6% (57/755) | 1,0% (8/799) | 3,3% (25/755) | 1,1% (9/799) | 9,3% (70/755) | 3,5% (28/799) | 23,0% (174/755) | 16,1% (129/799) | 0,7% (5/755) | 0,0% (0/799) |
| Nackenhygrom | 21,7% (33/151) | 17,7% (20/113) | 4,0% (6/151) | 1,8% (2/113) | 4,6% (7/151) | 5,3% (6/113) | 18,4% (28/151) | 22,1% (25/113) | 0,7% (1/151) | 0,0% (0/113) |
| Hydrops | 25,3% (70/277) | 17,2% (25/145) | 2,9% (8/277) | 0,7% (1/145) | 14,8% (41/277) | 14,5% (21/145) | 23,1% (64/277) | 21,4% (31/145) | 0,4% (1/277) | 0,7% (1/145) |
| Abweichungen in der Fruchtwassermenge | | | | | | | | | | |
| Polyhydramnion | 0,0% (0/9) | 1,0% (1/104) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/104) | 11,1% (1/9) | 12,5% (13/104) | 0,0% (0/9) | 11,5% (12/104) | 0,0% (0/9) | 1,0% (1/104) |
| Oligohydramnion | 6,4% (3/47) | 1,3% (1/75) | 4,3% (2/47) | 4,0% (3/75) | 2,1% (1/47) | 2,7% (2/75) | 6,4% (3/47) | 2,7% (2/75) | 8,5% (4/47) | 10,7% (8/75) |
| IUGR | | | | | | | | | | |
| | 6,1% (4/66) | 1,4% (4/278) | 4,5% (3/66) | 3,9% (11/278) | 10,6%% (7/66) | 18,3% (51/278) | 3,0% (2/66) | 2,2% (6/278) | 16,7% (11/66) | 11,9% (33/278) |

### 3.5.1 Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate

Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate sowie aussagekräftigen Fallzahlen (≥ 35,0% sowie ≥ 20 Fälle in CVS bzw. AC in der Gesamtkohorte) waren Auffälligkeiten des Kleinhirns mit 28,6% bzw. 45,2%, die HPE mit 73,3% bzw. 52,0%, der VSD mit 48,3% bzw. 34,5%, der AV-Kanal mit 71,9% bzw. 74,2%, komplexe Herzfehler mit 75,0% bzw. 32,8%, die Trikuspidalinsuffizienz mit 76,9% bzw. 25,0%, die Megazystis mit 43,6% bzw. 20,0%, die Omphalozele mit 62,8% bzw. 52,6%, die SUA mit 51,6% bzw. 24,2%, der auffällige Doppler mit 42,9% bzw. 21,4%, die auffällige Fingerhaltung mit 92,9% bzw. 58,2%, das auffällige Nasenbein mit 62,5% bzw. 41,0%, das auffällige Profil mit 47,1% bzw. 48,8%, die LKG mit 65,4% bzw. 41,5%, die erhöhte NT bzw. das Nackenödem mit 47,9% bzw. 24,7%, das Nackenhygrom mit 53,6% bzw. 47,8%, der Hydrops fetalis mit 69,0% bzw. 58,6%, das Oligohydramnion mit 38,3% bzw. 25,3% sowie die IUGR mit 50,8% bzw. 46,4%.

Isolierte Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate (≥ 10,0% sowie ≥ 10 Fälle in CVS bzw. AC) waren die Ventrikulomegalie mit 0,0% bzw. 12,2%, der AV-Kanal mit 66,7% bzw. 61,5%, komplexe Herzfehler mit 0,0% bzw. 12,1%, die Omphalozele mit 18,2% bzw. 23,3%, die Duodenalatresie mit 0,0% bzw. 18,2%, die erhöhte NT/verdicktes Nackenödem mit 29,6% bzw. 13,0%, das Nackenhygrom mit 38,8% bzw. 34,9%, der Hydrops fetalis mit 66,0% bzw. 59,4%, das Oligohydramnion mit 0,0% bzw. 11,8% sowie die IUGR mit 37,5% bzw. 32,1%.

### 3.5.2 Charakteristische Ultraschallauffälligkeiten spezifischer Chromosomenstörungen

Beim Nackenhygrom sowie beim Hydrops fetalis konnte am häufigsten, in 21,7% bzw. 25,3% der Fälle, im ersten Trimenon eine Monosomie X nachgewiesen werden (zweites Trimenon 17,7% bzw. 17,2%), im zweiten Trimenon dominierte die Trisomie 21 mit 18,4% bzw. 21,4% (erstes Trimenon 18,4% bzw. 23,1%).

Bei der HPE (33,3% bzw. 40,0%), den echodichten Nieren (28,6% bzw. 31,3%), der Polydaktylie (52,9% bzw. 53,3%), der LKG (34,6% bzw. 19,1%) sowie bei Augenauffälligkeiten (33,3% bzw. 40,0%) fand sich als häufigstes eine Trisomie 13 als ursächliche Aneuploidie. Bei Auffälligkeiten des Kleinhirns fand sich die Trisomie 13 (14,3% bzw. 14,5%) nahezu gleich häufig wie die Triploidie (14,3% bzw. 9,7%), bei einem auffälligem Profil lag die Rate der Trisomie 13 im ersten Trimenon etwas höher (17,6% bzw. 9,3%), wohingegen im zweiten Trimenon die Trisomie 21 häufiger nachzuweißen war (11,8% bzw. 23,3%). Bei der Megazystis fand sich ebenfalls ein hoher Anteil an Feten mit Trisomie 13 (10,3% bzw. 13,3%) sowie mit Trisomie 18 (25,5% bzw. 6,7%).

Bei der Spina bifida (11,1% bzw. 10,8%), dem VSD (17,2% bzw. 15,5%), der Omphalozele (35,1% bzw. 37,2%), der Zwerchfellhernie (57,1% bzw. 13,6%), der SUA (20,3% bzw. 11,2%), der auffälligen Fingerhaltung (71,4% bzw. 34,5%), flektierten überlappenden Fingern (100% bzw. 58,8%), der Radiusaplasie (55,6% bzw. 53,8%), bei Fußfehlstellungen (33,3% bzw. 12,5%), insbesondere bei Klump- und Wiegenkufenfüßen (25,0% bzw. 17,8%; 100% bzw. 70,0%), beim Polyhydramnion (11,1% bzw. 12,5%) sowie bei der Megazystis im ersten Trimenon dominierte die Trisomie 18. Beim auffälligen Doppler fand sich in 21,4% bzw. 7,2% der Fälle eine Trisomie 18, in 14,3% bzw. 4,3% ließ sich eine Trisomie 21 nachweißen. Bei der IUGR dominierte die Trisomie 18 im zweiten Trimenon (18,3%; erstes Trimenon 10,6%), wohingegen im ersten Trimenon häufiger eine Triploidie festzustellen war

(16,7%; zweites Trimenon 11,9%). Bei den Plexuszysten dominierte ebenfalls die Trisomie 18 im zweiten Trimenon (9,2% bzw. 5,3%), im ersten Trimenon die Trisomie 21 (15,8% bzw. 3,4%).

Beim *white spot* (23,4% bzw. 8,5%), beim AV-Kanal (46,9% bzw. 46,2%), bei der Trikuspidalinsuffizienz (59,6% bzw. 16,1%), der Pyelektasie (13,6% bzw. 9,2%), dem hyperechogenen Darm (33,3% bzw. 13,1%), der Duodenalatresie (25,0% bzw. 26,5%), dem verkürzten Femur (18,8% bzw. 12,5%), dem auffälligem Nasenbein (44,8% bzw. 31,5%), der erhöhten NT/Nackenödem (23,0% bzw. 16,1%), dem Nackenhygrom und dem Hydrops fetalis im zweiten Trimenon sowie den Plexuszysten im ersten Trimenon fand sich am häufigsten eine Trisomie 21.

Beim Oligohydramnion konnte mit 8,5% bzw. 10,7% am häufigsten eine Triploidie nachgewiesen werden, auch bei der auffälligen Hand/Fingerhaltung (21,4% bzw. 14,5%), der Fußfehlstellung (11,1% bzw. 12,5%) sowie der IUGR und dem auffälligem Kleinhirn war dies eine häufig zu detektierene Chromosomenstörung.

Bei der Ventrikulomegalie, der Balkenagenesie, der Mikro-/Brachyzephalie, den komplexen Herzfehlern sowie der Ösophagusatresie fand sich keine deutlich dominierende detektierte Chromosomenstörung.

## 3.6 Pränataldiagnostik im zeitlichen Verlauf

Eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf der Anzahl der invasiven Untersuchungsmethoden, der Aneuploidieraten sowie der jeweiligen Indikationen sind für die CVS in Tabelle 15 und für die AC in Tabelle 16 abgebildet.

**Tabelle 15: Übersicht über den zeitlichen Verlauf der CVS (Anzahl, Aneuploidierate, Indikationen).** Aufgeführt ist die absolute Anzahl der Patienten bei denen eine CVS durchgeführt wurde, die Anzahl auffälliger Befunde absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %), sowie die Anzahl der jeweiligen Indikationen absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) im jeweiligem Untersuchungsjahr.

| Jahr | Anzahl | Aneuploidien | | Alter | | Positive FA | | Verwandtenehe | | IVF | | SS mit Chr.st | | SS mit FB | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 100 | 12 | 12,0% | 59 | 59,0% | 8 | 8,0% | 0 | 0,0% | 2 | 2,0% | 12 | 12,0% | 0 | 0,0% |
| 2002 | 122 | 24 | 19,7% | 64 | 52,5% | 6 | 4,9% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 11 | 9,0% | 2 | 1,6% |
| 2003 | 137 | 25 | 18,2% | 74 | 54,0% | 9 | 6,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 7 | 5,1% | 0 | 0,0% |
| 2004 | 155 | 37 | 23,9% | 90 | 58,1% | 10 | 6,5% | 2 | 1,3% | 1 | 0,6% | 15 | 9,7% | 0 | 0,0% |
| 2005 | 126 | 40 | 31,7% | 68 | 54,0% | 7 | 5,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 10 | 7,9% | 0 | 0,0% |
| 2006 | 156 | 38 | 24,4% | 88 | 56,4% | 7 | 4,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 12 | 7,7% | 0 | 0,0% |
| 2007 | 183 | 44 | 24,0% | 95 | 51,9% | 7 | 3,8% | 1 | 0,5% | 1 | 0,5% | 15 | 8,2% | 1 | 0,5% |
| 2008 | 208 | 34 | 16,3% | 122 | 58,7% | 12 | 5,8% | 0 | 0,0% | 1 | 0,5% | 6 | 2,9% | 4 | 1,9% |
| 2009 | 196 | 45 | 23,0% | 112 | 57,1% | 12 | 6,1% | 0 | 0,0% | 2 | 1,0% | 12 | 6,1% | 3 | 1,5% |
| 2010 | 219 | 58 | 26,5% | 122 | 55,7% | 16 | 7,3% | 2 | 0,9% | 2 | 0,9% | 23 | 10,5% | 3 | 1,4% |
| 2011 | 210 | 58 | 27,6% | 103 | 49,0% | 12 | 5,7% | 1 | 0,5% | 1 | 0,5% | 10 | 4,8% | 1 | 0,5% |
| 2012 | 164 | 53 | 32,3% | 93 | 56,7% | 8 | 4,9% | 0 | 0,0% | 5 | 3,0% | 10 | 6,1% | 1 | 0,6% |
| 2013 | 161 | 53 | 32,9% | 96 | 59,6% | 14 | 8,7% | 0 | 0,0% | 3 | 1,9% | 6 | 3,7% | 0 | 0,0% |
| 2014 | 133 | 35 | 26,3% | 65 | 48,9% | 16 | 12,0% | 0 | 0,0% | 8 | 6,0% | 6 | 4,5% | 0 | 0,0% |
| 2015 | 126 | 50 | 38,9% | 62 | 49,2% | 18 | 14,3% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 5 | 4,0% | 0 | 0,0% |
| Gesamt | 2396 | 606 | 25,3% | 1313 | 54,8% | 162 | 6,8% | 6 | 0,3% | 26 | 1,1% | 160 | 6,7% | 15 | 0,6% |

| Jahr | Anzahl | Auff. US | | Teratogene Bel. | | Wdh. Aborte | | Auff. ETT | | Psyche | | Chr.st. Eltern | | Chr.st. Familie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 100 | 25 | 25,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 11 | 11,0% | 1 | 1,0% | 0 | 0,0% |
| 2002 | 122 | 43 | 35,2% | 0 | 0,0% | 2 | 1,6% | 0 | 0,0% | 14 | 11,5% | 2 | 1,6% | 1 | 0,8% |
| 2003 | 137 | 58 | 42,3% | 0 | 0,0% | 3 | 2,2% | 1 | 0,7% | 9 | 6,6% | 3 | 2,2% | 3 | 2,2% |
| 2004 | 155 | 74 | 47,7% | 0 | 0,0% | 3 | 1,9% | 2 | 1,3% | 6 | 3,9% | 3 | 1,9% | 5 | 3,2% |
| 2005 | 126 | 61 | 48,4% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 5 | 4,0% | 6 | 4,8% | 2 | 1,6% | 1 | 0,8% |
| 2006 | 156 | 86 | 55,1% | 0 | 0,0% | 1 | 0,6% | 7 | 4,5% | 6 | 3,8% | 2 | 1,3% | 6 | 3,8% |
| 2007 | 183 | 90 | 49,2% | 1 | 0,5% | 3 | 1,6% | 32 | 17,5% | 12 | 6,6% | 2 | 1,1% | 3 | 1,6% |
| 2008 | 208 | 85 | 40,9% | 2 | 1,0% | 0 | 0,0% | 53 | 25,5% | 7 | 3,4% | 4 | 1,9% | 6 | 2,9% |
| 2009 | 196 | 97 | 49,5% | 1 | 0,5% | 4 | 2,0% | 54 | 27,6% | 4 | 2,0% | 4 | 2,0% | 2 | 1,0% |
| 2010 | 219 | 115 | 52,5% | 0 | 0,0% | 2 | 0,9% | 48 | 21,9% | 8 | 3,7% | 5 | 2,3% | 4 | 1,8% |
| 2011 | 210 | 112 | 53,3% | 0 | 0,0% | 1 | 0,5% | 47 | 22,4% | 13 | 6,2% | 1 | 0,5% | 2 | 1,0% |
| 2012 | 164 | 94 | 57,3% | 0 | 0,0% | 1 | 0,6% | 42 | 25,6% | 6 | 3,7% | 1 | 0,6% | 1 | 0,6% |
| 2013 | 161 | 103 | 64,0% | 1 | 0,6% | 1 | 0,6% | 47 | 29,2% | 7 | 4,3% | 4 | 2,5% | 1 | 0,6% |
| 2014 | 133 | 90 | 67,7% | 0 | 0,0% | 1 | 0,8% | 32 | 24,1% | 4 | 3,0% | 0 | 0,0% | 1 | 0,8% |
| 2015 | 126 | 84 | 66,7% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 33 | 26,2% | 6 | 4,8% | 3 | 2,4% | 1 | 0,8% |
| Gesamt | 2396 | 1217 | 50,8% | 5 | 0,2% | 22 | 0,9% | 403 | 16,8% | 119 | 5,0% | 37 | 1,5% | 37 | 1,5% |

FA: Familienanamnese, IVF: in-vitro-Fertilisation, SS: Schwangerschaft, Chr.st: Chromosomenstörung, FB: Fehlbildung, Auff: Auffälligkeit, US: Ultraschall, Bel: Belastung, Wdh: wiederholte.

**Tabelle 16: Übersicht über den zeitlichen Verlauf der AC (Anzahl, Aneuploidierate, Indikationen).** Aufgeführt ist die absolute Anzahl der Patienten bei denen eine AC durchgeführt wurde, die Anzahl auffälliger Befunde absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %), sowie die Anzahl der jeweiligen Indikationen absolut und relativ (zur Gesamtanzahl der Patienten in %) im jeweiligem Untersuchungsjahr.

| Jahr | Anzahl | Aneuploidie | | Alter | | Positive FA | | Verwandtenehe | | IVF | | SS mit Chr.st | | SS mit FB | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 3333 | 85 | 2,6% | 2163 | 64,9% | 35 | 1,1% | 23 | 0,7% | 16 | 0,5% | 70 | 2,1% | 38 | 1,1% |
| 2002 | 3927 | 108 | 2,8% | 2564 | 65,3% | 45 | 1,1% | 31 | 0,8% | 25 | 0,6% | 63 | 1,6% | 35 | 0,9% |
| 2003 | 3833 | 99 | 2,6% | 2605 | 68,0% | 37 | 1,0% | 24 | 0,6% | 28 | 0,7% | 61 | 1,6% | 29 | 0,8% |
| 2004 | 3568 | 100 | 2,8% | 2527 | 70,8% | 35 | 1,0% | 26 | 0,7% | 5 | 0,1% | 67 | 1,9% | 24 | 0,7% |
| 2005 | 3175 | 114 | 3,6% | 2220 | 69,9% | 28 | 0,9% | 31 | 1,0% | 17 | 0,5% | 75 | 2,4% | 20 | 0,6% |
| 2006 | 2789 | 101 | 3,6% | 2066 | 74,1% | 20 | 0,7% | 16 | 0,6% | 13 | 0,5% | 88 | 3,2% | 27 | 1,0% |
| 2007 | 2533 | 102 | 4,0% | 1879 | 74,2% | 16 | 0,6% | 9 | 0,4% | 35 | 1,4% | 64 | 2,5% | 27 | 1,1% |
| 2008 | 2375 | 87 | 3,7% | 1784 | 75,1% | 35 | 1,5% | 15 | 0,6% | 39 | 1,6% | 89 | 3,7% | 21 | 0,9% |
| 2009 | 2011 | 94 | 4,7% | 1509 | 75,0% | 29 | 1,4% | 14 | 0,7% | 21 | 1,0% | 70 | 3,5% | 29 | 1,4% |
| 2010 | 1584 | 75 | 4,7% | 1167 | 73,7% | 19 | 1,2% | 2 | 0,1% | 24 | 1,5% | 49 | 3,1% | 14 | 0,9% |
| 2011 | 1307 | 61 | 4,7% | 986 | 75,4% | 21 | 1,6% | 6 | 0,5% | 30 | 2,3% | 39 | 3,0% | 9 | 0,7% |
| 2012 | 1102 | 65 | 5,9% | 781 | 70,9% | 21 | 1,9% | 1 | 0,1% | 35 | 3,2% | 41 | 3,7% | 9 | 0,8% |
| 2013 | 1058 | 68 | 6,4% | 765 | 72,3% | 18 | 1,7% | 2 | 0,2% | 26 | 2,5% | 47 | 4,4% | 1 | 0,1% |
| 2014 | 888 | 84 | 9,5% | 607 | 68,4% | 11 | 1,2% | 1 | 0,1% | 15 | 1,7% | 24 | 2,7% | 2 | 0,2% |
| 2015 | 699 | 55 | 7,9% | 471 | 67,4% | 6 | 0,9% | 0 | 0,0% | 21 | 3,0% | 34 | 4,9% | 4 | 0,6% |
| Gesamt | 34182 | 1298 | 3,8% | 24094 | 70,5% | 376 | 1,1% | 201 | 0,6% | 350 | 1,0% | 881 | 2,6% | 289 | 0,8% |

| Jahr | Anzahl | Auff. US | | Teratogene Bel. | | Wdh. Aborte | | Auff. ETT | | Psyche | | Chr.st. Eltern | | Chr.st. Familie | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2001 | 3333 | 191 | 5,7% | 36 | 1,1% | 48 | 1,4% | 177 | 5,3% | 815 | 24,5% | 9 | 0,3% | 37 | 1,1% |
| 2002 | 3927 | 225 | 5,7% | 34 | 0,9% | 34 | 0,9% | 162 | 4,1% | 1035 | 26,4% | 10 | 0,3% | 60 | 1,5% |
| 2003 | 3833 | 244 | 6,4% | 30 | 0,8% | 22 | 0,6% | 152 | 4,0% | 755 | 19,7% | 12 | 0,3% | 60 | 1,6% |
| 2004 | 3568 | 239 | 6,7% | 30 | 0,8% | 37 | 1,0% | 113 | 3,2% | 526 | 14,7% | 15 | 0,4% | 95 | 2,7% |
| 2005 | 3175 | 246 | 7,7% | 57 | 1,8% | 27 | 0,9% | 165 | 5,2% | 439 | 13,8% | 11 | 0,3% | 88 | 2,8% |
| 2006 | 2789 | 214 | 7,7% | 33 | 1,2% | 45 | 1,6% | 183 | 6,6% | 311 | 11,2% | 5 | 0,2% | 88 | 3,2% |
| 2007 | 2533 | 216 | 8,5% | 20 | 0,8% | 45 | 1,8% | 270 | 10,7% | 291 | 11,5% | 8 | 0,3% | 73 | 2,9% |
| 2008 | 2375 | 207 | 8,7% | 19 | 0,8% | 34 | 1,4% | 271 | 11,4% | 215 | 9,1% | 12 | 0,5% | 49 | 2,1% |
| 2009 | 2011 | 196 | 9,7% | 11 | 0,5% | 31 | 1,5% | 221 | 11,0% | 212 | 10,5% | 9 | 0,4% | 44 | 2,2% |
| 2010 | 1584 | 214 | 13,5% | 17 | 1,1% | 15 | 0,9% | 172 | 10,9% | 189 | 11,9% | 6 | 0,4% | 47 | 3,0% |
| 2011 | 1307 | 191 | 14,6% | 9 | 0,7% | 10 | 0,8% | 147 | 11,2% | 157 | 12,0% | 6 | 0,5% | 16 | 1,2% |
| 2012 | 1102 | 193 | 17,5% | 7 | 0,6% | 8 | 0,7% | 153 | 13,9% | 137 | 12,4% | 9 | 0,8% | 16 | 1,5% |
| 2013 | 1058 | 220 | 20,8% | 5 | 0,5% | 1 | 0,1% | 168 | 15,9% | 112 | 10,6% | 5 | 0,5% | 18 | 1,7% |
| 2014 | 888 | 218 | 24,5% | 14 | 1,6% | 3 | 0,3% | 104 | 11,7% | 119 | 13,4% | 12 | 1,4% | 8 | 0,9% |
| 2015 | 699 | 191 | 27,3% | 14 | 2,0% | 0 | 0,0% | 97 | 13,9% | 73 | 10,4% | 11 | 1,6% | 14 | 2,0% |
| Gesamt | 34182 | 3205 | 9,4% | 336 | 1,0% | 360 | 1,1% | 2555 | 7,5% | 5386 | 15,8% | 140 | 0,4% | 713 | 2,1% |

FA: Familienanamnese, IVF: in-vitro-Fertilisation, SS: Schwangerschaft, Chr.st: Chromosomenstörung, FB: Fehlbildung, Auff: Auffälligkeit, US: Ultraschall, Bel: Belastung, Wdh: wiederholte.

### 3.6.1 Aneuploidierate im zeitlichen Verlauf

Bei der AC konnte ein Anstieg der Aneuploidierate von 2,6% im Jahr 2001 auf 9,5% im Jahr 2014 detektiert werden (Tabelle 16 sowie Abbildung 14). Von 2001 bis 2005 sowie erneut von 2008 bis 2015 konnte ein tendenzieller Anstieg der Aneuploidierate bei der Untersuchung an Chorionzotten festgestellt werden (Tabelle 15).

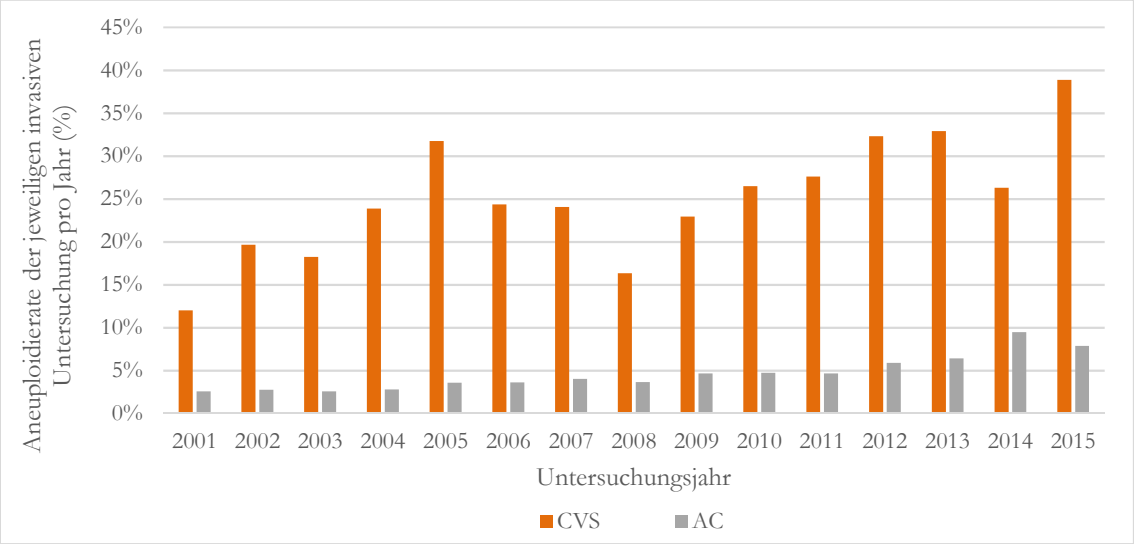


**Abbildung 14: Aneuploidierate der invasiven Untersuchungen im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist der relative Anteil an Aneuploidien im entsprechenden Zeitintervall (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungen im entsprechenden Untersuchungsjahr in %).

### 3.6.2 Indikationen für die invasive Diagnostik im zeitlichen Verlauf

Bei isolierter Altersindikation (Patienten ≥ 35 Jahre ohne weitere Indikationsangabe) konnte bei der AC bis etwa 2011 kein eindeutiger Trend beobachtet werden, ab 2012 ergab sich ein Absinken der Zahlen, bei der CVS ließ sich trotz schwankender Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum eine tendenzielle Abnahme feststellen (Abbildung 15). Die entsprechenden Prozentzahlen der Gesamtgruppe (isolierte Altersindikation + Kofaktor) sind für die CVS in Tabelle 15 sowie für die AC in Tabelle 16 aufgeführt.

Bei den Patienten, bei denen eine invasive Untersuchung aufgrund einer isolierten psychischen Belastungssituation veranlasst wurde (< 35 Jahre ohne weitere Indikationsangaben), ergab sich bei der CVS keine einheitliche Veränderung über den ausgewerteten Untersuchungszeitraum, bei der AC konnte eine tendenzielle Abnahme festgestellt werden (Abbildung 16). Die Gesamtinzidenzen sind wiederum der Tabelle 15 und Tabelle 16 zu entnehmen.

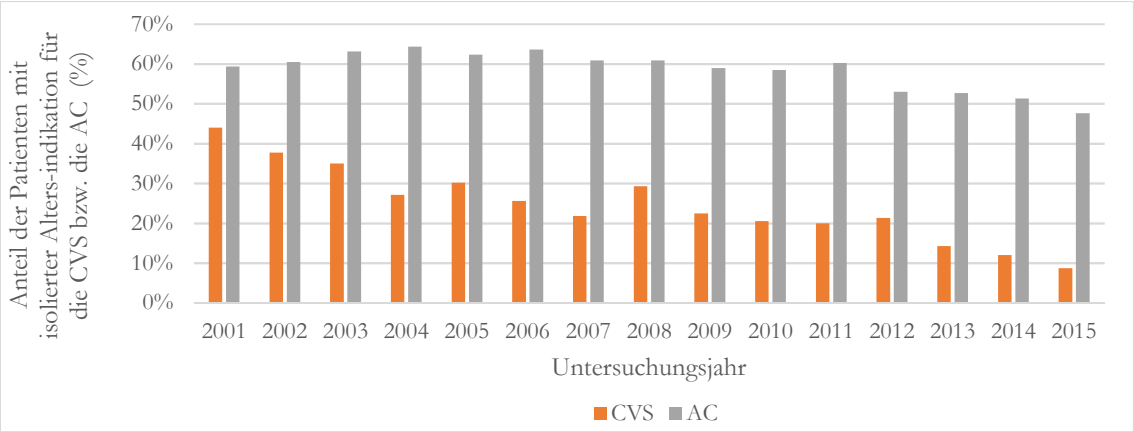


**Abbildung 15: Isolierte Altersindikation im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist der relative Anteil der Patienten mit isolierter Altersindikation (ohne weitere Indikationsangaben) für die CVS bzw. die AC im entsprechenden Zeitintervall (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungen im entsprechenden Untersuchungsjahr in %).

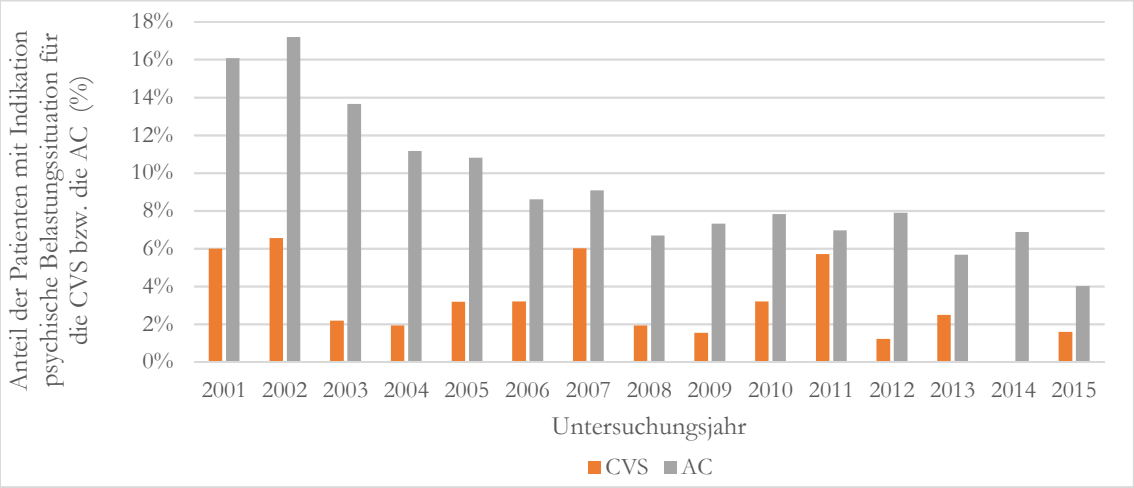


**Abbildung 16: Indikation isolierte psychische Belastungssituation im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist der relative Anteil der Patienten mit isolierter psychischer Belastungssituation (Patienten < 35 Jahre ohne weitere Indikationsangabe) als Indikation für die CVS bzw. die AC im entsprechenden Zeitintervall (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungen im entsprechenden Untersuchungsjahr in %).

Auffällige nicht-invasive Untersuchungsverfahren waren des Weiteren eine häufige Indikation für die CVS bzw. die AC (Abbildung 17). Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg des Anteils an sonographisch auffälligen Feten bei der CVS, beginnend mit 25,0% im Jahr 2001 bis hin zu 66,7% im Jahr 2015. Bei der AC ergab sich das gleiche Bild, hier machte der Anteil an Feten mit auffälligem Ultraschall zwischen 5,7% und 27,3% der Indikationen zur invasiven Untersuchung aus.

Auch bei der Indikation eines auffälligen ETT konnte eine deutliche Zunahme verzeichnet werden, bei der CVS ergaben sich ab 2008 Werte zwischen 24,1% (2014) und 29,2% (2013), bei der AC konnte ab 2009 eine stetig steigende Anzahl an Feten mit auffälligem ETT beobachtet werden.

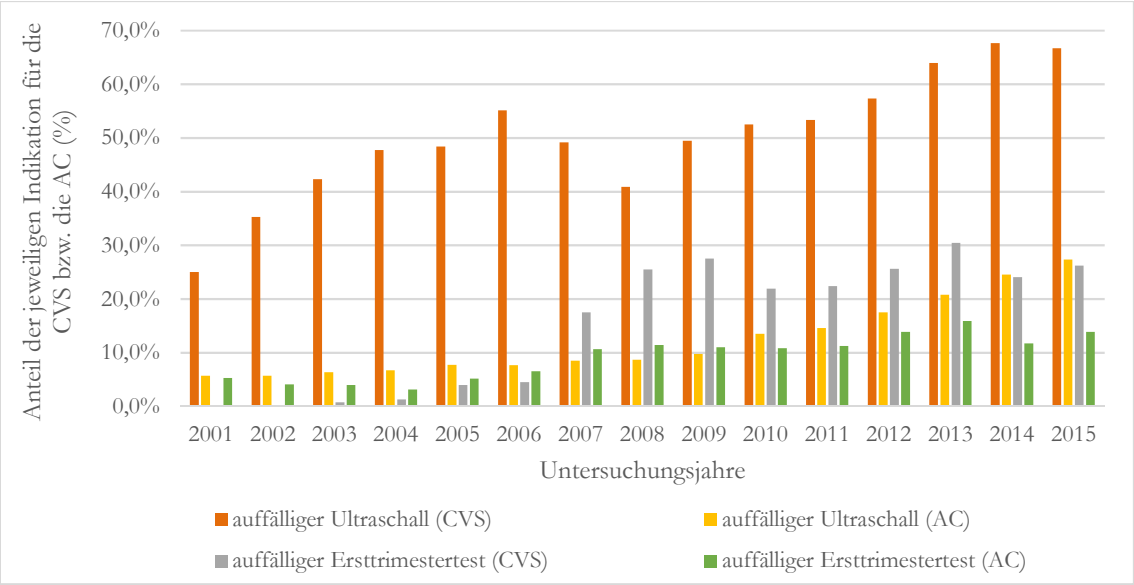


**Abbildung 17: Häufige Indikationen zur invasiven Diagnostik im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist der relative Anteil der entsprechenden Indikation für die CVS bzw. die AC im entsprechenden Zeitintervall (zur Gesamtanzahl der jeweiligen Untersuchungen im entsprechenden Untersuchungsjahr in %).

Die weiteren ausgewerteten Indikationen (positive Familienanamnese, Verwandtenehe, künstliche Befruchtung, vorausgegangene Schwangerschaft mit Chromosomenstörung oder Fehlbildung, teratogene Belastung, wiederholte Aborte, Chromosomenstörungen der Eltern oder in der Familie) stellten einen so geringen Anteil dar, dass keine eindeutigen Schlussfolgerungen bezüglich einer Veränderung über den untersuchten Zeitraum gezogen werden konnten (Tabelle 15, Tabelle 16).

### 3.6.3 Altersverteilung im zeitlichen Verlauf

Die genaue Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung ist in Tabelle 17 und Tabelle 18 aufgeführt. Zur besseren Übersicht wurden für die graphische Darstellung jeweils 3 Jahre als Zeitintervall zusammengefasst. Wie in Abbildung 18 ersichtlich ergab sich bei der CVS keine Veränderung über den ausgewerteten Untersuchungszeitraum, bei der AC zeigte sich hingegen eine Verschiebung der Alterskurve nach rechts (höheres Alter) (Abbildung 19).

**Tabelle 17: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der CVS im zeitlichen Verlauf.** Aufgeführt ist die relative (zur Gesamtanzahl der Patienten im entsprechenden Untersuchungsjahr in %) sowie die absolute Anzahl an Patienten in der jeweiligen Altersgruppe bei denen im entsprechenden Untersuchungsjahr eine CVS durchgeführt wurde.

| Alter | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 0,7% (1) | 1,3% (2) | 0,0% (0) | 0,6% (1) | 0,5% (1) | 0,5% (1) | 1,0% (2) | 0,5% (1) | 1,0% (2) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 1,5% (2) | 0,0% (0) |
| 21 | 1,0% (1) | 0,8% (1) | 1,5% (2) | 1,9% (3) | 1,6% (2) | 1,3% (2) | 1,1% (2) | 0,0% (0) | 1,0% (2) | 0,5% (1) | 1,0% (2) | 1,2% (2) | 2,5% (4) | 0,8% (1) | 0,8% (1) |
| 22 | 0,0% (0) | 1,6% (2) | 2,2% (3) | 2,6% (4) | 0,0% (0) | 1,9% (3) | 0,5% (1) | 0,0% (0) | 0,5% (1) | 0,0% (0) | 0,5% (1) | 0,6% (1) | 1,2% (2) | 0,8% (1) | 0,0% (0) |
| 23 | 4,0% (4) | 1,6% (2) | 1,5% (2) | 2,6% (4) | 0,0% (0) | 2,6% (4) | 1,1% (2) | 2,4% (5) | 0,5% (1) | 2,7% (6) | 0,5% (1) | 0,6% (1) | 1,2% (2) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| 24 | 1,0% (1) | 1,6% (2) | 2,2% (3) | 1,3% (2) | 4,0% (5) | 3,2% (5) | 0,5% (1) | 1,0% (2) | 2,0% (4) | 0,9% (2) | 1,4% (3) | 1,2% (2) | 1,2% (2) | 0,0% (0) | 3,2% (4) |
| 25 | 3,0% (3) | 0,8% (1) | 0,0% (0) | 1,3% (2) | 2,4% (3) | 2,6% (4) | 2,2% (4) | 2,4% (5) | 1,0% (2) | 2,7% (6) | 1,9% (4) | 1,2% (2) | 0,6% (1) | 1,5% (2) | 0,8% (1) |
| 26 | 5,0% (5) | 2,5% (3) | 0,7% (1) | 3,2% (5) | 0,8% (1) | 2,6% (4) | 3,3% (6) | 2,9% (6) | 2,0% (4) | 1,4% (3) | 1,0% (2) | 1,2% (2) | 5,0% (8) | 0,8% (1) | 2,4% (3) |
| 27 | 1,0% (1) | 2,5% (3) | 5,1% (7) | 1,9% (3) | 5,6% (7) | 1,3% (2) | 1,6% (3) | 4,8% (10) | 2,6% (5) | 2,7% (6) | 3,8% (8) | 3,0% (5) | 3,1% (5) | 4,5% (6) | 2,4% (3) |
| 28 | 3,0% (3) | 0,8% (1) | 2,9% (4) | 3,9% (6) | 1,6% (2) | 1,3% (2) | 3,8% (7) | 2,9% (6) | 2,6% (5) | 4,1% (9) | 3,3% (7) | 1,2% (2) | 1,9% (3) | 2,3% (3) | 7,9% (10) |
| 29 | 0,0% (0) | 3,3% (4) | 4,4% (6) | 1,9% (3) | 4,0% (5) | 2,6% (4) | 4,9% (9) | 5,8% (12) | 4,1% (8) | 2,7% (6) | 4,3% (9) | 1,8% (3) | 2,5% (4) | 4,5% (6) | 3,2% (4) |
| 30 | 2,0% (2) | 3,3% (4) | 5,8% (8) | 3,9% (6) | 5,6% (7) | 7,1% (11) | 3,3% (6) | 2,9% (6) | 4,6% (9) | 5,0% (11) | 5,2% (11) | 3,0% (5) | 3,1% (5) | 5,3% (7) | 6,3% (8) |
| 31 | 4,0% (4) | 5,7% (7) | 7,3% (10) | 4,5% (7) | 4,0% (5) | 3,2% (5) | 7,1% (13) | 2,4% (5) | 5,1% (10) | 4,6% (10) | 6,7% (14) | 7,9% (13) | 4,3% (7) | 6,0% (8) | 4,0% (5) |
| 32 | 4,0% (4) | 4,9% (6) | 2,2% (3) | 5,2% (8) | 3,2% (4) | 5,1% (8) | 5,5% (10) | 5,8% (12) | 6,1% (12) | 2,3% (5) | 5,7% (12) | 4,3% (7) | 2,5% (4) | 7,5% (10) | 8,7% (11) |
| 33 | 5,0% (5) | 3,3% (4) | 2,2% (3) | 3,2% (5) | 2,4% (3) | 2,6% (4) | 5,5% (10) | 2,4% (5) | 3,1% (6) | 8,7% (19) | 6,7% (14) | 6,7% (11) | 3,7% (6) | 9,8% (13) | 2,4% (3) |
| 34 | 7,0% (7) | 11,5% (14) | 6,6% (9) | 2,6% (4) | 9,5% (12) | 4,5% (7) | 6,0% (11) | 5,3% (11) | 6,6% (13) | 5,0% (11) | 7,1% (15) | 7,3% (12) | 6,8% (11) | 6,0% (8) | 7,9% (10) |
| 35 | 5,0% (5) | 9,0% (11) | 7,3% (10) | 8,4% (13) | 5,6% (7) | 7,1% (11) | 8,2% (15) | 7,7% (16) | 3,6% (7) | 6,4% (14) | 6,7% (14) | 4,3% (7) | 6,2% (10) | 4,5% (6) | 7,1% (9) |
| 36 | 5,0% (5) | 9,0% (11) | 8,8% (12) | 10,3% (16) | 7,1% (9) | 5,8% (9) | 6,0% (11) | 8,2% (17) | 7,7% (15) | 2,3% (5) | 6,7% (14) | 4,9% (8) | 9,9% (16) | 3,0% (4) | 5,6% (7) |
| 37 | 18,0% (18) | 8,2% (10) | 6,6% (9) | 11,0% (17) | 8,7% (11) | 14,7% (23) | 9,8% (18) | 7,7% (16) | 10,2% (20) | 6,4% (14) | 3,8% (8) | 7,3% (12) | 8,7% (14) | 7,5% (10) | 9,5% (12) |
| 38 | 8,0% (8) | 4,1% (5) | 10,2% (14) | 6,5% (10) | 6,3% (8) | 5,8% (9) | 5,5% (10) | 6,7% (14) | 7,1% (14) | 5,9% (13) | 7,1% (15) | 8,5% (14) | 7,5% (12) | 5,3% (7) | 9,5% (12) |
| 39 | 9,0% (9) | 7,4% (9) | 8,8% (12) | 9,0% (14) | 4,8% (6) | 11,5% (18) | 7,7% (14) | 6,7% (14) | 6,1% (12) | 10,0% (22) | 6,7% (14) | 7,9% (13) | 5,0% (8) | 13,5% (18) | 4,8% (6) |
| 40 | 8,0% (8) | 3,3% (4) | 2,9% (4) | 4,5% (7) | 9,5% (12) | 1,9% (3) | 5,5% (10) | 7,2% (15) | 10,7% (21) | 9,6% (21) | 6,2% (13) | 6,7% (11) | 9,3% (15) | 3,8% (5) | 4,8% (6) |
| 41 | 3,0% (3) | 2,5% (3) | 5,8% (8) | 3,2% (5) | 5,6% (7) | 5,8% (9) | 3,8% (7) | 6,3% (13) | 2,6% (5) | 5,5% (12) | 3,8% (8) | 8,5% (14) | 5,0% (8) | 6,0% (8) | 1,6% (2) |
| 42 | 1,0% (1) | 4,9% (6) | 0,7% (1) | 2,6% (4) | 3,2% (4) | 1,3% (2) | 2,7% (5) | 2,9% (6) | 4,6% (9) | 4,1% (9) | 2,9% (6) | 3,7% (6) | 3,7% (6) | 1,5% (2) | 3,2% (4) |
| 43 | 1,0% (1) | 1,6% (2) | 2,2% (3) | 1,9% (3) | 3,2% (4) | 0,6% (1) | 2,2% (4) | 1,4% (3) | 2,6% (5) | 2,7% (6) | 3,3% (7) | 0,6% (1) | 1,2% (2) | 0,8% (1) | 2,4% (3) |
| 44 | 1,0% (1) | 1,6% (2) | 0,7% (1) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 1,9% (3) | 0,0% (0) | 1,9% (4) | 1,0% (2) | 0,5% (1) | 1,4% (3) | 3,0% (5) | 1,2% (2) | 2,3% (3) | 0,0% (0) |
| 45 | 0,0% (0) | 0,8% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 0,5% (1) | 1,4% (3) | 0,0% (0) | 0,5% (1) | 0,5% (1) | 0,6% (1) | 0,6% (1) | 0,0% (0) | 0,8% (1) |

**Tabelle 18: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der AC im zeitlichen Verlauf.** Aufgeführt ist die relative (zur Gesamtanzahl der Patienten im entsprechenden Untersuchungsjahr in %) sowie die absolute Anzahl an Patienten in der jeweiligen Altersgruppe bei denen im entsprechenden Untersuchungsjahr eine AC durchgeführt wurde.

| Alter | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | 0,3% (10) | 0,3% (12) | 0,1% (2) | 0,2% (7) | 0,2% (7) | 0,3% (7) | 0,3% (8) | 0,3% (6) | 0,2% (4) | 0,2% (3) | 0,2% (3) | 0,1% (1) | 0,2% (2) | 0,1% (1) | 0,7% (5) |
| 21 | 0,5% (18) | 0,3% (11) | 0,4% (17) | 0,3% (12) | 0,5% (17) | 0,2% (6) | 0,3% (7) | 0,3% (6) | 0,2% (5) | 0,1% (1) | 0,3% (4) | 0,7% (8) | 0,2% (2) | 0,6% (5) | 0,4% (3) |
| 22 | 0,3% (9) | 0,5% (19) | 0,5% (21) | 0,4% (15) | 0,4% (12) | 0,5% (13) | 0,6% (14) | 0,3% (6) | 0,3% (7) | 0,4% (6) | 0,5% (7) | 0,5% (6) | 0,9% (10) | 0,5% (4) | 1,0% (7) |
| 23 | 0,4% (12) | 0,7% (29) | 0,5% (21) | 0,6% (21) | 0,7% (21) | 0,3% (9) | 0,4% (9) | 0,6% (15) | 0,2% (4) | 0,5% (8) | 0,5% (7) | 0,3% (3) | 0,3% (3) | 0,5% (4) | 0,7% (5) |
| 24 | 0,8% (26) | 0,6% (25) | 0,8% (29) | 0,8% (28) | 1,0% (33) | 0,6% (16) | 0,7% (17) | 0,5% (13) | 0,6% (13) | 0,5% (8) | 1,3% (17) | 1,1% (12) | 0,6% (6) | 0,7% (6) | 0,9% (6) |
| 25 | 0,9% (29) | 1,0% (40) | 0,8% (30) | 0,8% (27) | 0,6% (20) | 1,2% (33) | 0,7% (17) | 0,6% (15) | 0,8% (17) | 1,5% (23) | 0,7% (9) | 1,3% (14) | 0,9% (10) | 1,1% (10) | 1,4% (10) |
| 26 | 0,9% (30) | 0,9% (36) | 0,9% (35) | 1,0% (35) | 0,9% (28) | 1,2% (33) | 1,1% (29) | 1,0% (24) | 1,3% (27) | 1,1% (18) | 0,9% (12) | 1,1% (12) | 1,7% (18) | 1,7% (15) | 2,1% (15) |
| 27 | 1,4% (45) | 1,2% (49) | 1,0% (37) | 1,1% (41) | 1,2% (38) | 1,0% (28) | 1,4% (36) | 1,3% (31) | 0,8% (16) | 1,1% (18) | 1,4% (18) | 2,0% (22) | 0,9% (10) | 1,2% (11) | 1,0% (7) |
| 28 | 1,0% (34) | 1,3% (50) | 1,1% (44) | 1,5% (55) | 1,6% (52) | 1,1% (32) | 1,1% (29) | 1,2% (28) | 1,1% (23) | 1,7% (27) | 0,7% (9) | 2,2% (24) | 1,7% (18) | 2,6% (23) | 2,6% (18) |
| 29 | 1,6% (54) | 1,8% (70) | 1,9% (72) | 1,5% (52) | 1,8% (56) | 1,2% (33) | 2,1% (53) | 1,8% (43) | 2,0% (40) | 1,6% (26) | 1,3% (17) | 1,9% (21) | 2,2% (23) | 1,7% (15) | 2,9% (20) |
| 30 | 2,4% (79) | 2,9% (113) | 1,8% (68) | 1,9% (69) | 2,6% (81) | 1,5% (41) | 1,9% (47) | 1,6% (37) | 2,1% (43) | 2,7% (43) | 2,8% (37) | 2,1% (23) | 2,3% (24) | 3,0% (27) | 2,7% (19) |
| 31 | 3,3% (111) | 3,4% (134) | 2,8% (108) | 2,5% (89) | 2,6% (84) | 2,0% (57) | 2,3% (58) | 2,3% (55) | 2,9% (59) | 2,3% (37) | 2,3% (30) | 2,6% (29) | 2,7% (29) | 3,6% (32) | 2,7% (19) |
| 32 | 4,3% (143) | 3,5% (137) | 4,2% (160) | 3,2% (113) | 3,4% (109) | 3,2% (90) | 2,4% (62) | 3,2% (75) | 2,9% (58) | 3,3% (52) | 2,4% (31) | 2,5% (28) | 3,5% (37) | 3,6% (32) | 4,7% (33) |
| 33 | 5,7% (190) | 6,1% (238) | 5,2% (200) | 4,2% (151) | 4,0% (128) | 4,2% (117) | 3,9% (99) | 3,9% (93) | 3,6% (72) | 2,7% (43) | 3,6% (47) | 3,7% (41) | 4,1% (43) | 3,9% (35) | 4,4% (31) |
| 34 | 10,9% (364) | 9,8% (386) | 9,8% (374) | 8,7% (312) | 8,1% (256) | 7,0% (196) | 6,4% (163) | 5,9% (141) | 5,4% (108) | 6,3% (99) | 5,4% (70) | 6,8% (75) | 5,2% (55) | 5,9% (52) | 3,9% (27) |
| 35 | 14,3% (476) | 15,0% (590) | 14,7% (563) | 13,8% (494) | 13,4% (426) | 11,8% (328) | 10,6% (268) | 9,9% (235) | 9,8% (198) | 8,7% (138) | 8,9% (116) | 9,0% (99) | 8,3% (88) | 8,3% (74) | 9,0% (63) |
| 36 | 13,4% (448) | 13,7% (539) | 13,3% (508) | 13,0% (464) | 13,4% (425) | 11,7% (325) | 12,2% (309) | 11,4% (271) | 11,9% (239) | 10,0% (158) | 9,9% (129) | 10,1% (111) | 11,6% (123) | 9,8% (87) | 7,4% (52) |
| 37 | 12,5% (418) | 11,1% (434) | 12,3% (473) | 13,3% (473) | 11,0% (350) | 13,2% (368) | 11,2% (284) | 13,8% (327) | 10,9% (219) | 11,4% (180) | 11,0% (144) | 9,3% (102) | 11,1% (117) | 8,9% (79) | 12,0% (84) |
| 38 | 9,0% (300) | 9,3% (366) | 10,3% (394) | 9,9% (355) | 10,3% (326) | 10,6% (296) | 11,4% (288) | 11,2% (265) | 10,8% (217) | 10,8% (171) | 11,9% (156) | 10,3% (114) | 9,9% (105) | 11,7% (104) | 8,6% (60) |
| 39 | 6,3% (211) | 6,6% (259) | 7,5% (286) | 8,5% (305) | 8,2% (260) | 9,5% (266) | 10,5% (265) | 9,9% (234) | 11,0% (222) | 10,7% (169) | 8,6% (113) | 8,0% (88) | 9,1% (96) | 10,0% (89) | 10,0% (70) |
| 40 | 4,7% (156) | 4,6% (179) | 4,5% (173) | 5,4% (192) | 5,8% (185) | 7,7% (215) | 6,8% (172) | 7,9% (187) | 8,4% (169) | 8,6% (137) | 9,6% (126) | 7,7% (85) | 8,0% (85) | 6,8% (60) | 6,3% (44) |
| 41 | 2,6% (85) | 2,3% (91) | 2,5% (97) | 3,1% (109) | 3,6% (114) | 4,3% (120) | 4,9% (125) | 5,1% (121) | 5,9% (118) | 5,7% (90) | 5,8% (76) | 6,6% (73) | 7,0% (74) | 5,7% (51) | 4,7% (33) |
| 42 | 0,9% (29) | 1,4% (55) | 1,6% (61) | 1,8% (66) | 2,3% (73) | 2,7% (74) | 3,4% (85) | 3,1% (73) | 2,9% (59) | 3,3% (52) | 4,5% (59) | 4,5% (50) | 2,9% (31) | 3,7% (33) | 3,6% (25) |
| 43 | 0,7% (22) | 0,7% (26) | 0,7% (26) | 1,1% (39) | 0,9% (29) | 1,7% (48) | 1,8% (64) | 1,9% (45) | 1,8% (36) | 2,0% (32) | 2,6% (34) | 2,7% (30) | 2,2% (23) | 1,8% (16) | 2,7% (19) |
| 44 | 0,4% (14) | 0,4% (15) | 0,4% (14) | 0,4% (16) | 0,6% (19) | 0,6% (18) | 0,8% (19) | 0,7% (16) | 0,9% (18) | 1,5% (23) | 1,4% (18) | 1,5% (16) | 1,2% (13) | 0,9% (8) | 1,3% (9) |
| 45 | 0,1% (3) | 0,2% (7) | 0,2% (7) | 0,3% (11) | 0,2% ((7) | 0,1% (2) | 0,5% (12) | 0,2% (5) | 0,4% (8) | 0,8% (13) | 0,8% (10) | 0,6% (7) | 0,5% (5) | 0,5% (4) | 1,1% (8) |

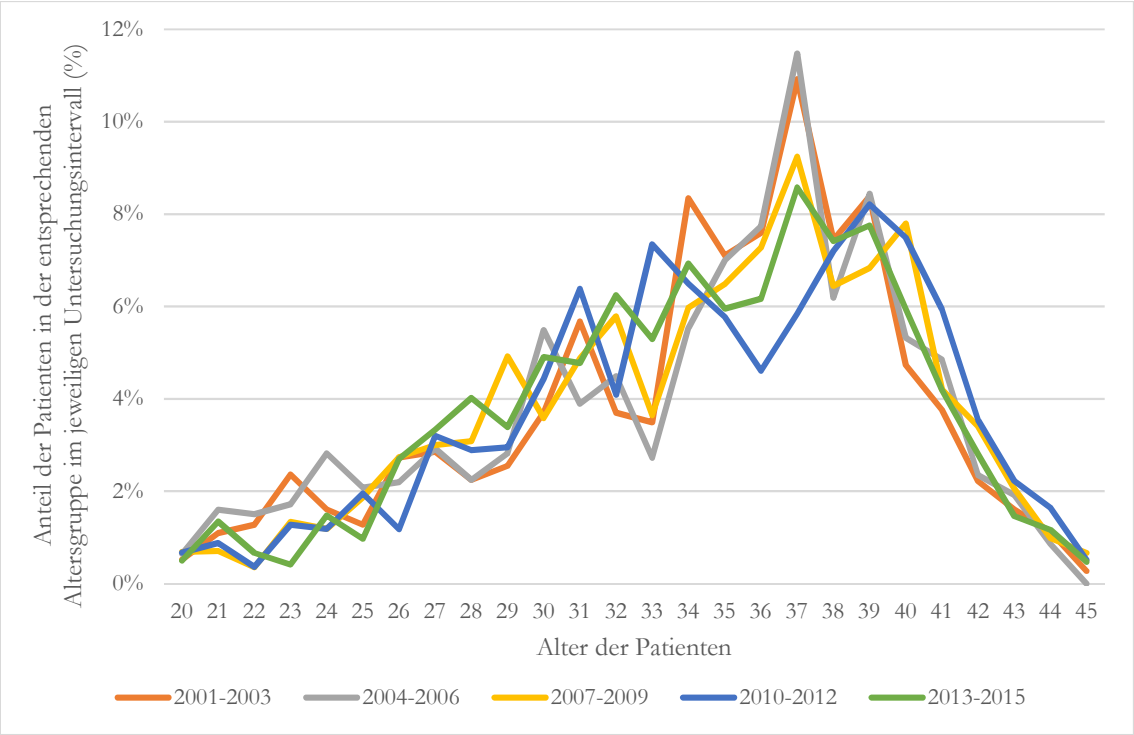


**Abbildung 18: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der CVS im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist die relative (zur Gesamtanzahl der Patienten im entsprechenden Untersuchungsintervall in %) Anzahl an Patienten in der jeweiligen Altersgruppe bei denen im entsprechenden Untersuchungsintervall eine CVS durchgeführt wurde.

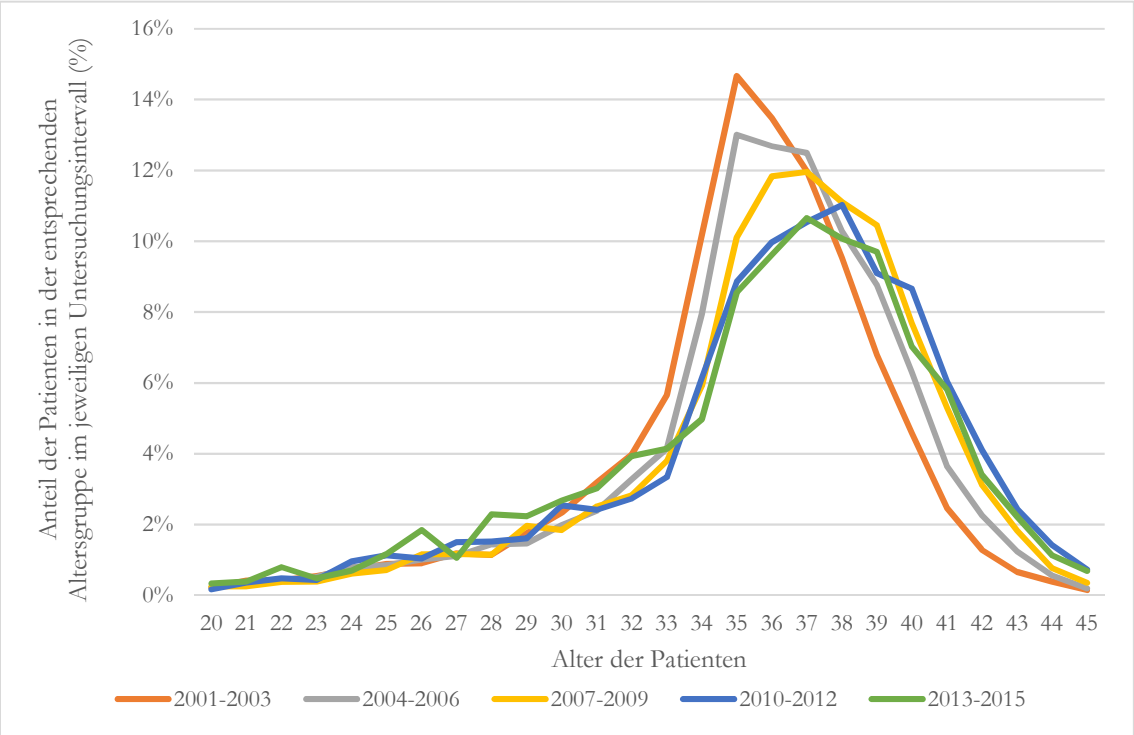


**Abbildung 19: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der AC im zeitlichen Verlauf**. Abgebildet ist die relative (zur Gesamtanzahl der Patienten im entsprechenden Untersuchungsintervall in %) Anzahl an Patienten in der jeweiligen Altersgruppe bei denen im entsprechenden Untersuchungsintervall eine AC durchgeführt wurde.

# 4 Diskussion

Die Stärke dieser Studie bestand unter anderem darin, dass eine große Anzahl an Daten aller invasiven Untersuchungsverfahren (2396 CVS sowie 34182 AC) eines genetischen Diagnostikzentrums über einen Zeitraum von 15 Jahren ausgewertet wurden. Somit konnte eine vergleichbare Beurteilung der Patientencharakteristika (Alter, SSW, Indikation für die Pränataldiagnostik), der Anzahl invasiver Untersuchungen sowie der Aneuploidieraten in der Gesamtgruppe sowie im zeitlichen Verlauf gewährleistet werden. Gleiches ergab sich für die detektierten Ultraschallauffälligkeiten bei chromosomaler Aberration und die Aneuploidierate sowie die nachgewiesenen Chromosomenstörungen der häufigen sonographischen Auffälligkeiten. Im Gegensatz zu einem Großteil der Studien, die gezielt nach entsprechenden Ultraschallauffälligkeiten in der jeweiligen Studienkohorte untersuchten bzw. einem einheitlichen Untersuchungsprotokoll folgten, war die Besonderheit dieses Studiendesigns, dass die entsprechenden Ultraschalluntersuchungen von diversen medizinischen Einrichtungen durchgeführt wurden. Die entsprechenden Häufigkeiten entsprachen also einem Querschnitt der Detektionsrate von erfahrenen Pränataldiagnostikern als auch von nicht-spezialisierten Frauenärzten. Im Umkehrschluss war eine Schwäche der vorliegenden Studie darin zu sehen, dass durch die retrospektive Auswertung der übermittelten Daten der Ärzte (keine standardisierte Befundmitteilung) nicht ersichtlich war, welche nicht-invasiven Voruntersuchungen durchgeführt wurden. Unter anderem ließ sich nicht eruieren, welchen Umfang die entsprechenden Ultraschalluntersuchungen hatten und ob bei fehlender Angabe entsprechender sonographischer Softmarker bzw. Fehlbildungen diese unauffällig getestet wurden oder ob eine entsprechende Untersuchung nicht erfolgt ist. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, dass beim Vorliegen schwerwiegenderer Fehlbildungen, die sonographischen Softmarker nicht mehr beschrieben wurden. Ebenso ist von einem gewissen Selektionsbias bzw. einer erhöhten Aneuploidierate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auszugehen, da ggf. Schwangerschaften mit milderen sonographischen Auffälligkeiten keiner invasiven Diagnostik zugeführt wurden. Daten aus der vorliegenden Studie werden nun folgend mit * markiert.

## 4.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung

### 4.1.1 Alter der Patienten und Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

Bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der CVS (Alter ≥ 35 Jahre bei 54,8% der Patienten, Durchschnittsalter 34,8 ± 5,6 Jahre*) bzw. der AC (Alter ≥ 35 Jahre bei 70,5%, Durchschnittsalter 36,1 ± 4,3 Jahre*) ergab sich in der Literatur eine uneinheitliche Datenlage. Bei den meisten großen Studien, die sich auf die Indikationen sowie auf die entsprechenden Aneuploidieraten bezogen, wurde lediglich der Anteil der Patienten mit (isolierter) Altersindikation angegeben, das Durchschnittsalter der Patienten in den entsprechenden Studien ließ sich nur selten eruieren. Des Weiteren war zumeist unklar, ob eine Altersindikation nur dann gezählt wurde, wenn sich keine weitere Indikation ergab (isolierte Altersindikation) oder ob alle Patienten, die zum Zeitpunkt der invasiven Untersuchung den entsprechenden Cut-Off (≥ 35 Jahren*) überschritten hatten, in die Gruppe der Altersindikation eingeteilt wurden, unabhängig davon, ob sich in der Schwangerschaft weitere Auffälligkeiten zeigten. In einer vergleichbaren Studie von Meng et al. (2015) bei der 3229 CVS-Fälle sowie 4589 AC im Zeitraum von 2000 bis 2012 ausgewertet wurden, lag der Anteil an isolierter Altersindikation (≥ 35 Jahre)

bei 38,5% bzw. 38,8% (23,5% bzw. 57,2%*). Bei Beksaç et al. (2020), die die Daten von 656 CVS-Punktionen von 2000 bis 2018 auswerteten, lag in der Screeninggruppe der Anteil an isolierter Altersindikation bei 33,3% (Durchschnittsalter 33 Jahre (20 – 44), durchschnittliche SSW bei Punktion 12. SSW (11 – 14)). In der Studie von Chang et al. (2012), die die Daten von 16749 ACs von 1981 bis 2010 auswerteten, hatten 65,5% als Indikation ein erhöhtes mütterliches Alter (≥ 34 Jahre), in der Studie von Han et al. (2008), bei der 31615 Amniozentesen über den Zeitraum von 13 Jahren (1994 – 2007) ausgewertet wurden, waren 37,9% der Patienten ≥ 35 Jahre, eine isolierte Altersindikation wurde mit 18,4% angegeben. Bei Tseng et al. (2006), die in ihrer Studie die Daten von 7028 ACs zwischen 1995 und 2004 auswerteten, lag der Anteil der Altersindikation bei 57,3%, bei Mademont-Soler et al. (2011) bei 30,0% (29883 ACs von 1998 – 2009).

Verglichen mit diesen Studien lag in der hier vorliegenden Studienkohorte der Anteil an „jungen" Patienten zum Zeitpunkt der CVS geringfügig höher und bei der AC niedriger. Dieser Trend lässt sich dadurch erklären, dass bei isolierter Altersindikation die einsendenden Ärzte der Patienten dieser Studienkohorte als Routinediagnostik eine AC befürworteten, während bei Auffälligkeiten in der Schwangerschaft in der gesamten Altersgruppe eine CVS bevorzugt wurde. Die Altersverteilung bei der CVS spiegelt dies erneut wieder, der nahezu gleiche Anteil an Schwangeren < oder ≥ 35 Jahre ergibt sich dadurch, dass zwar durch ein erhöhtes maternales Alter die Aneuploidierate und somit die Rate an Fehlgeburten bzw. auffälligen Feten (bei denen eine invasive Diagnostik zur Klärung veranlasst wird) zunimmt, jedoch in der Altersgruppe < 35 Jahre absolut gesehen mehr Schwangerschaften eintreten, bei denen zwar ein niedriges, jedoch konstantes Aneuploidierisiko besteht (Eiben et al. 1990; Hartwig et al. 2016). Bei der AC, bei der aus der Alterskurve klar ersichtlich ist, dass die meisten Schwangeren zwischen 33 und 40 Jahren waren (häufigste Altersgruppe 36 Jahre), besteht somit bei den meisten Schwangeren eine klassische Altersindikation, nur in einem kleinen Prozentsatz wurde in dieser Studienkohorte bei Auffälligkeiten im Ultraschall oder bei einem ETT auf die AC „gewartet".

### 4.1.2 Indikationen für die invasive Diagnostik

Die häufigsten Indikationen für die invasive Untersuchung (CVS/AC) waren neben der Altersindikation ein auffälliger sonographischer Befund (50,8% bzw. 9,4%), ein auffälliger ETT (16,8% bzw. 7,5%) sowie eine psychische Belastungssituation (5,0% bzw. 15,8%).

Zum Zeitpunkt der CVS konnte in der Studie von Meng et al. (2015) ein deutlich niedrigerer Anteil an auffälligen sonographischen Befunden detektiert werden (12,5%). In der Studie von Beksaç et al. (2020) lag der Anteil bei 33,3% (20,3% fetale Fehlbildung, 13,0% erhöhte NT), in der Studie von Kane et al. (2017) (Auswertung von 2051 CVS-Untersuchungen) bei 11,4% (2008 – 2013) sowie bei 17,7% (2013 – 2015). Auch der Vergleich mit Studien, bei denen die Daten von CVS und AC zusammengefasst wurden, wie etwa in der Studie von Lostchuck et al. (2019) (16152 invasive Untersuchungen von 1994 bis 2016), ergaben sich niedrigere durchschnittliche Raten an sonographischen Indikationen von 17,4% (Jahre 2000 bis 2012) sowie 29,4% (Jahre 2013 bis 2016), bei Hui et al. (2016) (119404 CVS/AC-Untersuchungen von 1976 bis 2013) von 22,2% (2013). In 2013 lag in der hier vorliegenden Studienkohorte der Anteil sonographisch auffälliger Feten zum Zeitpunkt der CVS bei 64,0% sowie bei der AC bei 20,8%. Mit 9,4% lag der Anteil an Ultraschallindikationen bei AC in unserer Studienkohorte zwar etwas höher als in der Literatur, im Vergleich zur Gesamtgruppe tendenziell aber ähnlich. Bei Chang et al. (2012) lag der Anteil bei 2,9%, bei Han et al. (2008) bei 5,7%,

bei Tseng et al. (2006) bei 7,9%. Bei Mademont-Soler et al. (2011) war der Anteil an auffälligen Feten mit 9,4% identisch mit unserer Studienkohorte, die Daten wurden sogar gesondert für fetale Fehlbildungen (6,2%) sowie für eine verdickte Nackenfalte (3,2%) ausgewertet. Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil an sonographisch auffälligen Feten in dieser Studienkohorte, könnte sich dadurch ergeben, dass bei einem Teil der Studien nur strukturelle Fehlbildungen gezählt wurden, wohingegen sonographische Softmarker wie etwa eine erhöhte NT im ETT nicht als sonographische Auffälligkeiten eingeordnet wurden. Des Weiteren handelte es sich bei einem Großteil der Einsender des genetikums um Pränatalmediziner, die vor allem von extern zugewiesene Schwangere mit Auffälligkeiten in der Schwangerschaft betreuten (zumeist auffälliger Ultraschall, ETT, NIPT), was wiederum zu einer höheren Rate an sonographisch auffälligen Feten bei der invasiven Diagnostik führte. Die besonders hohe Rate bei der CVS lässt sich möglicherweise auch dadurch erklären, dass die Patienten aufgrund der früheren Risikoeinschätzung zumeist eine Chorionzottenpunktion bevorzugten.

Der Anteil an Fällen mit auffälligem ETT lag in dieser Studie sowohl zum Zeitpunkt der CVS als auch bei der AC niedriger verglichen mit der Literatur (16,8% bzw. 7,5%*). In der Studie von Meng et al. (2015) lag der Anteil der Schwangeren mit auffälliger Biochemie bei der CVS mit 16,9% noch ähnlich wie in dieser Studie, bei der AC lag der Anteil bei 31,9%. In der CVS-Studie von Beksaç et al. (2020) lag der Anteil an auffälligen Serumscreening bei 33,3%. Weitere AC-Studien wie Han et al. (2008), ermittelten einen Anteil von 69,5%, in der Studie von Chang et al. (2012) lag der Anteil der Schwangeren mit auffälliger Biochemie bei 12,5%. Mit 21,3% konnte in der Studienpopulation von Tseng et al. (2006) ebenfalls ein erhöhter Anteil an Schwangeren mit auffälligem Serumscreening detektiert werden, die AC-Studie von Mademont-Soler et al. (2011) ermittelte einen Anteil von 44,1%. Die zusammengefassten Daten von Hui et al. (2016) ergaben einen Anteil an auffälligen ETT (Serumbiochemie + NT-Messung) von 38,2% (8,1%*). Eine mögliche Begründung für den niedrigeren Anteil an auffälligen ETT ergibt sich unter anderen aus dem regional unterschiedlichen System der Pränataldiagnostik, so fällt das Serumscreening in Deutschland unter die Selbstzahlerleistungen, die nur von einem Teil der Schwangeren in Anspruch genommen werden, wohingegen die Bestimmung der biochemischen Parameter in anderen Ländern einen Teil der Routinediagnostik darstellt.

Der Anteil der restlichen Indikationen wurde in der Literatur ähnlich häufig beschrieben, so ergab sich unter anderen in den AC-Studien von Chang et al. (2012), Han et al. (2008) und Mademont-Soler et al. (2011) in 2,4 – 4,7% eine vorangegangene Schwangerschaft mit Chromosomenstörung/ Fehlbildung (3,4%*), in 0,5 – 1,5% eine Chromosomenstörung bei einem Elternteil (0,4%*), in 0,6 – 1,1% eine Chromosomenstörung in der Familie (2,1%*) sowie in 1,0% eine teratogene Belastung in der Schwangerschaft (Medikamente, Strahlung) (1,0%*).

Eine isolierte psychische Belastungssituation (Patienten < 35 Jahre ohne weitere Indikation), die in dieser Studienkohorte bei 10,6% der Schwangeren zum Zeitpunkt der AC angegeben wurde liegt im Vergleich zur Literatur etwas höher, in der Studie von Han et al. (2008) wurden 1,1% der Patienten aufgrund von Ängstlichkeit punktiert, bei Mademont-Soler et al. (2011) 6,2%, bei Chang et al. (2012) fiel dies unter die Kategorie Sonstiges, die bei 9,9% lag. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in der Datenbank dieser Studienkohorte immer eine Indikation angegeben wurde und diese Kategorie gewählt wurde, wenn vom einsendenden Arzt keine andere Indikation übermittelt wurde.

## 4.2 Aneuploidierate und nachgewiesene Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

### 4.2.1 Chorionzottenbiopsie

Die in dieser Studie für die Chorionzotten berechnete Aneuploidierate von 25,3% ist geringfügig höher als in den meisten anderen CVS-Studien (Durchschnitt 12,6 – 21,8%) (Beksaç et al. 2020; Kane et al. 2017; Meng et al. 2015; Jorge et al. 2014; Peining et al. 2016), bei denen aber wie bereits beschrieben der Anteil an Patienten mit auffälligem Ultraschall deutlich niedriger war. Die Studie von Khalil et al. (2015), bei der in 44,1% eine auffälligen NT-Messung mit oder ohne auffälliger Biochemie sowie in 3,5% eine strukturelle Fehlbildung der Grund für die invasive Diagnostik war, ermittelte mit 21,4% eine ähnliche Aneuploidierate wie in der vorliegenden Studienkohorte.

Mit 38,4% fand sich die Trisomie 21 als häufigste detektierte Chromosomenstörung bei den aneuploiden Feten, gefolgt von der Trisomie 18 (19,0%) und der Monosomie X (15,0%), eine Trisomie 13 konnte nur in 6,1% und eine Triploidie in 4,0% nachgewiesen werden. Die detektierten strukturellen Chromosomenstörungen (8,4%) umfassten 20 balancierte und 31 unbalancierte Aberrationen. Im Vergleich fand sich in der Studie von Kane et al. (2017) ein größerer Anteil der Trisomie 21-Fälle (46% (2008 – 2013) bzw. 62% (2013 – 2015)) sowie ein niedriger Anteil der Trisomie 18-Fälle (13% bzw. 10%), der Anteil der restlichen Chromosomenstörungen entsprach in etwa der vorliegenden Studienkohorte (Trisomie 13 – 5% bzw. 3%, Geschlechtschromosomenstörungen (inkl. Monosomie X) – 17% bzw. 12%). Auch in der Studie von Peining et al. (2016) fand sich in 46,2% der auffälligen Fälle eine Trisomie 21, die Verteilung der Trisomie 18 (18,2%), der Trisomie 13 (4,2%), der Triploidie (4,2%) sowie der strukturellen Chromosomenstörungen (9,1%) waren übereinstimmend, für die Monosomie X ergaben sich niedrigere Werte (6,3%).

Es konnte eine deutliche Korrelation zwischen erhöhtem mütterlichen Alter und steigender Aneuploidierate detektiert werden (Durchschnittsalter der Patienten mit unauffälliger Chromosomenanalyse 34,7 ± 5,7 Jahre, das der Auffälligen 35,3 ± 5,2 Jahre), die Raten in den einzelnen Altersgruppen schwankten allerdings, so dass sich der Trend graphisch nicht eindeutig darstellen ließ. Der inverse Alterseffekt (prozentual gesehene höhere Rate bei „jungen“ Patienten) zeigt sich für die Monosomie X (31,5 ± 5,0 Jahre), die Triploidie (31,8 ± 6,2 Jahre) und tendenziell für die strukturellen Chromosomenstörungen (33,6 ± 4,8 Jahre), der klassische Alterseffekt zeigte sich graphisch deutlich für die Trisomie 21 (37,3 ± 4,4 Jahre) und die Trisomie 18 (35,9 ± 4,6 Jahre), bei der Trisomie 13 ergab sich nur anhand des Durchschnittsalters (35,4 ± 4,6 Jahre) eine Assoziation in der CVS. Eine äquivalente Altersaufteilung wurde in der Studie von Hartwig et al. (2016) berechnet, die die Raten für die Trisomien 21, 18 und 13 am Ende des ersten Trimenons anhand der Raten in Fehl- und Totgeburten, elektiven Abbrüchen sowie der Lebendgeburten berechneten (Auswertung von 605853 Schwangeren). Auch in der Studie von Snijders et al. (1996b) wurden die Aneuplodieraten für die Trisomien 21, 18 und 13 abhängig vom Alter sowie der SSW berechnet (vergleichbare Daten aus der 12. SSW). In beiden Studien zeigte sich der gleiche Alterseffekt, aufgrund des Studiendesigns lagen die Raten jedoch deutlich niedriger als in der hier vorliegenden Studienkohorte, in der hauptsächlich Feten mit Auffälligkeiten und somit mit einem höheren Aneuploidierisiko untersucht wurden.

Es ergab sich ein deutlicher Unterschied der Aneuploidierate abhängig von der Indikation für die invasive Untersuchung. Bei der CVS lag die Rate bei auffälligem Ultraschall bei 43,7% (< 35 Jahre

31,4%, ≥ 35 Jahre 62,9%), bei auffälligem ETT bei 30,5% (< 35 Jahre 19,2%, ≥ 35 Jahre 40,3%), bei isolierter Altersindikation bei 3,4% sowie bei 64,9% bei Feten von Eltern mit vorbekannter struktureller Chromosomenstörung. Diese Aneuploidieraten stehen im Einklang mit der Literatur, die Raten für auffälligen Ultraschall, ETT sowie Altersindikation lagen bei Beksaç et al. (2020) bei 50,0%, 35,2% und 0,0%, bei Marshall et al. (2012) lag die Rate von Ultraschall/ETT bei 34,0%, die der Altersindikation bei 4,2%. In der Studie von Meng et al. (2015) wurde auch zwischen den Altersgruppen differenziert, bei einem auffälligen sonographischen Befund lag die Rate bei 34,7%/51,4% (< bzw. ≥ 35 Jahre), bei einem auffälligem Serumscreening bei 14,8%/17,8% sowie bei isolierter Altersindikation bei 6,5%. Der Unterschied bei der Biochemie ergibt sich dadurch, dass in unserer Studienkohorte ein großer Teil der ETT aufgrund einer erhöhten NT als auffällig gewertet wurden, eine Differenzierung des erhöhten Risikos in Bezug auf erhöhtes Alter, reiner Biochemie sowie NT war nicht möglich.

### 4.2.2 Amniozentese

Die Aneuploidierate bei der AC in unserer Studienkohorte lag bei 3,8%. Dies ist im Einklang mit den großen Studien von Chang et al. (2012), Han et al. (2008), Mademont-Soler et al. (2011) sowie Tseng et al. (2006) die eine Aneuploidierate von 2,7 – 3,1% beschrieben, in der Studie von Meng et al. (2015) lag die Rate mit 9,6% deutlich höher.

In 55,9% der auffälligen Chromosomenbefunde konnte eine autosomale Trisomie detektiert werden, mit 36,7% als häufigste Aneuploidie die Trisomie 21, gefolgt von der Trisomie 18 (12,9%) sowie der Trisomie 13 (4,7%). In 22,7% konnte eine strukturelle Aberration (exkl. 47,XX bzw. 47,XY-Konstellationen) nachgewiesen werden, in 13,5% eine Geschlechtschromosomenstörung (Monosomie X 4,6%, Klinefelter-Syndrom 2,8%, Triple-X-Syndrom 2,6%, weitere gonosomale Abberationen 3,5% (47,XYY, 48,XXXY, 48,XXYY, 45,X/46,XY-Mosaike, 45,X/46,XX/47,XXX-Mosaike, 45,X/47,XXX-Mosaike)). Eine Triploidie fand sich nur mehr in 3,3% der auffälligen AC-Fälle.

Die Verteilung entsprach in etwa den Daten die in der Literatur beschrieben wurden (Tabelle 19), vor allem die Studie von Mademont-Soler et al. (2011) konnte sowohl für die numerischen als auch für die strukturellen Chromosomenstörungen ähnliche Werte ermitteln.

Bei Han et al. (2008) wurden des Weiteren für einige Chromosomenstörungen die unterschiedlichen Typen differenziert. Bis auf die Translokationstrisomie 21, die mit 8,6% (3,2%*) dort häufiger festgestellt wurde, ergaben sich ähnliche Verteilungen für die Mosaik-Trisomie 21 (2,5% (1,3%*)), für die Mosaik-Trisomie 18 (3,0% (1,8%*)) sowie für die Translokationstrisomie 13 (25,0% (19,7%*)). Bei der Monosomie X konnte mit 54,7% (28,3%*) ein deutlich höherer Anteil an Mosaiken detektiert werden (strukturelle Aberrationen 11,3% (11,7%*)), in der Studie von Tseng et al. (2006) ergab sich für die Gesamtgruppe der Geschlechtschromosomenstörungen ein im Vergleich zu dieser Studienkohorte ähnlicher Mosaikanteil von 27,8%.

Ähnlich wie in der Studie von Chang et al. (2012) (39,8%), fand sich in der Studie von Han et al. (2008) mit 38,8% ein deutlich höherer Anteil an strukturellen Chromosomenstörungen, hierbei dominierten vor allem die balancierten Translokationen sowie Robertson'schen Translokationen. Eine mögliche Erklärung hierfür ergibt sich durch den unterschiedlichen Anteil an ACs die aufgrund einer Chromosomenstörung bei den Eltern oder aufgrund einer vorangegangenen Schwangerschaft/Geburt mit Chromosomenstörung/Fehlbildung veranlasst wurden. So lag die Rate in der hier vorliegenden Studienkohorte bei 0,4% bzw. 3,4%, wohingegen die Rate bei Chang et al. (2012) mit 1,5% bzw.

4,7% angegeben wurde. Des Weiteren lag in der Studie von Han et al. (2008) der Anteil der Patienten < 35 Jahre mit 62,2% deutlich höher (29,5%*), womit sich wie bereits erklärt ein prozentual gesehen höherer Anteil an strukturellen Chromosomenstörungen ergibt.

**Tabelle 19: Überblick über die Verteilung der detektierten Aneuploidien in AC-Studien.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Chromosomenstörung in Bezug auf die Gesamtanzahl an auffälligen Befunden in der Fruchtwasseruntersuchung.

| Aneuploidien | Vorliegende Studie | Mademont-Soler et al. (2011) | Han et al. (2008) | Chang et al. (2012) | Tseng et al. (2006) |
|---|---|---|---|---|---|
| Numerische Chr.st. | 72,9% | x | 61,2% | 60,2% | x |
| **Autosomale Trisomien** | 55,9% | x | 48,8% | 42,4% | x |
| - Trisomie 21 | 36,7% | 37,9% | 36,9% | 24,6% | 27,5% |
| - Trisomie 18 | 12,9% | 7,8% | 10,2% | 10,8% | 11,6% |
| - Trisomie 13 | 4,7% | 2,4% | 1,2% | 2,0% | 4,4% |
| - Weitere (Mosaik-) Trisomien | 1,6% | (6,3%*) | 0,5% | 4,8%[1] | (9,2%*) |
| **Geschlechtschr.st** | 13,5% | 13,2% | 12,3% | 18,0% | 26,1% |
| - Monosomie X | 4,6% | 5,0% | 5,4% | 4,4% | |
| - Klinefelter-Syndrom | 2,8% | 3,7% | 3,3% | 4,0% | |
| - Triple-X-Syndrom | 2,6% | 2,9% | 2,1% | 2,0% | |
| - Weitere Ges-schlechtschr.st | 3,5% | 1,6% | 1,5% | 7,7% | |
| **Triploidie** | 3,3% | 2,9% | | 0,4% | (9,2%*) |
| **(Mosaik) Tetraploidie** | 0,2% | | | | (9,2%*) |
| Strukturelle Chr.st. | 27,1% | x | 38,8% | 39,8% | x |
| **Balancierte Chr.st.** | 17,3% | 20,2% | 26,5% | x | 18,8% |
| - Inversion | 5,4% | 7,4% | 4,6% | 7,2% | 4,8% |
| - Rez. Translokation | 7,8% | 14,7% | 16,3% | (16,3%*) | 14,0% |
| - Rob. Translokation | 4,0% | | 5,5% | 8,6% | |
| **Unbalancierte Chr.st.** | 3,9% | 5,9% | 5,8% | x | (9,2%*) |
| - Translokation | 1,5% | 1,9% | 1,5% | (16,3%*) | |
| - Deletion | 2,1% | 2,8% | 2,7% | 2,6% | |
| - Duplikation | 0,3% | 1,2% | 1,6% | 0,4% | |
| **Zusätzliche Markerchr.** | 2,2% | 3,2% | 3,2% | 3,1% | 2,4% |
| **Komplexe Chr.st.** | 3,8% | (6,3%*) | 3,3% | 1,5% | (9,2%*) |

Chr.st: Chromosomenstörung, *Kategorien wurden in der Auswertung zusammengefasst, x – keine Berechnung möglich, [1] – beinhaltet ggf. auch die Mosaike der Trisomien 21, 18 und 13.

Bis zum 34. Lebensjahr ergaben sich hohe Aneuploidieraten ohne tendenzielle Zunahme. Dies begründet sich unter anderen dadurch, dass eine AC in dieser Studienkohorte hauptsächlich bei Auffälligkeiten in der Schwangerschaft durchgeführt wurde, was unmittelbar eine höhere Aneuploidierate bedingte. Ab dem 35. Lebensjahr zeigte sich bei der AC eine deutliche Assoziation zwischen Aneuploidierate und erhöhtem mütterlichen Alter, in dieser Gruppe war in den meisten Fällen eine isolierte Altersindikation der Grund für die invasive Untersuchung. Die Daten aus Tabelle 5 entsprechen den

Alterstabellen aus den Studien von Ferguson-Smith and Yates (1984), Schreinemachers et al. (1982) sowie Snijders et al. (1996b), die wie in der hier vorliegenden Studie, vor allem eine deutliche Zunahme der Trisomie 21, der Trisomie 18 sowie der Geschlechtschromosomenstörungen (nur in den ersten beiden Studien beleuchtet) mit steigendem maternalen Alter verzeichneten. Eine diskrepante Datenlage ergab sich für die Trisomie 13, Ferguson-Smith and Yates (1984) sowie Snijders et al. (1996b) konnten einen entsprechenden Alterseffekt feststellen, während Schreinemachers et al. (1982) ähnlich wie in dieser Studie nur einen geringen Effekt für die Trisomie 13 zum Zeitpunkt der AC detektierten.

Der inverse Alterseffekt zeigte sich aufgrund der hohen Patientenanzahl in der AC-Kohorte am eindrücklichsten, bei der Monosomie X lag das Durchschnittsalter bei 32,2 ± 6,3 Jahre, das der Triploidie bei 30,1 ± 5,2 Jahre (Durchschnittsalter der Patienten mit unauffälligen Befund 36,2 ± 4,3 Jahre). Bei den strukturellen Chromosomenstörungen fand sich ein Effekt bei den unbalancierten Translokationen mit 46 oder 47,XX bzw. XY-Konstellation (31,2 ± 6,8 Jahre, 65,2% vererbt), bei den Deletionen (33,7 ± 5,3 Jahre, 11,5% vererbt), bei den balancierten Translokationen (34,6 ± 5,2 Jahre, 74,0% vererbt) sowie bei den Robertson'schen Translokationen (35,4 ± 4,9 Jahre, 92,3% vererbt). Für die Inversionen (36,2 ± 4,4 Jahre), die in 98,5% vererbt vorlagen, sowie 47,XX oder XY-Karyotypen mit zusätzlichem Marker oder Inversionsduplikation (37,1 ± 5,4 Jahre, 27,0% vererbt) ergaben sich keine Altersunterschiede zu den Patienten mit unauffälligem AC-Befund. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in der Studie von Ferguson-Smith and Yates (1984), die keinen Alterseffekt für Markerchromosomen sowie einen geringen inversen Effekt für balancierte Aberrationen ermittelten. Der inverse Effekt begründete sich, wie in unserer Studienkohorte, durch den hohen Anteil an familiären Fällen, bei denen aufgrund des hohen Aneuploidierisikos eine entsprechende Abklärung unabhängig vom Alter erfolgte. Da, wie bereits erwähnt, generell mehr Schwangerschaften vor dem 35. Lebensjahr eintraten, ergibt sich somit eine höhere Rate bei „jungen" Patienten. Die Inversionen fielen in dieser Studienkohorte als einzige balancierte Konstellation aus dem Rahmen, dies lässt sich aber leicht dadurch erklären, dass bei einer Inversion nur ein geringes Risiko für eine klinisch relevante Chromosomenstörung beim Kind besteht und daher zumeist keine diesbezügliche Abklärung erfolgte, sondern die Inversionen lediglich im Rahmen der Altersindikation mitdetektiert wurden. Diskrepante Ergebnisse ergaben sich bei den unbalancierte Chromosomenstörungen, die in der Studie von Ferguson-Smith and Yates (1984) keinen Alterseffekt zeigten.

Wie auch schon zum Zeitpunkt der CVS ergab sich eine unterschiedliche Rate an Aneuploidien abhängig von der Indikation. Der größte Anteil mit 38,3% fand sich bei Schwangerschaften von Eltern mit Chromosomenstörung, gefolgt von Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschall (20,0% (< 35 Jahre 16,4%, ≥ 35 Jahre 26,2%)) und Schwangerschaften mit auffälligem ETT (7,2% (< 35 Jahre 4,6%, ≥ 35 Jahre 10,0%)), bei isolierter Altersindikation lag die Rate bei 1,9%. Analoge Werte konnten die Studien von Mademont-Soler et al. (2011), Chang et al. (2012), Han et al. (2008) sowie Tseng et al. (2006) ermitteln (Chromosomenstörungen der Eltern: 11,5 – 40,6%, US: 6,6 – 8,9%, auff. Biochemie: 2,2 – 3,0%, Alter 2,3 – 3,4%), in 3,7 – 4,9% fand sich eine Chromosomenstörung bei Patienten mit vorangegangener Schwangerschaft mit Chromosomenstörung (2,4%*) sowie in 0,6 – 1,2% bei psychischer Belastungssituation (1,1%*). Der höhere Anteil an Chromosomenstörungen bei Feten mit auffälligem ETT ergab sich wie bereits erwähnt dadurch, dass in dieser Studie auch eine erhöhte NT als auffälliger ETT gewertet wurde und nicht wie in den oben genannten Studien lediglich eine auffällige Biochemie. Die Aneuploidierate bei Ultraschallauffälligkeiten liegt in der vorliegenden

Studie deutlich höher. Eine ähnlich hohe Rate (19,2%) konnte auch in der Studie von Daniel et al. (2003) detektiert werden.

### 4.2.3 Vergleich der Detektionsrate der häufigen Chromosomenstörungen abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

Bei den Trisomien 21, 18 und 13, der Monosomie X sowie der Triploidie besteht bereits im ersten Trimenon ein hohes Abortrisiko. Dies lässt sich erstens anhand der höheren Aneuploidierate zum Zeitpunkt der CVS nachweisen sowie anhand der unterschiedlichen relativen Verteilungen der Aberrationen. Vor allem die Monosomie X (ohne Mosaik) sowie die Triploidie haben eine hohe Sterblichkeitsrate, so zeigt ein großer Anteil der Feten starke Auffälligkeiten, so dass sie bereits früh (zum Zeitpunkt der CVS) durch eine invasive Diagnostik detektiert werden. In geringerem Ausmaß lässt sich dieser Verlauf auch für die Trisomie 18 sowie die Trisomie 13 feststellen, lediglich die Trisomie 21 wird prozentual gesehen mit zunehmendem Gestationsalter häufiger. Diese Konstellation konnte auch bei Jacobs and Hassold (1995) beobachtet werden, die die Raten der Monosomien sowie Trisomien im Abortgewebe, bei Totgeburten sowie bei Lebendgeburten berechneten. So lag die Überlebensrate der Polyploidien bei 0,0%, die der Monosomie X bei 0,3%, die der Trisomie 13 bei 3,0%, die der Trisomie 18 bei 5,0%, sowie die der Trisomie 21 bei 22,0%. Ähnliches wurde auch in der Studie von Hassold and Hunt (2001) beschrieben, die im Abortgewebe (Aneuploidierate der numerischen Chromosomenstörungen von 35%) vor allem die Monosomie X, die Trisomie 16 sowie die Trisomie 21 und 22, bei Totgeburten (Aneuploidierate von 4%) die Trisomie 13, 18 und 21 sowie bei Lebendgeburten (Aneuploidierate von 0,3%) die Trisomie 13, 18 und 21 sowie die Geschlechtschromosomenstörungen wie Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom sowie das XYY-Syndrom detektierten. Grundsätzlich bestand in dieser sowie in der hier vorliegenden Studie die Einschränkung, dass der Großteil der aneuploiden Feten nicht mehr zum Zeitpunkt der AC detektiert werden, da sie aufgrund der nicht-invasiven Untersuchungsverfahren bereits früher nachgewiesen wurden und zumeist ein elektiver Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde.

## 4.3 Rate der Schwangerschaftsabbrüche sowie Schwangerschaftsverlauf nach Aneuploidiediagnose abhängig vom Untersuchungszeitpunkt

92,8% bzw. 86,0% der Patienten entschieden sich nach einer CVS bzw. AC für einen Schwangerschaftsabbruch, vor allem bei der Monosomie X bestand eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (89,2% nach der CVS zu 61,1% nach der AC). Mit 84,5% konnte in der Studie von Shaffer et al. (2006) eine ähnliche Abbruchrate für die Trisomien 13 (90%), 18 (81%), 21 (87%) sowie die Monosomie X (65%) festgestellt werden, beim Vergleich zwischen der CVS und der AC ergab sich für die autosomalen Trisomien lediglich eine Abnahme von 89% auf 85%, bei den Geschlechtschromosomenstörungen (keine Angabe der isolierten Monosomie X) wie in der hier vorliegenden Studienkohorte ein deutlicher Unterschied von 77% auf 55%. In der Studie von Zlotogora (2002) lag die Abbruchrate nach der Diagnose einer Trisomie 21 zum Zeitpunkt der CVS bei 100% und bei der AC bei 88,7% bzw. 96,6% (arabische bzw. jüdische Bevölkerung). Bei der Trisomie 13, 18 und 21 ergab sich somit eine Abbruchrate zwischen 85 – 100%. Der Unterschied bei der Monosomie X ergab sich vor allem dadurch, dass die schweren Verlaufsformen zumeist bei der

CVS entdeckt wurden und bei infauster Prognose zumeist ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde, wohingegen bei der Diagnose zum Zeitpunkt der AC die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlicher höher lag und ein größerer Anteil der Patienten sich mit der Diagnose eines Turner-Syndroms beim zukünftigen Kind arrangieren konnten. Bei den Fällen in denen die Monosomie X als Mosaik vorlag wurde in der vorliegenden Studie in 0,0% bzw. 10% ein Schwangerschaftsabbruch zum Zeitpunkt der CVS/AC durchgeführt.

Die Überlebensrate der Feten mit Monosomie X, bei denen kein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt wurde, war zum Zeitpunkt der AC deutlich höher im Vergleich zur CVS (50% vs. 25%). Über die Feten, bei denen zum Zeitpunkt der CVS eine Mosaikkonstellation detektiert wurde, konnten keine Informationen bezüglich des Verlaufs eruiert werden, bei der AC konnte bei allen nachuntersuchten Fällen eine Lebendgeburt verzeichnet werden. Die Studie von Snijders et al. (1996b) ermittelte eine ähnliche Abortrate der Monosomie X von 75% in der 12. SSW sowie von 52% in der 16. SSW. Die deutlich niedrigere Abortrate sowie den steigenden Anteil an Mosaikkonstellationen mit zunehmenden Gestationsalter wurde auch bei Hook and Warburton (1983) sowie Milunsky (2015) beschrieben. In der Studie von Zubair Akbar (2019) fand sich des Weiteren eine ähnliche Mosaikverteilung zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (<12. SSW 3% Mosaike, 12. – 20. SSW 26% Mosaike, > 20. SSW 32%) wie in der vorliegenden Studie (CVS 6,6%, AC 28,3%*).

Über die Sterblichkeitsrate der Trisomie 13 sowie der Trisomie 18 konnte in dieser Studienkohorte aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die bei Diagnose die Schwangerschaft fortführten, keine Aussage getroffen werden. Bei der Trisomie 21 lag die Überlebensrate sowohl zum Zeitpunkt der CVS als auch bei der AC bei etwa 80%, bei einem Teil der Patienten war allerdings keine Angabe bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs zu ermitteln. Die durchschnittliche Schwangerschaftswoche der Patienten mit Diagnose bei CVS lag bei der 15. SSW und bei der AC bei der 20. SSW. Hook et al. (1995) fand eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate zwischen der 15. und 17. SSW (50%), in der 20. SSW ergab sich eine ähnliche Rate von 25%. In der Studie von Morris et al. (2002) lag die Rate zum Zeitpunkt der CVS bei 43% und zum Zeitpunkt der AC bei 23%. Die Diskrepanz bei CVS könnte sich dadurch ergeben, dass sich die Patienten aus der hier vorliegenden Studienkohorte vermehrt bei unauffälligem Ultraschall (bzw. milden Auffälligkeiten) für die Fortführung der Schwangerschaft entschieden, wohingegen bei schweren Auffälligkeiten eher ein Abbruch erwogen wurde. Eine weitere Erklärung besteht möglicherweise darin, dass bei einem größeren Teil der Patienten, bei denen nach Fortführung der Schwangerschaft keine weiteren Informationen angegeben waren, ein IUFT eingetreten war und dies nicht mitgeteilt wurde. So entsprachen diese Daten einer selektionierten Studienkohorte, wohingegen die oben genannten Studien einen natürlichen Schwangerschaftsverlauf abbildeten.

## 4.4 Sonographische Auffälligkeiten der häufigen Chromosomenstörungen zum Zeitpunkt der invasiven Diagnostik

Neben den Aneuploidieraten wurden in dieser Studienkohorte auch die sonographischen Auffälligkeiten der Monosomie X, der Trisomie 13, der Trisomie 18, der Trisomie 21 sowie der Triploidie beleuchtet.

### 4.4.1 Monosomie X

**Tabelle 20: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Monosomie X im ersten Trimenon.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Monosomie X-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Wagner et al. (2016) | Nicolaides (2004) | Syngelaki et al. (2017) | Snijders et al. (1996b) | Wiechec et al. (2017) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 85 | 25 | divers | 63 | 18 | 31 |
| Gestationsalter (Woche) | 13,6 | 11 – 13 | 10 – 14 | 12 – 14 | 10 – 14 | 12 – 14 |
| Gesamtauffälligkeiten | 100% (85) | 76,0% (19)[1] | | | | 100% (31) |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | |
| Erhöhte NT | 67,1% (57) | 100% (25) | 87,0% (47/54) | 93,6% (59)[2] | 94,4% (17) | |
| Auffälliges Nasenbein | 1,2% (1) | 16,0% (4) | 10,9% (5/46) | | | |
| Trikuspidalinsuffizienz | 2,4% (2) | 12,0% (3) | | | | |
| Auffälliges Flussprofil im Ductus venosus | 1,2% (1) | 56,0% (14) | | | | |
| NT + rev. DV | 1,2% (1) | | | | | 54,8% (17) |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **Herzfehler** | 23,5% (20) | 72,0% (18) | | | | 54,8% (17) |
| **Hydrops fetalis** | 82,4% (70) | | | | | 43,8% (14) |
| **Omphalozele** | 8,2% (7) | 8,0% (2) | | 11,1% (7) | | |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen, [2] Grenzwert für NT in dieser Studie bei ≥ 3,5 mm; restliche Studien > 95. Perzentile, rev. DV: reverser Fluss im Ductus venosus.

**Tabelle 21: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Monosomie X im zweiten und dritten Trimenon.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Monosomie X-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Papp et al. (2006b) | Zubair Akbar (2019) | Snijders et al. (1996a) | Vigan et al. (2001) | Baena et al. (2004) | Surerus et al. (2003) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 43 | 69 | 61 | 65 | 84 | 125 | 53 |
| Gestationsalter (Woche) | 16,6 | 17,5<br>10 – 22 | 9 – 32 | | | 19<br>11 – 40 | 11 – 20 |
| 45,X-Konstellation | 100% | 34,8% | 100% | | | 81,6% | 92,5% |
| Gesamtauffälligkeiten | 86,0%<br>(37) | 68,1%<br>(47)[1] | | | | 67,2%<br>(84) [1] | |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | | |
| Verdickte Nackenfalte | 18,6%<br>(8) | 13,0%<br>(9)[2] | | 6,2%<br>(4) | | 3,5%<br>(4) | |
| Verkürzter Femur | 2,4%<br>(1) | 10,1%<br>(7) | | | | 1,7%<br>(2) | |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | | |
| IUGR | 9,3%<br>(4) | 0,0%<br>(0) | | 55,4%<br>(36) | | | |
| Hygroma colli | 46,5%<br>(20) | 26,1%<br>(18) | 44,3%<br>(27) | 87,7%<br>(57) | 82,1%<br>(69) | 59,5%<br>(74) | |
| Hautödem | 18,6%<br>(8) | | 34,4%<br>(21) | | | | |
| Hydrops fetalis | 58,1%<br>(25) | 11,6%<br>(8) | 18,0%<br>(11) | 80,0%<br>(52) | 25,0%<br>(21) | 19,2%<br>(24) | |
| Pyelektasie | 2,4%<br>(1) | 8,7%<br>(6) | | 7,7%<br>(5) | | | |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 9,3% (4) | | | | | 1,7%<br>(2) | |
| - Ventrikulomegalie | 4,6%<br>(2) | 4,3%<br>(3) | | 1,5%<br>(1) | | | |
| **Herzfehler** | 18,6%<br>(8) | 13,0%<br>(9) | | 47,7%<br>(31) | | 7,8%<br>(10) | 62,2%<br>(33) |
| - Aortenisthmusstenose | 4,6%<br>(2) | 5,8%<br>(4) | | | | | 45,3%<br>(24) |
| - Hypoplastisches Linksherz | 4,6%<br>(2) | 0,0%<br>(0) | | | | | 13,2%<br>(7) |
| - AV-Kanal | 7,0%<br>(3) | 0,0%<br>(0) | | | | | 3,0%<br>(1) |
| - Fallot'sche Tetralogie | 0,0%<br>(0) | 2,9%<br>(2) | | | | | 0,0%<br>(0) |
| - VSD | 0,0%<br>(0) | 2,9%<br>(2) | | | | | 0,0%<br>(0) |
| **Omphalozele** | 0,0%<br>(0) | 0,0%<br>(0) | | 0,0%<br>(0) | | 0,9%<br>(1) | |
| **Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harn-wege** | 4,6%<br>(2) | 11,6%<br>(8) | | | | 2,6%<br>(3) | |
| - Zystische Nieren-degeneration | 0,0%<br>(0) | 2,9%<br>(2) | | | | | |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen, [2] Grenzwert für NT in dieser Studie bei ≥ 3,0 mm.

Abweichende Literaturdaten bezüglich der Ultraschallauffälligkeiten bei Monosomie X, könnten sich mitunter durch den unterschiedlichen Anteil an Mosaiken in den entsprechenden Studien ergeben (in der vorliegenden Studie wurden die Mosaikformen exkludiert). Dies resultiert daraus, dass bei einer Mosaikkonstellation sowie beim Vorliegen eines strukturellen Turner-Syndroms wie bereits erwähnt, der Schweregrad und damit verbunden die Rate der sonographischer Auffälligkeit deutlich niedriger ist.

Häufige mit der Monosomie X assoziierte Fehlbildungen sind das zystische Nackenhygrom, eine erhöhte NT, ein nicht-immunologischer Hydrops fetalis, Herzfehler (Aortenisthmusstenose, hypoplastisches Linksherz, AV-Kanal, Trikuspidalinsuffizienz, bikuspide Aortenklappe, Fehlmündung der Pulmonalvenen, Fallot'sche Tetralogie, dilatierter rechter Ventrikel), Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (Hufeisennieren, Hypoplasie/Agenesie der Nieren, zystische Nierendegenerationen), eine verkürzte Femurlänge sowie weitere seltene strukturelle Fehlbildungen (ZNS-Fehlbildungen (Ventrikulomegalie, vergrößerte Cisterna magna), Hernien (Omphalozele, Gastroschisis), Lungenfehlbildungen) (Chen und Chien 2007c). Die Raten der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten in der Literatur sowie in der vorliegenden Studie sind in Tabelle 20 (erstes Trimenon) sowie in Tabelle 21 (zweites/drittes Trimenon) aufgeführt.

Im Vergleich zur Studie von Wagner et al. (2016), die in 76,0% der Feten mit Monosomie X strukturelle Fehlbildungen im ersten Trimenon detektierten, lag in dieser Studienkohorte die Rate der Ultraschallauffälligkeiten zum Zeitpunkt der CVS bei 100%. In der Studie von Wiechec et al. (2017) konnte ebenfalls bei allen Feten im ersten Trimenon sonographische Auffälligkeiten detektiert werden. Die Studie von Papp et al. (2006b), die 69 Monosomie X-Fälle aus insgesamt 22150 invasiven Untersuchungen auswerteten (CVS+AC), ermittelte bei den 24 Feten mit reiner 45,X-Konstellation ebenfalls einen ähnlichen Anteil an Ultraschallauffälligkeiten (91,7%). In der Studie von Baena et al. (2004), in der 81,6% der Feten einen 45,X-Karyotyp hatten, konnte in 67,2% eine sonographische Fehlbildung detektiert werden. In der Studie von Wagner et al. (2016) konnte des Weiteren in 12,0% mehr als eine Ultraschallauffälligkeit detektiert werden. In unserer Studienkohorte lag die Rate der Monosomie X-Feten mit einer sonographischen Auffälligkeit bei 63,5% bzw. 55,8% (zumeist NT/Hygrom/Hydrops), in 23,5% bzw. 14,0% fanden sich zwei Fehlbildungen (zumeist Kombination aus NT/Hygrom/Hydrops + Herzfehler) sowie in 3,5% bzw. 7,0% konnten drei bzw. vier Ultraschallauffälligkeiten detektiert werden.

Neben der fetalen NT, die im Abschnitt übermäßige Flüssigkeitsansammlung besprochen wird, liegt die Rate der klassischen Softmarker bei der Monosomie X für die fetale Tachykardie bei 52% (Liao et al. 2000) (0,0%*), für das fehlende bzw. hypoplastische fetale Nasenbein bei 0,0 – 16% (Wagner et al. 2016; Nicolaides 2004; Cicero et al. 2003; Kagan et al. 2009a) (1,2%*), für den abnormen Fluss im Ductus venosus bei 56,0 – 75,0% (Wagner et al. 2016; Maiz et al. 2009) (1,2%*) sowie für die Trikuspidalregurgitation bei 12,0 – 35,5% (Kagan et al. 2009b; Wagner et al. 2016; Huggon et al. 2003; Faiola et al. 2005) (2,4%*). Da die entsprechenden Softmarker zumeist im Rahmen des ETT untersucht werden, der nicht routinemäßig bei jeder Schwangeren durchgeführt wurde, sind die entsprechenden Raten in der vorliegenden Studienkohorte deutlich niedriger. Des Weiteren besteht wie bereits erwähnt die Möglichkeit, dass beim Vorliegen schwerwiegenderer Fehlbildungen, wie etwa einem Hydrops fetalis, die sonographischen Softmarker nicht mehr untersucht oder übermittelt wurden.

Am häufigsten mit 98,8% bzw. 76,7% fanden sich bei den Feten mit Monosomie X übermäßige Flüssigkeitsablagerungen im Nacken, in der Haut, den serösen Höhlen oder auch generalisiert. Insgesamt konnte in den meisten Ersttrimesterstudien bei Feten mit Monosomie X NT-Werte > 95. Perzentile detektiert werden, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, die in 67,1% eine erhöhte NT detektierte, lag die Rate in der Literatur deutlich höher (Nicolaides (2004) – 87,0%, Syngelaki et al. (2017) – 93,6%, Snijders et al. (1996b) – 94,4%, Wagner et al. (2016) – 100%). Aufgrund der retrospektiven Auswertung in der vorliegenden Studienkohorte konnte nicht eruiert werden, welche Werte die einsendenden Ärzte als Cut-Off verwendeten (95. oder 99.Perzentile, NT von > 2 mm, 2,5 mm oder 3 mm), zum Teil wurde lediglich „erhöhte NT" angegeben. Bei isolierter Millimeter-Angabe wurden alle Werte > 2,5 mm als auffällig beurteilt, der Anteil der Feten mit erhöhter NT könnte somit bei gleichzeitigem Vorliegen einer IUGR/niedriger SSL gegebenenfalls zu niedrig berechnet sein. In der Studie von Snijders et al. (1996a) lag der Anteil der Feten mit Monosomie X und verdickter Nackenfalte/Nackenödem im zweiten Trimenon bei 6,2% (18,6%*), mit 13,0% konnte in der Studie von Papp et al. (2006b), die den Großteil der Feten zum Zeitpunkt der AC detektierten (79,7% AC, 20,3% CVS), eine ähnliche Rate detektiert werden. Im Einklang mit der vorliegenden Studie fanden sich in der Studie von Papp et al. (2006b) des Weiteren bei allen Feten, die im ersten Trimenon detektiert wurden, Flüssigkeitsansammlungen (9 Fälle mit NT > 3 mm; 5 Fälle mit zystischem Nackenhygrom), wobei 89% der Feten eine NT ≥ 4,5 mm hatten. Auch in der hier vorliegenden Studie befanden sich 89,4% der NT-Werte über diesem Grenzwert (Mittelwert 7,8 mm), allerdings wurde, wie bereits erwähnt, nicht bei allen Patienten eine NT-Messung durchgeführt bzw. die Werte angegeben. Übereinstimmend mit diesen Daten konnte in der Studie von Kagan et al. (2006) festgestellt werden, dass es einen deutlichen Unterschied in der Ausprägung der NT zwischen den Chromosomenstörungen gibt (Trisomie 21 < 4,5 mm, Trisomie 13 und 18 4,5 – 8,4 mm) und der Großteil der Feten mit Monosomie X (69%) eine NT ≥ 8,5 mm hatten (46,8%*). Gleiches konnte auch in der Studie von Wagner et al. (2016) festgestellt werden, dort lag die durchschnittliche NT der Feten mit Monosomie X bei 10,0 mm. Für das zystische Nackenhygrom, dass vor allem bei der Detektion im zweiten Trimenon als charakteristische Fehlbildung bei der Monosomie X gilt, ergaben sich diskrepante Werte in der Literatur. In der Studie von Snijders et al. (1996a) konnte in 87,8% ein zystisches Nackenhygrom detektiert werden. In der Studie von Baena et al. (2004) lag die Rate im ersten Trimenon bei 21,7%, im zweiten Trimenon bei 71,1% (Gesamt 59,5%), ähnlich wie in der vorliegenden Studie, in der in 38,8% bzw. 46,5% der Feten mit Monosomie X ein Hygroma colli detektiert werden konnte. In der Studie von Zubair Akbar (2019), lag die Rate der Feten mit reiner 45,X-Konstellation, bei denen ein Nackenhygrom dargestellt werden konnte, bei 44,3%. Zusätzlich konnte in dieser Studie, in der Studie von Baena et al. (2004), als auch in der Studie von Papp et al. (2006b), die in 26,1% ein Hygroma colli detektierten, festgestellt werden, dass die Detektionsrate im zweiten Trimenon deutlich höher lag. Dies steht im Einklang mit der vorliegenden Studie, die eine höhere Rate zum Zeitpunkt der AC ermittelte. Der Anteil der Monosomie X-Feten mit generalisiertem Hydrops, der bei uns bei 82,4% bzw. 58,1% lag, variierte in der Literatur, die höchste Rate konnte in der Studie von Snijders et al. (1996a) detektiert werden (80,0%), wohingegen in der überwiegenden Mehrzahl die Rate bei etwa 10 – 25% lag (Papp et al. 2006b; Zubair Akbar 2019; Vigan et al. 2001; Baena et al. 2004). Eine Erklärung für die abweichenden Literaturdaten bezüglich der NT, des Nackenhygroms sowie des Hydrops fetalis ergibt sich grundsätzlich aus den unterschiedlichen Definitionen, so wurde in einigen Studien z. B. als Auffälligkeit nur der Hydrops fetalis angegeben, auch wenn zusätzlich eine erhöhte NT oder ein Nackenhygrom vorlag, oder es wurde jede Flüssigkeitsansammlung im Nacken

als erhöhte NT berechnet, auch wenn sie als zystische Ablagerung vorlag oder in Kombination mit einem Hautödem, Pleuraerguss etc. definitionsgemäß als Hydrops fetalis zu werten gewesen wäre.

Unter den strukturellen Fehlbildungen fanden sich in der vorliegenden Studie mit 23,5% bzw. 18,6% am häufigsten Fehlbildungen des Herzens. Entsprechende Literaturdaten ergaben eine große Variabilität, in der Studie von Wagner et al. (2016), Surerus et al. (2003), Wiechec et al. (2017) sowie Snijders et al. (1996a) lagen die Raten mit 72%, 62,2%, 54,8% sowie 47,7% deutlich höher als in der vorliegenden Studie, in der Studie von Papp et al. (2006b) sowie Baena et al. (2004) mit 13,0% bzw. 7,8% etwas niedriger. Häufig detektierte Herzfehler waren wie in den meisten Studien ein hypoplastisches Linksherz (5,9% bzw. 4,6%*), ein VSD (4,7% bzw. 0,0%*), ein AV-Kanal (3,5% bzw. 7,0%*) sowie Auffälligkeiten der Aorta (2,4% bzw. 4,6%*). In den Studien von Papp et al. (2006b) sowie Surerus et al. (2003) lag der Anteil der Feten mit Aortenisthmusstenose bei 5,8% bzw. 45,3% sowie mit VSD bei 2,9% bzw. 0,0%, auch in der Studie von Nora and Nora (1978) wurden Fehlbildungen/Stenosen des linken Ausflusstraktes als spezifische Auffälligkeit für die Monosomie X beschrieben. Eine mögliche Erklärung für die eher niedrige Rate in dieser Studienkohorte könnte sich dadurch ergeben, dass ein Großteil der Feten mit Monosomie X im ersten Trimenon detektiert wurde (zumeist aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen) und zu diesem Zeitpunkt eine präzise Darstellung des Herzens bzw. der Herzfehler, abhängig vom entsprechenden Untersucher, nicht immer gewährleistet werden konnte.

Zum Zeitpunkt der CVS konnte in 8,2% der Feten mit Monosomie X eine Omphalozele detektiert werden, übereinstimmend mit den Studien von Wagner et al. (2016) sowie Syngelaki et al. (2017), die bei 8,0% bzw. 11,1% der Feten einen Bauchwanddefekt im ersten Trimenon beschrieben. Ein Teil der hierbei festgestellten Defekte könnte zu diesem Zeitpunkt noch als physiologische Hernie gelten, oder im Rahmen der schweren frühletalen Formen der Monosomie X auftreten. Im Vergleich dazu finden sich zum Zeitpunkt der AC im Einklang mit der Studie von Snijders et al. (1996a) sowie Papp et al. (2006b) keine Hernien, in der Studie von Baena et al. (2004) lag die Rate ebenfalls nur bei 0,9%.

Bei den ZNS-Fehlbildungen, die zum Zeitpunkt der AC in 9,3% der Feten festgestellt wurden, ergab sich kein eindeutiges charakteristisches sonographisches Muster, es wurde allerdings tendenziell häufiger, ähnlich wie in der Studie von Papp et al. (2006b) (4,3%), eine Ventrikulomegalie beschrieben (4,7%). In der Studie von Snijders et al. (1996a) lag der Anteil der Monosomie X-Feten mit Ventrikulomegalie bei 1,5%, in der Studie von Baena et al. (2004) ließ sich sogar nur in 1,7% eine ZNS-Fehlbildung nachweisen.

Ein deutlicher Unterschied ergab sich bei der IUGR, die in der Studie von Snijders et al. (1996a) bei 55,4% der Monosomie X-Feten beobachtet und auch in der Studie von Nicolaides (2004) als charakteristisch beschrieben wurde. In der hier vorliegenden Studie konnte eine IUGR nur in 4,7% zum Zeitpunkt der CVS sowie in 9,3% bei der AC detektiert werden, übereinstimmend mit der Studie von Papp et al. (2006b), die keine IUGR beschrieben, sondern lediglich in 10,1% einen verkürzten Femur detektierten (AC 2,3%*). Auch in der Studie von Daniel et al. (2003) konnte lediglich in 4,8% ein verkürzter Femur und in 2,4% eine IUGR detektiert werden. In der Studie von Bronshtein et al. (2003) konnte im Gegensatz dazu bei 92,3% der Feten (12/13) zwischen der 14. und 16. SSW ein verkürzter Femur dargestellt werden.

Die Rate an Nierenfehlbildungen, die in der Literatur bei 2,6 – 11,6% der Feten mit Monosomie X beschrieben wurden (Chen und Chien 2007c), lag in der vorliegenden Studie bei 3,5% bzw. 4,7%. Darunter fanden sich keine Hufeisennieren, Nierenagenesien bzw. Nierenhypoplasien sowie zystische Nierendegenerationen, die in der Literatur als charakteristisch für die Monosomie X beschrieben wurden (Chen und Chien 2007c; Barakat and Butler 1987).

### 4.4.2 Trisomie 13

**Tabelle 22: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im ersten Trimenon.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Trisomie 13-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Papageorghiou et al. (2006) | Wagner et al. (2016) | Watson et al. (2007) | Syngelaki et al. (2017) | Nicolaides (2004) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 36 | 181 | 13 | 8 | 56 | divers |
| Gestationsalter (Woche) | 13,6 | 11 – 14 | 11 – 13 | 10 – 13 | 12 – 14 | 10 – 14 |
| Gesamtauffälligkeiten | 100% (36) | 50,8% (92)[1] | 100% (13)[1] | 75,0% (6)[1] | | |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | |
| Erhöhte NT | 69,4% (25) | 77,9% (141) | 100% (13) | | 57,1% (32)[2] | 71,7% (33/46) |
| Tachykardie | | 71,3% (129) | | | | |
| Auffälliges Nasenbein | 5,6% (2) | | 69,2% (9) | | | 34,2% (13/38) |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | |
| Megazystis | 11,1% (4) | 11,6% (21) | 7,7% (1) | | 5,4% (3) | |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 27,8% (10) | | 38,5% (5) | | | |
| - HPE | 13,9% (5) | 26,5% (48) | | 12,5% (1) | 32,1% (18) | |
| **Herzfehler** | 44,4% (19) | | 69,2% (9) | | | |
| **LKG** | 25,0% (9) | | 46,2% (6) | | | |
| **Omphalozele** | 30,6% (11) | 28,2% (51) | 61,5% (8) | | 44,6% (25) | |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 25,0% (9) | | 53,8% (7) | | | |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen, [2] Grenzwert für NT in dieser Studie bei ≥ 3,5 mm, restliche Studien > 95. Perzentile.

**Tabelle 23: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Trisomie 13-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Nicolaides et al. (1992c) | Lehman et al. (1995) | Tongsong et al. (2002a) | Watson et al. (2007) | Papp et al. (2006a) | Snijders et al. (1996a) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 59 | 31 | 33 | 15 | 54 | 28 | 54 |
| Gestationsalter (Woche) | 16,6 | 15 – 39 | 12 – 32 | 16 – 22 | 14 – 21 | 19,5 | |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | | |
| *white spot* | 8,5% (5) | | 30,3% (10) | 20,0% (3) | 3,7% (2) | 14,3% (4) | |
| Plexuszysten | 1,7% (1) | 3,2% (1) | | 6,7% (1) | | 10,7% (3) | 1,9% (1) |
| Verdickte Nackenfalte | 15,3% (9) | 22,6% (7) | 21,2% (7) | 6,7% (1) | | 21,4% (6) | 22,2% (12) |
| Hyperechogener Darm | 3,4% (2) | | | | 3,7% (2) | 17,9% (5) | |
| Hyperechogene Nieren | 8,5% (5) | | | | | 5,6% (3) | |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | | |
| SUA | 10,2% (6) | | 24,2% (8) | 13,3% (2) | 9,3% (5) | 7,1% (2) | |
| IUGR | 18,6% (11) | 48,4% (15) | 48,5% (16) | 26,7% (4) | | 10,7% (3) | 61,1% (33) |
| Hydrops fetalis | 1,7% (1) | 6,5% (2) | 12,1% (4) | | | 7,1% (2) | 7,4% (4) |
| Pyelektasie | 10,2% (6) | | | | | 28,6% (8) | 37,0% (20) |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 49,2% (29) | | | | 55,6% (30) | 64,3% (18) | |
| - HPE | 16,9% (10) | 35,5% (11) | 39,4% (13) | 46,7% (7) | 18,5% (10) | 17,9% (5) | 38,9% (21) |
| - Ventrikulomegalie | 13,6% (8) | 9,7% (3) | 9,1% (3) | 20,0% (3) | 16,7% (9) | 39,3% (11) | 9,3% (5) |
| - Auffälligkeiten der Fossa posterior | 15,2% (9) | 19,4% (6) | 15,2% (5) | 6,7% (1) | 16,7% (9) | 7,1% (2) | 14,8% (8) |
| - Spina bifida | 6,8% (4) | | | | 3,7% (2) | | |
| - Brachyzephalie | 1,7% (1) | 16,1% (5) | | | | | 25,9% (14) |
| - Mikrozephalie | 5,1% (3) | 9,7% (3) | 12,1% (4) | | | | 24,1% (13) |
| **Herzfehler** | 40,7% (24) | 45,2% (14) | 48,5% (16) | 33,3% (5) | 57,4% (31) | 53,6% (15) | 42,6% (23) |
| - VSD | 10,2% (6) | | | | 20,4% (11)[1] | 14,3% (4) | |
| - Dilatierter rechter Ventrikel | 0,0% (0) | | | | | 14,3% (4) | |
| - Hypoplastisches Linksherz | 6,8% (4) | | | | | 7,1% (2) | |

[1] VSD, ASD und AV-Kanal zusammengefasst.

**Tabelle 24: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 13 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II.**

| | Eigene Daten | Nicolaides et al. (1992c) | Lehman et al. (1995) | Tongsong et al. (2002a) | Watson et al. (2007) | Papp et al. (2006a) | Snijders et al. (1996a) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | | |
| **Gesichtsauffälligkeiten** | 42,4% (25) | | | | | 64,3% (18) | |
| - LKG | 30,5% (18) | 48,4% (15) | 36,4% (12) | 33,3% (5) | 35,2% (19) | 42,9% (12) | 38,9% (21) |
| - Mikrophthalmie | 5,1% (3) | | | | | 7,1% (2) | 9,3% (5) |
| - Hypotelorismus | 1,7% (1) | | | | | 7,1% (2) | |
| - Mikrognathie | 0,0% (0) | 9,7% (3) | | 13,3% (2) | 3,7% (2) | | |
| **Hernien** | | | | | | | |
| - Omphalozele | 13,6% (8) | 22,6% (7) | 15,2% (5) | 13,3% (2) | | 3,6% (1) | 16,7% (9) |
| - Zwerchfellhernie | 3,4% (2) | 6,5% (2) | | 13,3% (2) | | - | 5,6% (3) |
| **Auffälligkeiten der Niere und ableitenden Harnwege** | 20,3% (12) | 64,5% (20) | 33,3% (11) | 26,7% (4) | 16,7% (9) | 42,9% (12) | |
| - Zystische Nierendegeneration | 0,0% (0) | | | | | 14,3% (4) | |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 20,3% (12) | 67,7% (21) | 33,3% (11) | 40,0% (6) | | | 51,8% (28) |
| - Polydaktylie | 13,6% (8) | | 21,2% (7) | | 11,1% (6) | 7,1% (2) | |

Mit der Trisomie 13 assoziierte strukturelle Fehlbildungen umfassen Gehirnfehlbildungen (HPE, Agenesie des Corpus callosum, Auffälligkeiten des Kleinhirns, Ventrikulomegalie, vergrößerte Cisterna magna, Mikrozephalie), Gesichtsauffälligkeiten (LKG, Zyklopie, Ethmozephalie, singulärer Schneidezahn, fehlendes/hypoplastisches Nasenbein), Herzfehler (VSD, ASD, PDA, DORV, hypoplastisches Linksherz, Klappenfehler (Mitral-, Aortenklappenatresie), Pulmonalstenose, Fehlmündung der Pulmonalvenen), Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (Pyelektasie, (multi)zystische Nierendegeneration, vergrößerte echodichte Nieren, Obstruktion sowie Duplikation der Harnleiter), Extremitätenfehlbildungen (postaxiale Polydaktylie der Hände und Füße, flektierte überlappende Finger, prominenter Calcaneus, Klump- sowie Wiegenkufenfüße) sowie Bauchwanddefekte (Omphalozele). Zu den Softmarkern zählen eine erhöhte NT, ein EIF sowie eine Megazystis (Chen und Chien 2007a). Die Raten der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten in der Literatur sowie in der vorliegenden Studie sind in Tabelle 22 (erstes Trimenon) sowie in Tabelle 23 und Tabelle 24 (zweites/drittes Trimenon) aufgeführt.

Bei der Trisomie 13 fanden sich zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC in 100% bzw. 88,1% sonographische Auffälligkeiten. Insgesamt ergab sich ein ähnliches Bild wie in der Studie von Wagner et al. (2016), in 23,1% konnte dort bei den Trisomie 13-Feten im ersten Trimenon lediglich eine sonographische Besonderheit detektiert werden, im Einklang mit den 19,4% in der vorliegenden Studie. In 76,9% fanden sich bei Wagner et al. (2016) multiple Fehlbildungen, in der vorliegenden Studie konnten in 22,2% (20,3%), 19,4% (22,0%), 16,7% (16,9%), 19,4% (6,8%), 2,8% (3,4%) sowie in 0,0% (1,7%) zwei bis sechs Ultraschallauffälligkeiten detektiert werden.

Bis auf den EIF (3,7 – 39,4%, 7,4%*) sowie die SUA (9,3 – 24,2%; 10,5%*), die ähnlich häufig, wie in der Literatur beschrieben, detektiert wurden, wurden alle weiteren sonographischen Softmarker wie die fetale Tachykardie (67,0 – 85,2%; 0,0%*), ein abnormer Fluss im Ductus venosus (ca. 55,0 – 81,8%; 0,0%*), die Trikuspidalregurgitation (30 – 46,6%; 2,1%*), ein auffälliges fetales Nasenbein (34,2 – 69,2%; 6,3%*), Plexuszysten (3,2 – 10,7%; 1,1%*) sowie ein hyperechogener Darm (3,7 – 17,9%; 2,1%*) seltener festgestellt (Literaturdaten von (Chen 2010, 2009a; Wagner et al. 2016; Watson et al. 2014; Roberts and Genest 1992). Wie bereits bei der Monosomie beschrieben, erklärt sich die deutlich niedrigere Rate der Softmarker, anhand der nicht routinemäßig durchgeführten ETT bzw. der Möglichkeit, dass die entsprechenden Parameter nicht untersucht bzw. aufgrund schwerwiegenderer Fehbildungen, wie sie häufig bei der Trisomie 13 auftreten, nicht angegeben wurden.

Zum Zeitpunkt der CVS fand sich bei den Trisomie 13-Feten als weiterer sonographischer Softmarker am häufigsten eine erhöhte NT (69,4%), im Einklang mit den entsprechenden Literaturdaten (ca. 70 – 80%). In der Studie von Wagner et al. (2016) lag die Rate der Feten mit erhöhter NT bei 100%, bei Snijders et al. (1996b) bei 82,4%, bei Nicolaides (2004) bei 74,8%, bei Snijders et al. (1999) bei 71,7% sowie bei Papageorghiou et al. (2006) bei 77,9%, wie bereits erwähnt zumeist mit einer NT zwischen 4,5 und 8,4 mm (Kagan et al. 2006) (eigene Daten: 61,9% ≥ 4,5 mm; Durchschnitt 5,0 mm). Zum Zeitpunkt der AC konnte nur in 15,3% eine verdickte Nackenfalte gefunden werden, übereinstimmend mit der Literatur, die einen Anteil zwischen 6,7% und 22,6% detektierten (Chen 2009b). Ein Hydrops fetalis konnte in 22,2% der Trisomie 13-Feten zum Zeitpunkt der CVS beobachtet werden. Mit 1,7% lag die Rate des Hydrops fetalis bei der AC niedriger als die 7,4% die in der Studie von Snijders et al. (1996a) detektiert wurden, in der Übersichtsarbeit von Chen (2009c) lag die Rate bei 6,5 – 12,1%.

Im Einklang mit der Rate, die in der Übersichtsarbeit von Chen (2009c) ermittelt wurde (29,3 – 70,6%), fanden sich als zweithäufigste Fehlbildung in dieser Studienkohorte Herzfehler in 44,4% bzw. 40,7%. Darunter fanden sich unter anderem komplexe Herzfehler (8,3% CVS), VSD (5,6% bzw. 10,2%) sowie ein hypoplastisches Linksherz (6,8% AC). Auch in den Studien von Lehman et al. (1995) und Picklesimer et al. (2005) konnten häufig ein hypoplastisches Linksherz (21% bzw. 22,2%) sowie ein VSD (18,2% bzw. 16,7%) detektiert werden. Des Weiteren wurde in der Studie von Lehman et al. (1995) berichtet, dass die Kombination aus einem hypoplastischem Linksherz sowie einem EIF eine charakteristische Ultraschallauffälligkeit der Trisomie 13 darstellt. In der Studie von Chaoui et al. (1999) wurde des Weiteren postuliert, dass sich bei der Trisomie 13 kein charakteristischer Herzfehler nachweisen lasse.

Bei den ZNS-Auffälligkeiten (27,8% vs. 49,2%) dominierte die HPE mit 13,9% bzw. 16,9% zum Zeitpunkt der CVS/AC, gefolgt von der Ventrikulomegalie (2,8% bzw. 13,6%). In der Studie von Papageorghiou et al. (2006) sowie von Syngelaki et al. (2017) lagen die Raten der HPE mit 26,5% bzw. 32,1% im ersten Trimenon etwas höher als in der vorliegenden Studie, in der Studie von Watson et al. (2007) ähnlich mit 12,5%. Im zweiten und dritten Trimenon ergaben sich Raten zwischen 16,7 – 46,7% (Chen 2009a). Auch für die Ventrikulomegalie ergaben sich übereinstimmende Werte, die im zweiten und dritten Trimenon im Durchschnitt bei 16,0% der Feten mit Trisomie 13 beobachtet wurde (Chen 2009b). In der Studie von Snijders et al. (1996a) lag der Anteil der Feten mit Ventrikulomegalie bei 9,3%, in der Studie von Nicolaides et al. (1992c) bei 9,7%, bei Lehman et al. (1995) bei 9,1%, bei Watson et al. (2007) bei 16,7%, bei Ettema et al. (2010) bei 18,8% sowie in der Studie

von Picklesimer et al. (2005) bei 33,3%. In der Arbeit von Chen (2009b) wurde des Weiteren berichtet, dass neben der HPE und der Ventrikulomegalie bei Feten mit Trisomie 13 häufig Dandy-Walker-Malformationen/Varianten (Kleinhirnwurmagenesie + vergrößerte Fossa posterior), eine erweiterte Cisterna magna sowie Zysten der hinteren Schädelgrube zu beobachten seien (ca. 13,7% im zweiten und dritten Trimenon). In der vorliegenden Studie fanden sich in 2,8% bzw. 8,5% eine Dandy-Walker-Malformation, in 0,0% bzw. 5,1% eine isolierte Agenesie des Kleinhirnwurms und in 5,6% bzw. 1,7% eine isolierte vergrößerte Fossa posterior, eine Zyste der Fossa posterior wurde weder zum Zeitpunkt der CVS noch zur AC beschrieben. Weitaus seltener, in ca. 8% der Trisomie 13-Fälle konnte in entsprechenden Studien eine Spina bifida detektiert werden (Chen 2009b). Zum Zeitpunkt der AC fand sich in der hier vorliegenden Studie mit 6,8% eine ähnliche Rate, wohingegen bei der CVS keine Neuralrohrfehlbildungen nachgewiesen werden konnten. Die Brachyzephalie sowie Mikrozephalie, die bei Nicolaides et al. (1992c) und Snijders et al. (1996a) in 16,1% bzw. 25,9% sowie in 9,7% bzw. 24,1% der Feten mit Trisomie 13 detektiert wurden, fanden sich deutlich seltener in unserer Studienkohorte (Brachyzephalie 5,6% bzw. 1,7%; Mikrozephalie 0,0% bzw. 5,1%*). Auch in der Studie von Ettema et al. (2010) fand sich in 29,0% der Feten mit Trisomie 13 eine abnorme Kopfform (14,5% Mikrozephalie, 13,0% Brachyzephalie).

Gesichtsauffälligkeiten wurden in 36,1% bzw. 42,4% der Fälle detektiert, mit der LKG als häufigste Fehlbildung (25,0% bzw. 30,5%). Ein Vergleich bezüglich der unterschiedlichen Aneuploidieraten abhängig von der Herkunft, des Schweregrades (isolierte Lippenspalte/isolierte Gaumenspalte/ LKG) sowie der Lokalisation der LKG war bei dem vorliegenden Datensatz nicht möglich. Sowohl im ersten (46,2%, Wagner et al. (2016)) als auch im zweiten Trimenon (35,4%, Chen (2009b)) lag der Anteil der Feten mit LKG etwas niedriger als in der Literatur, unter anderem fand sich bei Tongsong et al. (2002a) sowie Picklesimer et al. (2005) in 33,3% der Feten mit Trisomie 13 eine LKG, bei Watson et al. (2007) in 35,2%, bei Lehman et al. (1995) in 36,4%, bei Snijders et al. (1996a) in 38,9% sowie bei Nicolaides et al. (1992c) in 48,4%. In der Studie von Ettema et al. (2010) lag die Rate der LKG pränatal sogar bei 65,2%, zusätzlich könnte bei 76,9% der Feten in der pathologischen Nachuntersuchung eine Spaltbildung entdeckt werden. Ein flaches Profil, dass in der vorliegenden Studie in 8,3% bzw. 6,8% detektiert wurde, fand sich in der Studie von Ettema et al. (2010) bei 26,1%, die Rate nach Autopsie lag sogar bei 74,7%. Des Weiten fanden sich in dieser Studie in 30,4% Auffälligkeiten der Augen (2,8% bzw. 10,2%*), in 21,7% eine Mikrophthalmie (2,8% bzw. 5,1%*) sowie in 5,8% ein Hypotelorismus (0,0% bzw. 3,4%*). Eine Zyklopie, die in unserer Studienkohorte zum Zeitpunkt der AC einmal dargestellt wurde, wurde in der Studie von Ettema et al. (2010) nicht explizit beschrieben. Des Weiteren wurde in der Arbeit von Chen (2009b) in 7,0% sowie in der Studie von Ettema et al. (2010) in 11,6% eine Mikrognathie bei Feten mit Trisomie 13 beschrieben, in der hier vorliegenden Studienkohorte wurde diese Auffälligkeit nicht detektiert, in 2,8% bzw. 3,4% fand sich allerdings eine Retrognathie.

Als weitere häufige Fehlbildung bei Feten mit Trisomie 13 konnte in der vorliegenden Studie eine Omphalozele in 30,6% bzw. 13,6% erfasst werden. Im ersten Trimenon konnte mit 28,2% eine ähnliche Rate in der Studie von Papageorghiou et al. (2006) verzeichnet werden, in der Studie von Syngelaki et al. (2017) ergab sich mit 44,6% ein höherer Anteil. Im zweiten und dritten Trimenon lagen die Raten zwischen 3,6% und 29,4% (Durchschnitt 15,5% (Chen 2009c)). Des Weiteren wurde beschrieben, dass Zwerchfellhernien in ca. 6 – 13% bei Feten mit Trisomie 13 festzustellen sind, in unserer Studienkohorte konnte nur ein Fall detektiert werden (1,7%).

Im Gegensatz zur Studie von Wagner et al. (2016) die in 53,8% der Feten mit Trisomie 13 im ersten Trimenon Fehlbildungen der Extremitäten nachweisen konnten, lag in unserer Studienkohorte der Anteil bei 25,0%. Auch zum Zeitpunkt der AC lagen die Raten in der Literatur deutlich höher (Lehman et al. (1995) – 33,3%, Tongsong et al. (2002a) – 40,0%, Snijders et al. (1996a) – 51,8%, Nicolaides et al. (1992c) – 67,7%), nur in der Studie von Vigan et al. (2001) konnte mit 13,8% ein niedrigerer Anteil detektiert werden (20,3%*). Die häufigste charakteristische Extremitätenfehlbildung der Trisomie 13 ist die Polydaktylie (Nyberg and Souter 2001). Übereinstimmend mit anderen Studiendaten, die eine Rate von 7,1% bis 21,2% ermittelten (Chen 2009c), konnte diese Fehlbildung in 25,0% bzw. 13,6% zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC nachgewiesen werden.

Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege wurden in 25,0% bzw. 20,3% der Feten mit Trisomie 13 nachgewiesen (Literatur 16,7 – 64,5%, Durchschnitt: 32,3% (Chen 2009c)). Als häufige Fehlbildung wurde die Megazystis in 11,1% bzw. 8,5% der Feten mit Trisomie 13 beobachtet (Papageorghiou et al. (2006) – 11,6%; Syngelaki et al. (2017) – 5,4%). Als spezifischere Auffälligkeiten gelten Zystennieren bzw. die zystische Nierendegeneration, die Pyelektasie, vergrößerte und hyperechogene Nieren sowie Duplikationen der Nieren oder ableitenden Harnwege (Lehman et al. 1995). Bis auf die Nierenbeckenerweiterung, die in der vorliegenden Studie in 2,8% bzw. 10,2% detektiert wurde, sowie die hyperechogenen Nieren (11,1% bzw. 8,5%) fanden sich keine spezifischen Auffälligkeiten.

In der Studie von Wagner et al. (2016) konnte eine erniedrigte SSL von 62,7 mm bei den Trisomie 13-Feten im Gegensatz zu 66,2 mm in der euploiden Gruppe beobachtet werden. Diese Messdaten wurden von den einsendenden Ärzten in der vorliegenden Studie nicht übermittelt, so dass lediglich die schriftliche Angabe einer IUGR ausgewertet werden konnte. Hierbei ergab sich zum Zeitpunkt der CVS in 8,3% bzw. zum Zeitpunkt der AC in 18,6% eine IUGR bei den Feten mit Trisomie 13. Snijders et al. (1996a) konnten in 61,1% der Feten eine IUGR detektieren, die sich zumeist als symmetrische Form darstellte. Insgesamt lag die Rate in der Literatur (26,7 – 48,5%) deutlich höher als in der hier ausgewerteten Studienkohorte, lediglich in der Studie von Snijders et al. (1999) konnte nur in 21,6% der Feten eine SSL kleiner der 5. Perzentile bestimmt werden.

### 4.4.3 Trisomie 18

**Tabelle 25: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im ersten Trimenon.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Trisomie 18-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Wagner et al. (2016) | Sepulveda et al. (2010) | Sherod et al. (1997) | Syngelaki et al. (2017) | Wiechec et al. (2016) | Nicolaides (2004) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 111 | 40 | 53 | 106 | 166 | 37 | divers |
| Gestationsalter | 13,6 | 11 – 13 | 12 – 14 | 10 – 14 | 12 – 14 | 12 – 14 | 10 – 14 |
| Gesamtauffälligkeiten | 100% (111) | 82,5% (33)[1] | 98,1% (52) | | | 97,3% (36) | |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | | |
| Erhöhte NT | 63,1% (70) | 72,5% (29) | 90,6% (48) | 79,2% (84) | 60,8% (101)[2] | 83,7% (31) | 74,8% (89/119) |
| Trikuspidalinsuffizienz | 2,7% (3) | 35,0% (14) | | | | 54,0% (20) | |
| Auffälliges Nasenbein | 6,3% (7) | 60,0% (24) | 52,8% (28) | | | 35,1% (13) | 54,8% (68/124) |
| Auffälliges Flussprofil im Ductus venosus | 4,5% (5) | 80,0% (32) | | | | 45,9% (17) | |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | | |
| SUA | 11,7% (13) | | | | | 54,0% (20) | |
| IUGR | 6,3% (7) | | 26,4% (14) | | | | |
| Megazystis | 9,0% (10) | 7,5% (3) | 4,0% (2) | | 3,0% (5) | | |
| Hydrops fetalis | 36,9% (41) | | | | | 5,4% (2) | |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 9,9% (11) | 7,5% (3) | | | | | |
| **Herzfehler** | 35,1% (39) | 50,0% (20) | | | | 70,3% (26) | |
| **LKG** | 3,6% (4) | 5,0% (2) | | | | | |
| **Omphalozele** | 29,7% (33) | 42,5% (17) | 21,0% (11) | | 34,9% (58) | 21,6% (8) | |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 16,2% (18) | 15,0% (6) | | | | 5,4% (2) | |
| **Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege** | 9,0% (10) | | | | | 2,7% (1) | |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen, [2] Grenzwert für NT in dieser Studie bei ≥ 3,5 mm, restliche Studien > 95. Perzentile.

**Tabelle 26: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Trisomie 18-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Yeo et al. (2003) | Shields et al. (1998) | Nyberg et al. (1993a) | Watson et al. (2008) | Snijders et al. (1996a) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 165 | 38 | 35 | 47 | 98 | 137 |
| Gestationsalter (Woche) | 16,6 | 20<br>14,6 – 36,3 | 17,2<br>14 – 22 | 14 – 24 (29)<br>24 – 40 (18) | 15 – 21 | |
| Gesamtauffälligkeiten | 86,7%<br>(143) | 100%<br>(38)[1] | 85,7%<br>(30) | 83,0%<br>(39) | 93,9%<br>(92)[1] | |
| **Klassische sonographische Softmarker** | | | | | | |
| Verdickte Nackenfalte | 17,0%<br>(28) | | | 2,1%<br>(1) | | 5,1%<br>(7) |
| Plexuszysten | 16,4%<br>(27) | 50,0%<br>(19) | 42,9%<br>(15) | 25,5%<br>(12) | 39,8%<br>(39) | 46,7%<br>(64) |
| Echogene Nieren | 0,0%<br>(0) | 5,3%<br>(2) | | | 1,0%<br>(1) | |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | |
| IUGR | 30,9%<br>(51) | 63,2%<br>(24) | 28,6%<br>(10) | 51,1%<br>(24) | 51,0%<br>(50) | 73,7%<br>(101) |
| SUA | 10,9%<br>(18) | 21,0%<br>(8) | 40,0%<br>(14) | 14,9%<br>(7) | 16,3%<br>(16) | |
| Nabelschnurzysten | 4,2%<br>(7) | 5,3%<br>(2) | | | | |
| Polyhydramnion | 7,9%<br>(13) | 18,4%<br>(7) | 8,6%<br>(3) | 21,3%<br>(10) | | |
| Hygroma colli | 3,6%<br>(6) | 10,5%<br>(4) | 5,7%<br>(2) | 10,6%<br>(5) | 6,1%<br>(6) | 2,2%<br>(3) |
| Hydrops fetalis | 12,7%<br>(21) | 13,2%<br>(5) | 11,4%<br>(4) | 6,4%<br>(3) | 2,0%<br>(2) | 3,6%<br>(5) |
| Pyelektasie | 2,4%<br>(4) | | 8,6%<br>(3) | | 5,1%<br>(5) | 16,1%<br>(22) |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 27,9%<br>(46) | 86,8%<br>(33) | | | 33,7%<br>(33) | |
| - Ventrikulomegalie | 4,8%<br>(8) | 7,9%<br>(3) | 2,9%<br>(1) | | 13,3%<br>(13) | 13,9%<br>(19) |
| - Kleinhirnauffälligkeiten | 1,8%<br>(3) | 15,8%<br>(6) | 2,9%<br>(1) | | 8,2%<br>(8) | |
| - Erweiterte Cisterna magna | 0,6%<br>(1) | 5,2%<br>(2) | | 19,1%<br>(9) | | |
| - Neuralrohrdefekte | 4,2%<br>(7) | 13,1%<br>(5) | 8,6%<br>(3) | 17,0%<br>(8) | 11,2%<br>(11) | |
| - *strawberry shaped head* | 1,8%<br>(3) | 26,3%<br>(10) | 34,3%<br>(12) | 8,5%<br>(4) | | |
| - *lemon-sign* | 1,2%<br>(2) | 13,1%<br>(5) | 8,6%<br>(3) | 8,5%<br>(4) | | |
| - HPE | 0,0%<br>(0) | | | | 3,1%<br>(3) | 2,9%<br>(4) |
| - Brachyzephalie | 0,0%<br>(0) | | | | | 29,2%<br>(40) |
| - Mikrozephalie | 1,8%<br>(3) | | | | | 0,7%<br>(1) |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen.

**Tabelle 27: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 18 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II.**

| | Eigene Daten | Yeo et al. (2003) | Shields et al. (1998) | Nyberg et al. (1993a) | Watson et al. (2008) | Snijders et al. (1996a) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **Herzfehler** | 37,6% (62) | 84,2% (32) | 37,1% (10/27) | 38,3% (18) | 63,3% (62) | 51,8% (71) |
| - VSD | 10,9% (18) | 15,8% (6) | 25,9% (7) | | 17,3% (17) | |
| - AV-Kanal | 11,5% (19) | 34,2% (13) | 3,7% (1) | | 8,2% (8) | |
| - Hypoplastisches Linksherz | 0,0% (0) | | 3,7% (1) | | 7,1% (7) | |
| - Dextrokardie | 1,2% (2) | | | | 6,1% (6) | |
| - DORV | 1,2% (2) | | 3,7% (1) | | 3,1% (3) | |
| - Komplexe Herzfehler | 2,4% (4) | 13,2% (5) | | | 14,3% (14) | |
| **Gesichtsauffälligkeiten** | 12,7% (21) | 52,6% (20) | | | | |
| - LKG | 4,8% (8) | 5,3% (2) | | | | 10,2% (14) |
| - Mikrognathie | 1,2% (2) | 21,0% (8) | | | | 53,3% (73) |
| **Hernien** | 21,2% (35) | 26,3% (10) | | | | |
| - Omphalozele | 17,6% (29) | 18,4% (7) | 14,3% (5) | 21,3% (10) | 12,2% (12) | 30,7% (42) |
| - Zwerchfellhernie | 3,6% (6) | 7,9% (3) | | | 1,0% (1) | 10,2% (14) |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 32,7% (54) | 100% (38) | | 34,0% (16) | | 72,3% (99) |
| **Obere Extremitäten** | 23,0% (38) | 94,7% (36) | | | 43,9% (43) | |
| - Flektierte überlappende Finger | 6,1% (10) | 94,7% (36) | 88,9% (16/18) | 19,1% (9) | | |
| - Radiusaplasie | 4,2% (7) | 2,6% (1) | | 8,5% (4) | | |
| **Untere Extremitäten** | 15,8% (26) | 63,1% (24) | | | 17,3% (17) | |
| - Klumpfuß | 7,9% (13) | 31,6% (12) | | 23,4% (11) | | |
| - Wiegenkufenfuß | 4,2% (7) | 28,9% (11) | | | | |
| **Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege** | 5,5% (9) | 10,5% (4) | 8,6% (3) | 14,9% (7) | 9,2% (9) | |

Häufig bei der Trisomie 18 zu detektierende strukturelle Fehlbildungen sind Herzfehler (VSD, AV-Kanal, ASD, DORV, hypoplastisches Linksherz, Fallot'sche Tetralogie, TGA, Mitralatresie, Aortenisthmusstenose), Fehlbildungen des ZNS (Anenzephalie, HPE, Kleinhirnauffälligkeiten, Agenesie des Corpus callosum, Ventrikulomegalie, auffällige Kopfform (*strawberry-shaped head*, Brachy/Mikrozephalie), Enzephalozele, Spina bifida), Gesichtsauffälligkeiten (LKG, Zyklopie, Hypotelorismus, verkürzte Ohren, Mikrognathie, prominenter Hinterkopf), Hernien (Omphalozele, Zwerchfellhernie), Ösophagusatresie mit tracheo-ösophagealer Fistel, Extremitätenfehlbildungen (flektierte überlappende Finger, preaxiale Polydaktylie, Syndaktylie, Kontrakturen, Hypoplasie oder Aplasie des Radius ± Daumens, Klump- sowie Wiegenkufenfüße) sowie Auffälligkeiten der Nieren und ableitenden Harnwege (polyzystische, ektopische oder hypoplastische Nieren, Nierenagenesie, Hydronephrose, Hydroureter sowie Harnleiter-Duplizierung). Als sonographische Softmarker werden eine erhöhte NT, Plexuszysten, ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein, eine IUGR, ein Polyhydramnion, eine SUA sowie Nabelschnurzysten beschrieben (Chen und Chien 2007b; Cereda and Carey 2012; Renna et al. 2013). Die Raten der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten in der Literatur sowie in der vorliegenden Studie sind in Tabelle 25 (erstes Trimenon) sowie in Tabelle 26 und Tabelle 27 (zweites/drittes Trimenon) aufgeführt.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Daten muss ein besonderes Augenmerk auf die entsprechenden Studiendesigns gerichtet werden. So wurden unter anderem in der Studie von Yeo et al. (2003) die meisten Schwangeren in der 20. SSW untersucht (Spanne 14,6 – 36,3 SSW), die durchschnittliche SSW lag somit etwas höher als in unserer Studienkohorte (Mittelwert 16,6 ± 1,9 SSW (10. – 37. SSW). In der Studie von Watson et al. (2008) wurde der Ultraschall zwischen der 15. und 21. SSW durchgeführt, in der Studie von Nyberg et al. (1993a) wurden 72% der Feten zwischen der 14. und 24. SSW (29 Fälle) sowie die restlichen 28% nach der 24. SSW untersucht, zusätzlich wurde bei einem Teil der Feten mittels Autopsie auf vorliegende Fehlbildungen nachuntersucht. Daraus resultierend ergibt sich abhängig vom Untersuchungsumfang, vom Erfahrungsgrad des untersuchenden Arztes (± Auflösung der verwendeten Ultraschallgeräte) sowie vom Gestationsalter eine unterschiedliche Rate an detektierten Fehlbildungen. Zusätzlich wird der Vergleich der hier vorliegenden Studiendaten mit der Literatur wie bereits erwähnt dadurch erschwert, dass nicht klar ersichtlich ist, ob bei allen Schwangeren explizit auf die entsprechenden sonographischen Marker bzw. Fehlbildungen untersucht wurde.

Zum Zeitpunkt der CVS konnte bei 100% der Feten mit Trisomie 18 eine sonographische Auffälligkeit detektiert werden. Zu berücksichtigen ist, dass in der vorliegenden Studie ähnlich wie in der Studie von Sepulveda et al. (2010) sowie Wiechec et al. (2016), die eine Rate von 98,1% bzw. 97,3% ermittelten, auch die sonographischen Softmarker mit einberechnet wurden, wohingegen in der Studie von Wagner et al. (2016) die in 82,5% der Feten im ersten Trimenon Ultraschallauffälligkeiten detektierten, nur strukturelle Fehlbildungen ausgewertet wurden. Bei 22 Feten (13,3%) wurde zum Zeitpunkt der AC keine Ultraschallauffälligkeit beschrieben, im Einklang mit den Literaturdaten, die eine Detektionsrate zwischen 83,0% und 100% ermittelten (Nyberg et al. 1993a; Yeo et al. 2003; Shields et al. 1998; Watson et al. 2008). In der Studie von Bronsteen et al. (2004a), ergab sich zwischen der 15. und 16. SSW eine Detektionsrate von 67%, in der 17. SSW von 88%, in der 18. SSW von 93% sowie eine Detektionsrate von 100% ab der 19. SSW. Dass in der hier vorliegenden Studienkohorte zum Zeitpunkt der CVS eine höhere Rate an Ultraschallauffälligkeiten beschrieben wurde, erklärt sich dadurch, dass die CVS zumeist nur bei Auffälligkeiten durchgeführt wurde, wohingegen

zum Zeitpunkt der AC (Durchschnitt 17. SSW) ein Großteil der Patienten aufgrund einer Altersindikation punktiert wurde ohne vorherigen ausführlichen Fehlbildungsultraschall.

In 34,2% bzw. 26,1% wurde eine isolierte Ultraschallauffälligkeit beschrieben, dabei handelte es sich vor allem um übermäßige Flüssigkeitsansammlungen in 26,1% bzw. 10,3%, in 3,6% bzw. 3,0% um eine isolierte Omphalozele und in 4,3%, 1,8% sowie 1,2% um isolierte IUGR, isolierte Plexuszysten sowie eine isolierte Radiusaplasie. Zwei bzw. drei Fehlbildungen lagen in 32,4% bzw. 19,4% sowie in 14,4% bzw. 17,6% vor (zumeist Kombination aus NT/Hygrom/Hydrops ± Omphalozele ± Herzfehler), in 11,7% (12,1%), in 5,4% (5,5%) sowie in 1,8% (4,2%) fanden sich bei den Feten jeweils vier bis sechs sonographische Auffälligkeiten. Multiple Defekte im gleichen Organsystem, z. B. das Vorliegen einer Radiusaplasie sowie eines Klumpfußes, wurden nicht mehrfach, sondern als Auffälligkeit der Extremitäten einfach gezählt. In der Ersttrimesterstudie von Wagner et al. (2016) wurden bei 40,0% der Trisomie 18-Feten mehr als eine sonographische Auffälligkeit beschrieben (65,8%*), in der Studie von Wiechec et al. (2016) lag die Rate bei 91,9%. Im zweiten Trimenon fanden sich in den Studien von Shields et al. (1998) im Durchschnitt 3 Ultraschallauffälligkeiten sowie bei Yeo et al. (2003) bei allen Feten ≥ vier Ultraschallauffälligkeiten (Durchschnitt 8 (Spanne von 4 – 19)). In der Studie von Watson et al. (2008) fand sich in 10,2% eine isolierte Fehlbildung, in 21,4% zwei sowie in 62,2% drei oder mehr Auffälligkeiten, in der Studie von Viora et al. (2007) konnten bei 54,9% der Feten zwei oder mehr Auffälligkeiten detektiert werden, wohingegen in der Studie von Nyberg et al. (1993a) lediglich eine Spanne von 0 – 6 Auffälligkeiten beschrieben wurde.

Die Rate der Feten mit erhöhter NT, die in dieser Studie zum Zeitpunkt der CVS bei 63,1% lag, ist übereinstimmend mit den Ersttrimesterstudien von Syngelaki et al. (2017) (60,8%) sowie Wagner et al. (2016) (72,5%). In drei weiteren großen Studie von Nicolaides (2004), Sherod et al. (1997) sowie Moyano et al. (2005) lag die Rate mit 74,8%, 79,2% bzw. 87,8% nur geringgradig höher (Cut-Off jeweils > 95. Perzentile). Bei Moyano et al. (2005) wurde des Weiteren die Rate der NT größer der 99. Perzentile berechnet (81,4%) sowie die durchschnittlichen Werte der NT (6,1 mm). In der Studie von Wiechec et al. (2016) ergaben sich mit 5,4 mm ähnliche Messdaten, übereinstimmend mit den 5,8 mm in der hier vorliegenden Studie, des Weiteren konnte in 40,7% eine erhöhte NT in Kombination mit einem hypoplastischen Nasenbein und in 43,2% eine erhöhte NT in Kombination mit einer Trikuspidalinsuffizienz detektiert werden. Das fehlende bzw. hypoplastische fetale Nasenbein als weiterer klassischer Softmarker im ersten Trimenon, wurde in der Literatur bei 52,8 – 60,0% der Feten mit Trisomie 18 beschrieben (Wagner et al. 2016; Sepulveda et al. 2010; Nicolaides 2004; Cicero et al. 2003; Kagan et al. 2009a; Huggon et al. 2003), in der vorliegenden Studie wurde es lediglich bei 6,3% detektiert. Auch die weiteren Marker wie Trikuspidalinsuffizienz (23,3 – 54,4,0% (Wagner et al. 2016; DeVore 2000a; Kagan et al. 2009b; Falcon et al. 2006; Faiola et al. 2005)), auffälliges Flussprofil im Ductus venosus (58,3 – 89,3% (Wagner et al. 2016; Maiz et al. 2009)) sowie eine Bradykardie (6,7 – 18,7% (Hyett et al. 1996; Sherod et al. 1997; Liao et al. 2000; Kagan et al. 2008a)) wurden weitaus seltener als in der Literatur detektiert (2,7%, 4,5%, 0,0%*), ein EIF wurde im Gegensatz zu den anderen autosomalen Trisomien weder in der Literatur noch in der Studienkohorte gehäuft bei Feten mit Trisomie 18 nachgewiesen (Wagner et al. 2016; Sherod et al. 1997; Sepulveda et al. 2010). Eine SUA die in dieser Studienkohorte bei 10,9% der Feten mit Trisomie 18 zum Zeitpunkt der AC beobachtet wurde, fand sich ähnlich häufig wie in den Studien von Bronsteen et al. (2004a) (12%), Nyberg et al. (1993a) (14,9%) sowie Watson et al. (2008) (16,3%), deutlich höhere Werte fanden sich bei Yeo et al. (2003) (21,0%), Shields et al. (1998) (40,0%) sowie Rembouskos et al. (2003) (77,8%).

Die Rate der Nabelschnurzysten, die in der Studie von Yeo et al. (2003) bei 5,3% lag, war im Einklang mit den 4,2% in der vorliegenden Studie.

Bei den Plexuszysten wird im Gegensatz zu den anderen sonographischen Markern kontrovers diskutiert, ob das isolierte Auftreten mit einem erhöhten Aneuploidierisiko verbunden ist. Auf der einen Seite ist der Anteil der Trisomie 18-Feten bei denen Plexuszysten detektiert werden mit 25 – 50% hoch (0,9% bzw. 16,4%*) (Yeo et al. 2003; Nyberg et al. 1993a; Watson et al. 2008; Shields et al. 1998), ein Großteil der Studien konnte allerdings belegen, dass bei detaillierter Abklärung bei fast allen Feten weitere sonographische Auffälligkeiten festzustellen sind (Yeo et al. 2003; DeVore 2000a; Bronsteen et al. 2004b; Wagner et al. 2016). In der Studie von Snijders et al. (1996a) konnten isolierte Plexuszysten, ähnlich wie in unserer Studienkohorte (1,8%*), lediglich in 1,35% bzw. 2,6% detektiert und somit eine niedrige Sensitivität für die Trisomie 18 bestätigt werden. In den Studien von Nyberg et al. (1993a) und Shields et al. (1998) lag die Rate mit 4,3% bzw. 14,3% etwas höher.

In den Studien von Nyberg et al. (1993a) sowie Snijders et al. (1996a) wurde mit 2,1% bzw. 5,1% eine verdickte Nackenfalte im zweiten Trimenon beschrieben, in der vorliegenden Studienkohorte lag die Rate bei 17,0%. Eine Erklärung für das Fehlen dieser sonographischen Besonderheit in den anderen Studien, könnte sich mitunter wiederum dadurch ergeben, dass die Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich zu diesem Zeitpunkt als Nackenhygrom bezeichnet wurden. Hinweisend hierfür ist, dass ein Hygroma colli in den Studien von Yeo et al. (2003) (10,5%), Nyberg et al. (1993a) (10,6%) sowie Watson et al. (2008) (6,1%) deutlich häufiger als in dieser Studie beschrieben wurden (3,6%*). Ein Hydrops fetalis fand sich in 12,7% zum Zeitpunkt der AC, im Einklang mit der Literatur, die eine Rate von 2,0 – 13,2% ermittelten (Yeo et al. 2003; Nyberg et al. 1993a; Watson et al. 2008; Snijders et al. 1996a), in der Studie von Shields et al. (1998) wurde das Nackenhygrom und der Hydrops fetalis als ein fließendes Spektrum zusammengefasst und eine Rate von 14,3% beobachtet.

Als häufigste strukturelle Fehlbildung fanden sich in 35,1% bzw. 37,6% Herzfehler bei den Feten mit Trisomie 18. Der Anteil lag somit eher niedrig, jedoch noch im Einklang mit den Literaturdaten, die eine Rate von 37,1 – 84,2% ermittelten (Watson et al. 2008; Yeo et al. 2003; Shields et al. 1998; Nyberg et al. 1993a). Wie bereits erwähnt wurde in der Studie von Nyberg et al. (1993a) nach Schwangerschaftsabbruch oder IUFT bei einem Großteil der Trisomie 18-Feten eine pathologische Untersuchung durchgeführt. Im Vergleich fanden sich im Ultraschall bei 38,3% Fehlbildungen im Herzen, wohingegen bei Einbezug der Autopsiebefunde in 61,7% der Feten Auffälligkeiten detektiert wurden. Zwischen der 14. und 24. SSW lag die Rate der detektierten Herzfehler mittels Ultraschall bei 14%, nach der 24. SSW bei 78%, vor der 24. SSW lag die Rate der richtig detektierten Fehlbildungen (im Vergleich zur Autopsie) bei 40%, nach der 24. SSW bei 93%. Der Anstieg der Detektionsrate im dritten Trimenon ergibt sich selbsterklärend aus der besseren Darstellbarkeit des Herzens, und erklärt somit die eher niedrige Rate in der vorliegenden Studienkohorte, da die Mehrheit der Schwangeren in der 17. SSW punktiert wurden. Häufig in Assoziation mit der Trisomie 18 beschriebene Herzfehler sind AVSD, VSD oder ASD, DORV, PDA, hypoplastisches Linksherz, Fallot'sche Tetralogie, TGA, Mitralatresie sowie Aortenisthmusstenosen (Chen und Chien 2007b). In den Studien von Moyano et al. (2005) sowie Watson et al. (2008), die in 72,3% sowie 63,3% Herzfehler detektierten, konnte äquivalent zur vorliegenden Studie, als häufigste Auffälligkeit in 17,9% bzw. 8,2% ein AV-Kanal detektiert werden (11,5%*), gefolgt von einem VSD in 14,2% bzw. 17,3% (10,9%*), seltener in 13% bzw. 0,0% eine Aortenisthmusstenose (0,0%*), in 4,9% bzw. 2,0% eine Fallot'sche Tetralogie (0,6%*), in 3% bzw. 3,1% ein DORV (1,2%*), in 2,5% bzw. 7,1% ein hypoplastisches Linksherz (0,0%*) sowie in

0,0% bzw. 6,1% eine Dextrokardie (1,2%*). Ein isolierter ASD, der in der Literatur auch als Herzfehler bei der Trisomie 18 beschrieben wurde, ließ sich weder in den beiden noch in der vorliegenden Studie finden. In der Studie von Moyano et al. (2005) wurden des Weiteren die Daten aus vier sonographischen Studien (57 Fälle zwischen der 14. und 23. SSW, 32 Fälle postpartal) sowie aus vier pathologischen Studien (86 Totgeburten, 24 Fälle IUFT < 16. SSW) zusammengefasst. Als häufigste Fehlbildung fand sich ein VSD in 44% bzw. 52%, in der pathologischen Studie fand sich des Weiteren häufig eine Aortenisthmusstenose (19%), gefolgt von einer Fallot'schen Tetralogie (10%), die wiederum in den sonographischen Studie nur in 3% bzw. 4% festgestellt wurden. Rückschließend lässt sich vermerken, dass der AV-Kanal der auch in unserer Studie den häufigsten Herzfehler in der 17. SSW darstellte, zumeist so schwerwiegend ist, dass er bei Trisomie 18-Feten, die bis in ein höheres Gestationsalter überlebten, kaum mehr detektiert wird (3% bzw. 2%). Die ebenfalls hohe Rate des AVSD in der Studie von Moyano et al. (2005), lässt sich damit erklären, dass bei 66% der Feten die Echokardiographie vor der 14. SSW durchgeführt wurde.

In 33,3% bzw. 21,2% der Trisomie 18-Feten konnten zum Zeitpunkt der CVS bzw. AC Hernien detektiert werden, eine Omphalozele in 29,7% bzw. 17,6%, eine Zwerchfellhernie jeweils in 3,6%. Auch in der Literatur wurde eine Omphalozele häufig bei Feten mit Trisomie 18 beschrieben, im Einklang mit der vorliegenden Studie lag die Rate im ersten Trimenon zwischen 21,0 – 42,5% (Wagner et al. 2016; Sepulveda et al. 2010; Syngelaki et al. 2017; Sherod et al. 1997) sowie im zweiten Trimenon bei 12,2 – 31,0% (Yeo et al. 2003; Shields et al. 1998; Nyberg et al. 1993a; Watson et al. 2008; Snijders et al. 1996a). Eine Zwerchfellhernie wird weitaus seltener detektiert, in der Studie von Snijders et al. (1996a) lag die Rate bei 10,2%, bei Yeo et al. (2003) bei 7,9%, in den Studien von Watson et al. (2008) sowie Daniel et al. (2003) bei 1,0% bzw. 3,2%. Neben der Omphalozele und der Zwerchfellhernie fällt auch eine Ösophagusatresie mit konsekutiver tracheo-ösophagealer Fistel in das Spektrum der Trisomie 18 (Chen und Chien 2007b), in unserer Studienkohorte wurde diese Fehlbildung allerdings nur in einem Fall zum Zeitpunkt der AC beschrieben.

Mit der Trisomie 18 assoziierte Extremitätenfehlbildungen umfassen neben Hand- und Fußfehlbildungen/-stellungen wie flektierte überlappende Finger sowie Klump- oder Wiegenkufenfüße, Kontrakturen sowie radiale Hypoplasien bzw. Aplasien (Chen und Chien 2007b). In den Studien von Nyberg et al. (1993a) sowie Bronsteen et al. (2004a) fanden sich als häufigste Fehlbildung, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ein Klump- oder Wiegenkufenfuß in 23,4% bzw. 31% (12,1%*), flektierte Hände in 19,1% bzw. 33% (6,1%*) sowie eine Radiusaplasie in 8,5% bzw. 8% (4,2%*). Im direkten Vergleich mit den Befunden aus der Autopsie konnten in der Studie von Nyberg et al. (1993a) im Ultraschall lediglich 45% der Hand- und 67% der Fußauffälligkeiten detektiert werden, insgesamt konnte bei 83% der Feten die nachuntersucht wurden Fehlbildungen der Extremitäten festgestellt werden. In der Studie von Yeo et al. (2003) konnte bei allen Feten mit Trisomie 18 Fehlbildungen der Extremitäten dargestellt werden (obere Extremitäten: 94,7%, untere Extremitäten 63,1%), zu berücksichtigen war, dass nur 15,8% der Feten vor der 18. SSW untersucht wurden. Auch in der Studie von Viora et al. (2007) ergab sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der Detektionsrate der Extremitätenfehlbildungen, während sich vor der 16. SSW nur bei 8,6% der Feten Auffälligkeiten zeigten, lag die Rate nach der 16. SSW bei 72,2%. Auch in der Studie von Tongsong et al. (2002b) (25 Feten zwischen der 16. und 22. SSW) sowie Yang et al. (2005) (30 Feten, 85,7% > 16. SSW) lag die Rate an Extremitätenfehlbildungen mit 40% bzw. 47% höher (32,7%*), somit ist davon auszugehen, dass die Rate in der vorliegenden Studie deutlich zu niedrig eingeschätzt ist.

Unter die ZNS-Fehlbildungen die bei Feten mit Trisomie 18 detektiert werden, fallen u. a. Auffälligkeiten der hinteren Schädelgrube wie eine Hypoplasie des Kleinhirns bzw. des Kleinhirnwurms, eine Dandy-Walker-Malformationen oder eine erweiterte Cisterna magna, eine HPE, eine Anenzephalie, eine Agenesie des Corpus callosum, eine Ventrikulomegalie, Neuralrohrdefekte (Enzephalozele, Spina bifida, Meningomyelozele) sowie Auffälligkeiten der Kopfform (Mikro/Brachyzephalie, Erdbeerform des Kopfes) (Chen und Chien 2007b; Nyberg et al. 1993a; Yeo et al. 2003; Papp et al. 2007). In der vorliegenden Studie konnte zum Zeitpunkt der AC in 27,9% eine ZNS-Fehlbildung detektiert werden. Eine ähnlich niedrige Rate konnte in der Studie von Vigan et al. (2001) (13,3%) sowie Watson et al. (2008) (33,7%) detektiert werden, in der Studie von Tongsong et al. (2002b) sowie Yeo et al. (2003) lag der Anteil der Trisomie 18-Feten mit ZNS-Fehlbildungen im Gegensatz dazu mit 68% bzw. 87,0% deutlich höher. Wie auch bei den Extremitätenfehlbildungen ergab sich für die meisten Fehlbildungen eine deutlich niedrige Rate im Vergleich zur Literatur. Dies begründet sich wie bereits erläutert zumeist aufgrund des späteren Untersuchungszeitpunktes sowie des entsprechenden Studiendesigns. Bei den Fossa posterior-Auffälligkeiten (2,4%) ließen sich in 1,2% eine Dandy-Walker-Malformation, in 0,6% eine Hypoplasie des Kleinhirns sowie in 0,6% eine erweiterte Cisterna magna detektieren. Im Vergleich dazu fand sich in der Studie von Yeo et al. (2003) in 15,8% Auffälligkeiten des Kleinhirns (10,5% Hypoplasie des Kleinhirns, 5,3% DWM) sowie in 5,2% eine erweiterte Cisterna magna, während in der Studie von Nyberg et al. (1993a) und Tongsong et al. (2002b) sogar in 19,1% bzw. 20% eine vergrößerte Cisterna magna beschrieben wurde. Auch in der Studie von Watson et al. (2008) sowie Papp et al. (2007) fand sich mit 8,5% bzw. 11,4% ein höherer Anteil an Trisomie 18-Feten mit Auffälligkeiten der Fossa posterior. In der Studie von Shields et al. (1998) fand sich in jeweils 2,7% eine Dandy-Walker-Malformation sowie eine Ventrikulomegalie, eine isolierte erweiterte Cisterna magna wurde nicht detektiert. Bei der Ventrikulomegalie fand sich mit 4,8% eine ähnliche Rate wie in der Studie von Vigan et al. (2001) (5,0%), in den anderen Studien ergab sich eine etwas höhere Rate (Yeo et al. (2003) – 7,9%, Papp et al. (2007) – 11,4%, Watson et al. (2008) – 13,3%, Snijders et al. (1996a) – 13,9%, Tongsong et al. (2002b) – 16%). Auch die Rate der Neuralrohrdefekte lag unter den Werten in der Literatur (4,2%*, Shields et al. (1998) – 6,8%, Watson et al. (2008) – 11,2%, Yeo et al. (2003) – 13,1%, Nyberg et al. (1993a) – 17,0%, Bronsteen et al. (2004a) – 20%), vor allem für die Kombination eines Neuralrohrdefektes mit einem *lemon-sign*, die in der Studie von Yeo et al. (2003) in 13,1% sowie in den Studien von Nyberg et al. (1993a) sowie Shields et al. (1998) in 8,5% bzw. 8,6% der Feten detektiert wurde, ergab sich eine deutliche Diskrepanz (1,2%*). Bei der Fehlbildung des *strawberry-shaped head* (charakteristische Erdbeerform des Schädels), ergab sich die größte Abweichung zu den Daten in der Literatur. In der Studie von Shields et al. (1998) lag die Rate mit 34,2% am höchsten, gefolgt von einer Rate von 26,3%, 12%, 8,5% bzw. 8,2% in den Studien Yeo et al. (2003), Nyberg et al. (1993a), Tongsong et al. (2002b) sowie Ettema et al. (2010), wohingegen diese Auffälligkeit in der vorliegenden Studie lediglich in 1,8% der Fälle beschrieben wurde. In den Studien von Shields et al. (1998) sowie Ettema et al. (2010) konnte sogar in 42,9% bzw. 21,6% (Rate in der Autopsiekohorte 51,6%) der Feten mit Trisomie 18 eine abnorme Kopfform festgestellt werden, selbst in der Studie von Papp et al. (2007), die nur in 35,7% ZNS-Auffälligkeiten detektierten, lag die Rate an Feten mit auffälliger Kopfform bei 12,9% (4,2%*). In der Studie von Snijders et al. (1996a) sowie Ettema et al. (2010) lag die Rate der Feten mit Brachyzephalie bei 29,2% bzw. 9,9%, eine Mikrozephalie konnte in 0,7% bzw. 5,3% der Feten mit Trisomie 18 nachgewiesen werden. Eine HPE, die in der Literatur bei ca. 3% (0 – 8%) der Trisomie 18-Feten beschrieben wurde (Yeo et al. 2003; Tongsong et al. 2002b; Watson et al. 2008; Snijders et al. 1996a), fand sich, ähnlich wie in der

Ersttrimesterstudie von Syngelaki et al. (2017) (3,0%), in 2,7% zum Zeitpunkt der CVS, zum Zeitpunkt der AC konnte keine HPE detektiert werden.

Das Spektrum der Gesichtsauffälligkeiten bei Trisomie 18 umfasst LKG, Augenauffälligkeiten wie Zyklopie und Hypotelorismus, verkürzte Ohren, Mikrognathie sowie ein flaches Profil (Ettema et al. 2010; Chen und Chien 2007b; Yeo et al. 2003). In der hier vorliegenden Studienkohorte fanden sich in 10,8% bzw. 12,7% entsprechende Fehlbildungen, im Einklang mit der Literatur, die eine Rate von 14,3 – 37% im zweiten Trimenon ermittelten (Yang et al. 2005; Tongsong et al. 2002b; Papp et al. 2007). Die Auffälligkeiten des fetalen Nasenbeins (6,3% bzw. 5,5%) wurden bereits an anderer Stelle besprochen. Als häufigste Fehlbildung fanden sich LKG in 3,6% bzw. 4,8%. Eine ähnliche Rate von 5,0% konnte in der Ersttrimesterstudie von Wagner et al. (2016) detektiert werden, im zweiten Trimenon lagen die Raten zwischen 0,0 – 10% (Yeo et al. 2003; Snijders et al. 1996a; Bergé et al. 2001; Ettema et al. 2010) ebenfalls im Einklang mit der Literatur. In der Studie von Yeo et al. (2003), die in 52,6% der Feten mit Trisomie 18 Gesichtsauffälligkeiten detektierten, fand sich in 28,9% ein auffälliges Profil, in der Studie von Ettema et al. (2010) konnte sogar in 41,5% der Feten ein flaches Profil detektiert werden (1,8%*). Eine Mikrognathie, die in der Studie von Snijders et al. (1996a) in 53,3%, bei Yeo et al. (2003) in 21,0% sowie bei Ettema et al. (2010) in 20,5% (Rate in der Autopsie: 50,0%) der Feten detektiert wurde, fand sich in der vorliegenden Studie lediglich in 1,8%. Als weitere assoziierte Auffälligkeiten fanden sich in der Studie von Ettema et al. (2010) Augenauffälligkeiten in 4,1% (Rate in der Autopsie: 75,0%) sowie Auffälligkeiten der Ohren in 5,3% (Rate in der Autopsie 73,4%), in der Studie von Yeo et al. (2003) konnte in 18,4% ein Hypotelorismus (0,6%*) und in 96,3% eine verkürzte Ohrlänge (< 10. Perzentile) (0,0%*) detektiert werden.

Eine IUGR konnte in 6,3% bzw. in 30,9% zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC detektiert werden. In den Ersttrimesterstudien von Sherod et al. (1997) sowie Sepulveda et al. (2010) konnte in 21,4% bzw. 26,4% eine IUGR nachgewiesen werden, wohingegen im zweiten/dritten Trimenon die Raten zwischen 28,4 – 63,2% lagen (Yeo et al. 2003; Shields et al. 1998; Nyberg et al. 1993a; Watson et al. 2008; Dicke and Crane 1991). Die Erklärung für die Abweichung zu den Literaturdaten ergibt sich wiederum durch die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte, so konnte in der Studie von Nyberg et al. (1993a), ähnlich wie in der vorliegenden Studie, in 28% der Feten zwischen der 14. und 24. SSW eine IUGR beobachtet werden, wohingegen bei Feten > 24. SSW eine IUGR in 89% detektiert wurde. Auch in der Studie von Viora et al. (2007) lag die Rate bei Feten < 16. SSW bei 14,3% sowie bei 55,5% > 16. SSW. Die Zunahme mit höherem Gestationsalter konnte auch in der Studie von Dicke and Crane (1991) belegt werden, die eine hohe Rate im zweiten Trimenon detektierten (59%) sowie einen deutlichen Anstieg der IUGR-Feten im dritten Trimenon. Des Weiteren postulierte die Arbeit, dass eine IUGR mit zunehmendem Polyhydramnion, als charakteristische Kombination für die Trisomie 18 anzusehen sei. In der Studie von Nyberg et al. (1993a) konnte die Kombination aus IUGR + Polyhydramnion ebenfalls häufig detektiert werden (21,3%), in der Studie von Hill (1996) lagen die Raten einer IUGR sowie eines Polyhydramnions im zweiten Trimenon bei 28% bzw. 29%, im dritten Trimenon bei 87% bzw. 62%. Im Gegensatz dazu fand sich in der vorliegenden Studienkohorte nur in 7,9% ein Polyhydramnion, in der Studie von Shields et al. (1998) fand sich mit 11,4% ebenfalls eine niedrige Rate, in den Studien von Yeo et al. (2003) sowie Bronsteen et al. (2004a) lag der Anteil der Feten mit Polyhydramnion bei 18,4% bzw. 14%.

Zum Zeitpunkt der CVS fand sich als häufige Fehlbildung der Nieren bzw. des ableitenden Harnsystems eine Megazystis in 9,0% der Feten mit Trisomie 18. Eine ähnlich hohe Rate konnte in der Studie von Wagner et al. (2016) detektiert werden (7,5%), in der Studie von Sepulveda et al. (2010) sowie Syngelaki et al. (2017) lag die Rate der Trisomie 18-Feten mit Megazystis bei 4,0% bzw. 3,0%. Im zweiten Trimenon konnten in ca. 10% Fehlbildungen der Nieren bzw. des ableitenden Harnsystems detektiert werden (Shields et al. (1998) – 8,6%, Watson et al. (2008) – 9,2%, Yeo et al. (2003) – 10,5%, Nyberg et al. (1993a) – 14,9%). In der Studie von Barakat and Butler (1987) wurden Hufeisennieren, polyzystische, ektopische oder hypoplastische Nieren, Nierenagenesie, Hydronephrose, Hydroureter sowie Harnleiter-Duplizierung als häufige Fehlbildungen bei Trisomie 18 beschrieben. In der vorliegenden Studienkohorte fanden sich lediglich in 5,5% der Feten mit Trisomie 18 zum Zeitpunkt der AC entsprechende Auffälligkeiten, darunter in 2,4% eine Pyelektasie, hypoplastische Nieren in 1,2% sowie eine Megazystis, eine Hufeisenniere mit Hydroureteren sowie eine Zystenniere in jeweils 0,6%. Mit 6% ließ sich in der Studie von Bronsteen et al. (2004a) eine ähnliche Rate beobachten.

### 4.4.4 Trisomie 21

**Tabelle 28: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Trisomie 21-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Nyberg and Souter (2001) | Bromley et al. (2002) | Nyberg et al. (1990) | DeVore (2000b) | Vičić et al. (2017) | Agathokleous et al. (2013) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 470 | 186 | 164 | 94 | 80 | 107 | divers |
| Gestationsalter | 16,6 | 16,9 | 15 – 20 | < 14 (11)<br>14 – 24 (68)<br>> 24 (15) | 18<br>15 – 25 | 14 – 24 | 14 – 24 |
| Gesamtauffälligkeiten | 54,0% (254) | | 80,5%[1] (132) | 32,9% (31) | 91,3% (73) | | 69,1%[1] |
| **Sonographische Softmarker** | | | | | | | |
| Verdickte Nackenfalte | 27,4% (129) | 32,3% (60) | 47,0% (77) | 5,3% (5) | 28,8% (23) | | 26,0% |
| Auffälliges Nasenbein | 11,9% (56) | | | | | | 36,1% bzw. 59,8%[2] |
| Hyperechogener Darm | 2,3% (11) | 17,2% (32) | 13,0% (18) | 5,3% (5) | 21,3% (17) | 3,7% (4) | 16,7% |
| *white spot* | 8,7% (41) | 23,1% (43) | 34,2% (38) | | | 1,9% (2) | 24,4% |
| Plexuszysten | 1,9% (9) | | | | 3,8% (3) | 2,8% (3) | |

[1] Studie umfasst lediglich die Auswertung sonographischer Marker; [2] erster Wert für fehlendes Nasenbein, zweiter Wert für fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein.

**Tabelle 29: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon – Teil II.**

| | Eigene Daten | Nyberg and Souter (2001) | Bromley et al. (2002) | Nyberg et al. (1990) | DeVore (2000b) | Vičić et al. (2017) | Agathokleous et al. (2013) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | | |
| Hygroma colli | 5,3% (25) | | | 4,3% (4) | | 17,7% (19) | |
| Hydrops fetalis | 6,6% (31) | | 2,4% (4) | 2,1% (2) | | | |
| Pyelektasie | 5,1% (24) | 11,3% (21) | 21,3% (35) | | 11,3% (9) | 0,9% (1) | 13,9% |
| Verkürzter Humerus | 1,1% (5) | 18,3% (34) | 48,7% (73) | | | | 30,3% |
| Verkürzter Femur | 2,3% (11) | 26,3% (49) | 53,7% (88) | | | 0,9% (1) | 27,7% |
| ARSA | 0,2% (1) | | | | | | 30,7% |
| Ventrikulomegalie | 2,1% (10) | 4,3% (8) | 9,8% (16) | 3,2% (3) | | 4,7% (5) | 7,5% |
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | | |
| **Herzfehler** | 25,3% (119) | | 17,7% (29) | 5,3% (5) | 42,5% (34) | 2,8% (3) | |
| - VSD | 2,3% (11) | | | | 33,8% (27) | | |
| - AV-Kanal | 9,1% (43) | | | | 8,8% (7) | | |
| **Duodenalatresie** | 1,9% (9) | | | 4,3% (4) | | 1,9% (2) | |
| **Omphalozele** | 0,0% (0) | | | 2,1% (2) | | 0,9% (1) | |

Im Allgemeinen werden als sonographische Softmarker der Trisomie 21 im ersten Trimenon die erhöhte NT, die Trikuspidalinsuffizienz, ein fehlendes/hypoplastisches Nasenbein sowie ein auffälliger Fluss im Ductus venosus beschrieben, im zweiten Trimenon eine verdickte Nackenfalte, ein hyperechogener Darm, der EIF (*white spot*), eine Verkürzung des Femurs bzw. des Humerus sowie eine Pyelektasie. Die Ventrikulomegalie wird in einigen Studien als Softmarker in anderen Studien als Hauptauffälligkeit/strukturelle Fehlbildung gerechnet, ähnlich wie das zystische Nackenhygrom sowie der Hydrops fetalis. Zu den strukturellen Fehlbildungen zählen die Herzfehler (u. a. AV-Kanal, VSD, Fallot'sche Tetralogie), Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes (Duodenalatresie) sowie Hernien (Omphalozele) (Nyberg and Souter 2001; Dagklis et al. 2008). Die Raten der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten in der Literatur sowie in der vorliegenden Studie sind in Tabelle 28 und Tabelle 29 (zweites/drittes Trimenon) aufgeführt.

Auch bei der Trisomie 21 ergibt sich bei den sonographischen Daten eine große Variabilität abhängig vom entsprechenden Studiendesign (retrospektiv, prospektiv), vom Untersuchungsfokus/-umfang, von der Untersuchungseinrichtung (Fachklinik vs. Routineuntersuchung beim niedergelassenen Frauenarzt) sowie von der jeweiligen Zuordnung der Marker.

In der Studie von Nyberg and Souter (2001) wurde in mehr als 50% der Trisomie 21-Feten im zweiten Trimenon ein sonographischer Softmarker detektiert, des Weiteren ergab der Vergleich mit anderen Studien eine Rate zwischen 59 – 82% (je nach Umfang der untersuchten Softmarker). In der Übersichtsarbeit von Agathokleous et al. (2013) lag die Rate bei 69,1%, in der Studie von Souter et al.

(2002) bei 72,7% sowie in der Studie von Bromley et al. (2002) bei 80,5%. Wie bereits erwähnt, ist nicht ersichtlich ob in der vorliegenden Studie bei allen Feten die entsprechenden sonographischen Softmarker beurteilt wurden. Die im Vergleich zur Literatur niedrigere Rate von 42,8% ist somit deutlich zu niedrig einzuschätzen. Die Rate an strukturellen Fehlbildungen im zweiten Trimenon wird in der Literatur im Einklang mit der vorliegenden Studie zumeist zwischen 20 – 25% angegeben (20,2%* (Herzfehler (exkl. *white spot*, Trikuspidalinsuffizienz), ZNS-Fehlbildungen (exkl. Ventrikulomegalie, Plexuszysten), Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes, Extremitätenfehlbildungen). In der Studie von Nyberg and Souter (2001) konnte in 16,7% eine strukturelle Fehlbildung detektiert werden, in der Studie von Nyberg et al. (1990) in 19,1% (inkl. Hygroma colli + Hydrops), in der Studie von Souter et al. (2002) in 19,4% (inkl. Hgroma colli + Hydrops fetalis) sowie in der Studie von Vičić et al. (2017) in 25,9% (inkl. Hygroma colli, Ventrikulomegalie), in der Studie von Bromley et al. (2002) lag die Rate mit 26,8% (inkl. Ventrikulomegalie + Hydrops fetalis) am höchsten. Der Anteil der sonographisch auffälligen Feten mit Trisomie 21 lag in der hier vorliegenden Studie bei 93,5% bzw. 54,0% (Softmarker + strukturelle Fehlbildungen), wobei zu berücksichtigen ist, dass die Rate zum Zeitpunkt der CVS aufgrund der Tatsache, dass die Untersuchungen vorwiegend aufgrund von Ultraschallauffälligkeiten in der SS durchgeführt wurden und die sonographisch unauffälligen Feten häufig erst im Rahmen der Altersindikation in der AC detektiert wurden, als zu hoch einzuschätzen ist. In den Studien von Nyberg and Souter (2001) sowie von DeVore (2000b) lag die Rate im zweiten Trimenon mit 69% bzw. 91% deutlich höher als in der vorliegenden Studie. Lediglich in der Studie von Nyberg et al. (1990) fand sich mit 32,9% bzw. mit 43,6% (Nachuntersuchung) ein niedrigerer Anteil an sonographischen Auffälligkeiten.

Im Einklang mit der vorliegenden Studie konnte in der Studie von Nyberg and Souter (2001) in 22,6% ein isolierter sonographischer Marker detektiert werden (14,0% Marker, 25,3% isolierte Auffälligkeit*), in knapp 1/3 der Fälle fanden sich zwei oder mehr Auffälligkeiten (2 – 5: 28,1%; 2: 15,7%, 3: 8,7%, 4: 3,6%, 5: 0,6%*). Auch in der Studie von DeVore (2000b) fand sich mit 25% eine übereinstimmende Rate an isolierten Auffälligkeiten. Eine Aufgliederung der isolierten sonographischen Marker ließ sich aus der Studie von Bromley et al. (2002) entnehmen, dabei fanden sich ähnlich niedrige Werte wie in der vorliegende Studie (verkürzter Femur 4,3% (0,0%*), verkürzter Humerus 2,0% (0,0%*), EIF 5,4% (1,5%*), Pyelektasie 3,1% (0,2%*), hyperechogener Darm 0,0% (0,2%*)), lediglich die Daten für die verdickte Nackenfalte waren aufgrund des Cut-Offs von ≥ 6 mm nicht vergleichbar (3,7% (11,7%*)).

Der häufigste bei der Trisomie 21 detektierente sonographische Softmarker im ersten Trimenon war die erhöhte NT. Mit 75,0% lag die Rate in der vorliegenden Studie im Einklang mit den Literaturdaten (ca. 70 – 90%). In den Studien von Bindra et al. (2002) sowie Nicolaides (2004) lagen in 74,4% bzw. 71,2% der Trisomie 21-Feten die NT-Werte über der 95. Perzentile, des Weiteren ergab die zusammenfassende Beurteilung von weiteren 14 bzw. 11 Studien (728 bzw. 709 Feten mit Trisomie 21) eine Rate von 77% bzw. 84,9%, in der Studie von Cicero et al. (2004) (333 Trisomie 21-Feten) konnte sogar in 88,6% eine erhöhte NT nachgewiesen werden. Bei bereits mehrfach erwähnt ergab sich in der Studie von Kagan et al. (2006) die Erkenntnis, dass die NT-Werte bei der Trisomie 21 zumeist nicht mehr wie 4,5 mm betragen. In der Studie von Kagan et al. (2008b) lag die durchschnittliche NT bei 3,4 mm, in der vorliegenden Studie wurde ein Wert von 4,7 mm berechnet, wobei wie bereits erwähnt zu berücksichtigen ist, dass die NT-Wert nicht bei allen Datensätzen angegeben waren und

davon auszugehen ist, dass hauptsächlich die auffälligen Befunde übermittelt wurden und der Wert somit deutlich niedriger einzuschätzen ist.

Das fehlende bzw. hypoplastische fetale Nasenbein konnte in der vorliegenden Studie in 18,5% nachgewiesen werden (Kagan et al. (2009a) – 59,8%, Nicolaides (2011) – 60%, Cicero et al. (2003) – 66,9%, Cicero et al. (2004) – 68,8%), eine fetale Tachykardie in 0,4% (Liao et al. (2000) – 9,7%, Kagan et al. (2008b) – 13,7%), einen abnormen Fluss im Ductus venosus in 1,3% (Nicolaides (2011) – 66%, Maiz et al. 2009 – 66,4% bzw. 70,8%) sowie eine Trikuspidalregurgitation in 13,4% (Nicolaides (2011) – 55%, Kagan et al. (2009b) – 55,7%, Huggon et al. (2003) – 59,4%, Faiola et al. (2005) – 65,1%, Falcon et al. (2006) – 67,5%). Somit liegen die klassischen Softmarker im ersten Trimenon ebenso wie bei der Monosomie X, der Trisomie 13 sowie der Trisomie 18 deutlich unter den Daten der spezifischen Ultraschallstudien.

Im zweiten Trimenon gibt es wie bereits im Abschnitt Trisomie 21 – pränatale Diagnostik beschrieben eine Reihe sonographischer Softmarker, deren Auftreten mit einer gewissen Risikoerhöhung (LR) für die Trisomie 21 im Zusammenhang stehen. Die höchste LR ergibt sich beim Vorliegen einer verdickten Nackenfalte, der entsprechende Grenzwert liegt in den meisten Studien entweder bei > 5 mm oder > 6 mm. In der Übersichtsarbeit von Agathokleous et al. (2013) sowie in der Studie von DeVore (2000b) lag die Rate der Trisomie 21-Feten mit verdickter Nackenfalte und einem Grenzwert von 6 mm bei 26,0% bzw. 28,8%, im Einklang mit den 27,4% in der vorliegenden Studie. In den Studien von Bromley et al. (2002) sowie Nyberg and Souter (2001) lag die Rate mit 47,0% bzw. 32,3% etwas höher (Cut-Off von jeweils 5 mm), nur in der Studie von Nyberg et al. (1990) konnte eine niedrigere Rate mit 5,3% eruiert werden (≥ 6 mm).

Bei den anderen Markern ergaben sich wiederum niedrigere Raten im Vergleich zur Literatur. Das fehlende Nasenbein wurde in der Übersichtsarbeit von Agathokleous et al. (2013) im Durchschnitt in 36,1% (9,1 – 47,6%) der Trisomie 21-Feten detektiert, ein hypo- oder aplastisches Nasenbein fand sich in 59,8% (30,0 – 100%) der untersuchten Feten (11,9%*), eine aberrante rechte Arterie subclavia in 30,7% (28,6 – 37,5%) (0,2%*), ein hyperechogener Darm in 16,7% (0,0 – 21,3%) (2,3%*), ein verkürzter Humerus in 30,3% (11,5 – 64,4%) (1,1%*), ein verkürzter Femur in 27,7% (8,3 – 63,0%) (2,3%*), ein *white spot* in 24,4% (4,2 – 37,0%) (8,7%*) sowie eine Pyelektasie in 10,6% (0,0 – 28,6%) (5,1%*). Bei den Plexuszysten die selten bei Feten mit Trisomie 21 detektiert wurden (Souter et al. (2002) – 2,8%, DeVore (2000b) – 3,8%, Vičić et al. (2017) – 2,8%) (1,9%*) ergab sich ähnlich wie bei der Trisomie 18 keine Risikoerhöhung beim isolierten Vorliegen. Nach Detektion sollte allerdings eine entsprechende weiterführende sonographische Abklärung auf weitere Softmarker bzw. strukturelle Fehlbildungen erfolgen.

Im Vergleich zur Arbeit von Agathokleous et al. (2013), die in 7,5% der Feten mit Trisomie 21 eine Ventrikulomegalie beschrieben (5,6 – 28,6%) (2,4%*), fanden sich in den Studien von Nyberg and Souter (2001), Nyberg et al. (1990) sowie Vičić et al. (2017) mit 4,3%, 3,2% sowie 4,7% ähnlich niedrige Raten wie in der vorliegenden Studie.

Bei der Detektion einer erhöhten NT/Nackenhygroms im ersten Trimenon fand sich am häufigsten eine Trisomie 21, während beim Vorliegen im zweiten Trimenon die Monosomie X dominierte (Nicolaides et al. 1993b). Die Rate von 5,3%, die in der vorliegenden Studie im zweiten Trimenon detektiert wurde, liegt im Einklang mit der Studie von Nyberg et al. (1990) (4,3%) sowie Souter et al. (2002) (6,8%), in der Studie von Vičić et al. (2017) lag der Anteil mit 17,7% höher, in der Studie von

Snijders et al. (1996a) mit 1% niedriger. Ein Hydrops fetalis fand sich in 27,6% bzw. 6,6% der Trisomie 21-Feten. Die Rate im zweiten Trimenon lag somit etwas höher als die ermittelten 2,4% bzw. 2,1% in den Studien von Bromley et al. (2002) sowie Nyberg et al. (1990).

Der Vergleich der Gesamtanzahl an detektierten Herzfehlern (34,9% bzw. 25,3%) mit der Literatur ist nicht einfach, da in diese Werte auch die kardiologischen Softmarker integriert wurden. Ohne die *white spot*s und die Trikuspidalinsuffizienz lag die Rate in der vorliegenden Studie bei 21,1% bzw. 17,4%. Auch in den Zweittrimesterstudien, die sowohl die strukturellen Fehlbildungen als auch die sonographischen Softmarker bei Feten mit Trisomie 21 beurteilten, variierten die Raten stark, der niedrigste Anteil konnte mit 2,8% in der Studie von Vičić et al. (2017) beobachtet werden, gefolgt von der Studie von Nyberg et al. (1990) mit 5,3%, der Studie von Souter et al. (2002) mit 12,5%, der Studie von Bromley et al. (2002) mit 17,7% bis hin zu 42,5% in der Studie von DeVore (2000b). In der spezifischen Studie von Mogra et al. (2011), die retrospektiv die Daten von 487 Trisomie 21-Feten auswerteten, bei denen zumeist aufgrund sonographischer Auffälligkeiten (75,6% erhöhte NT, 15,4% Verdacht auf Herzfehler, 5,7% extrakardiale Auffälligkeiten, 0,8% fehlendes Nasenbein) eine echokardiographische Abklärung durch einen Facharzt durchgeführt wurde (in 98,8% vor Karyotypisierung), lag die Rate an Herzfehlern bei 33,7% (74,7% der Untersuchungen < 14. SSW). Darunter fand sich, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, mit 23,6% am häufigsten ein AV-Kanal (12,9% bzw. 9,1%*), gefolgt von einer Fallot'schen Tetralogie in 5,5% (0,4% bzw. 1,1%*), einer ARSA in 3,1% (0,4% bzw. 0,2%*), einem VSD in 1,4% (1,3% bzw. 2,3%*) sowie weiteren selteneren Fehlbildungen (u. a. Aortenisthmusstenose, Dysplasie der Trikuspidalklappe, Ebstein-Anomalie). Im Gegensatz dazu fand sich in der Studie von DeVore (2000b), die wie bereits erwähnt eine deutlich höhere Rate an Herzfehlern detektierten (43,5%; Durchschnitt: 18. SSW), als häufigste strukturelle Herzfehlbildung in 33,8% ein VSD und nur in 8,8% ein AV-Kanal. In der Studie von Paladini et al. (2000b) ließ sich bei den 41 Feten mit bekannter Trisomie 21 in 56,1% ein Herzfehler mittels Echokardiographie nachgeweisen (Durchschnitt: 21,2. SSW), in 26,8% ein VSD sowie in 24,4% ein AV-Kanal. Im Vergleich zur vorliegenden Studie als auch zur Studie von Mogra et al. (2011) erklärt sich die deutlich höhere Rate an Herzfehlern sowie an Feten mit VSD aufgrund der höheren SSW bei Diagnostik (kleine Septumdefekte wie VSD und ASD sind im ersten bzw. frühen zweiten Trimenon selten darstellbar). Die höhere Detektionsrate mit steigendem Gestationsalter konnte auch in der Studie von Nyberg et al. (1990) belegt werden, die mittels Routinediagnostik keine Herzfehler bei den 11 Trisomie 21-Feten die vor der 14. SSW untersucht wurden fanden sowie in 4,4% bei den Feten zwischen der 14 – 24. SSW (68 Feten) und in 13,3% nach der 24. SSW (15 Feten). Insgesamt konnte mittels Nachuntersuchung (klinische und/oder pathologische Abklärung) beobachtet werden, das 14 Herzfehler (4x ASD, 6x AV-Kanal, 2x hypoplastisches Linksherz, 1x Fallot'sche Tetralogie, 1x VSD) entsprechend 22,2% übersehen wurden. In der Studie von Nyberg and Souter (2001), die in weniger als 10% strukturelle Herzfehler detektierten (Durchschnitt: 16,9. SSW), wurde ebenfalls berichtet, dass sich eine niedrige Detektionsrate vor der 20. SSW ergebe und sich bereits einige Wochen später der Großteil der vorliegenden Herzfehlbildungen bei den Trisomie 21-Feten sonographisch darstellen ließen. In der Studie von Paladini et al. (2000b) wurde im Umkehrschluss des Weiteren bei vorbekanntem Herzfehler eine Karyotypisierung durchgeführt, die ergab, dass sich in 43% der Feten mit AV-Kanal (21 Fälle) und in 0,0% der Feten mit VSD (39 Fälle) eine Trisomie 21 fand, womit der AVSD als charakteristische Herzfehlbildung bei Trisomie 21 eingestuft wurde.

Bei den Extremitätenfehlbildungen die in 2,6% bzw. 5,1% in der vorliegenden Studie detektiert wurden, fand sich neben den verkürzten Extremitäten (verkürzter Femur/Humerus) auch Auffälligkeiten der Hände und der Füße. Als weitere charakteristische Auffälligkeiten wurden eine Hypoplasie der Mittelphalangen mit Klinodaktylie des kleinen Fingers, eine Vierfingerfurche, sowie eine Sandalenlücke beschrieben (Chou et al. 2009). In der Studie von Nyberg and Souter (2001) wurde belegt, dass diese Auffälligkeiten pränatal schwer zu diagnostizieren sind und somit selten im Rahmen einer Routinediagnostik untersucht werden. In der Studie von Vintzileos et al. (1997) die bei den Feten mit Trisomie 21 explizit auf eine Hypoplasie der Mittelphalangen des kleinen Fingers hin untersuchten, fand sich eine Rate von 18%, wobei zu berücksichtigen ist, dass wie in der Studie von Zalel et al. (2007) beschrieben, sich die knöchernen Strukturen der Mittelphalangen erst ab der 17. SSW mit hoher Genauigkeit darstellen lassen und somit die niedrige Rate von 0,6% in der vorliegenden Studie zu erklären ist. Des Weiteren fand sich in 0,6% ein Klumpfuß, übereinstimmend mit den Daten von Bromley et al. (2002) (0,6%) und DeVore (2000b) (1,3%).

In der vorliegenden Studie fanden sich zum Zeitpunkt der AC in 0,0% Hernien sowie in 1,9% eine Duodenalatresie, im Einklang mit den entsprechenden Literaturdaten (Nyberg et al. (1990) – 2,1% bzw. 4,3%, Vičić et al. (2017) – 0,9% bzw. 1,9%).

### 4.4.5 Triploidie

**Tabelle 30: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im ersten Trimenon – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Triploidie-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Engelbrechtsen et al. (2013) | Jauniaux et al. (1997) | Spencer et al. (2000) | Wagner et al. (2016) | Syngelaki et al. (2017) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 23 | 30 | 18 | 25 | 13 | 35 |
| Gestationsalter | 13,6 | 12 – 14 | 10 – 14 | 10 – 14 | 11 – 13 | 12 – 14 |
| Gesamtauffälligkeiten | 100% | | 44,4% (8/18)[1] | | 84,6%[1] (11/13) | |
| **Sonographische Softmarker** | | | | | | |
| Erhöhte NT | 21,7% (5/23) | | 66,7% (12/18) | | 23,1% (3/13) | 17,1%[2] (6/35) |
| Auffälliges Nasenbein | 4,3% (1/23) | 55,6% (10/18) | | | 38,5% (5/13) | |
| Bradykardie | 0,0% (0/23) | | 30,8% (4/13) | | | |
| Trikuspidalinsuffizienz | 4,3% (1/23) | | | | 61,5% (8/13) | |
| Auffälliges Flussprofil im Ductus venosus | 0,0% (0/23) | | | | 61,5% (8/13) | |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | |
| IUGR | 47,8% (11/23) | 95,8% (23/24) | 62,5% (10/16) | | | |

[1] nur strukturelle Fehlbildungen wurden in die Berechnung einbezogen, [2] Grenzwert für NT in dieser Studie bei ≥ 3,5 mm, restliche Studien > 95. Perzentile.

**Tabelle 31: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im ersten Trimenon – Teil II.**

| | Eigene Daten | Engelbrechtsen et al. (2013) | Jauniaux et al. (1997) | Spencer et al. (2000) | Wagner et al. (2016) | Syngelaki et al. (2017) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildung** | 30,4% (7/23) | | | | 61,5% (8/13) | |
| - HPE | 8,7% (2/23) | | 22,2% (4/18) | | | 14,3% (5/35) |
| - Auffällige Fossa posterior | 13,0% (3/23) | | 5,6% (1/18) | | | |
| **Herzfehler** | 26,1% (6/23) | | | | 46,2% (6/13) | |
| **Omphalozele** | 4,3% (1/23) | | 16,7% (3/18) | | 7,7% (1/13) | 14,3% (5/35) |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 13,0% (3/23) | | | | 30,8% (4/13) | |
| **Partialmole** | 8,7% (2/23) | | 33,3% (6/18) | 60,0% (15/25) | | |

**Tabelle 32: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil I.** Aufgeführt ist der relative Anteil der jeweils detektierten Ultraschallauffälligkeit in Bezug auf die Gesamtanzahl an Triploidie-Fällen in der jeweiligen Studie.

| | Eigene Daten | Jauniaux et al. (1996) | Massalska et al. (2017) | Mittal et al. (1998) | Toufaily et al. (2016) | Lugthart et al. (2020) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anzahl untersuchter Feten | 42 | 70 | 67 | 20 | 54 | 120 |
| Gestationsalter | 16,6 | 20,4<br>13 – 29 | 18,4<br>11 – 30 | 20,4<br>14 – 25 | > 20 | < 14 (59)<br>14 – 18 (27)<br>18 – 24 (32)<br>> 24 (2) |
| Gesamtauffälligkeiten | 100% | 92,9%[1] (65/70) | 61,2%[1] (41) | | 49,0% (26/53) | 84,1% (101/120) |
| **Sonographische Softmarker** | | | | | | |
| Verdickte Nackenfalte | 0,0% (0/42) | | 10,4% (7/67) | 5,0% (1/20) | | 14,2% (17/120) |
| Hyperechogener Darm | 0,0% (0/42) | | 11,9% (8/67) | | | 10,0% (12/120) |
| *white spot* | 9,5% (4/42) | | 1,5% (1/67) | | 3,7% (2/54) | 2,5% (3/120) |
| **Weitere sonographische Marker** | | | | | | |
| IUGR | 78,6% (33/42) | 100% (70/70) | 85,1% (57/67) | 55,0% (11/20) | 31,5% (17/54) | 82,1% (83/101) |
| - asymmetrisch | | 71,4%[2] (50/70) | 70,2% (47/67) | 25,0% (5/20) | | 83,1% (59/71) |
| Oligohydramnion | 19,0% (8/42) | | 50,7% (34/67) | 60,0% (12/20) | 18,5% (10/54) | 27,5% (33/120) |
| SUA | 11,9% (5/42) | | 10,4% (7/67) | | 11,1% (6/54) | 15,8% (19/120) |
| Plazentaauffälligkeiten | 7,1% (3/42) | | 19,4% (13/67) | 55,0% (11/20) | 24,1% (13/54) | 32,5% (39/120) |
| - Partialmole | 4,8% (2/42) | | 10,4% (7/67) | 20,0% (4/20) | | 18,3% (22/120) |
| - Plazentamegalie | 0,0% (0/42) | | 3,0% (2/67) | 35,0% (7/20) | | |
| - kleine Plazenta | 2,4% (1/42) | | 6,0% (4/67) | | | 11,7% (14/120) |

[1] Studie umfasst lediglich die Auswertung struktureller Fehlbildungen, [2] IUGR in Kombination mit unauffälliger Plazenta.

**Tabelle 33: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil II.**

| | Eigene Daten | Jauniaux et al. (1996) | Massalska et al. (2017) | Mittal et al. (1998) | Toufaily et al. (2016) | Lugthart et al. (2020) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **ZNS-Fehlbildungen** | 47,6% (20/42) | 51,4% (36/70) | 32,8% (22/67) | 45,0% (9/20) | 38,9% (21/54) | 41,7% (50/120) |
| - Ventrikulomegalie | 26,2% (11/42) | 34,3% (24/70) | 17,9% (12/67) | 25,0% (5/20) | 18,5% (10/54) | 15,8% (19/120) |
| - Auffälligkeiten des Kleinhirns | 14,3% (6/42) | 7,1% (5/70) | 16,4% (11/67) | | 1,8% (1/54) | 5,8% (7/120) |
| - HPE | 0,0% (0/42) | 2,9% (2/70) | 3,0% (2/67) | | 5,5% (3/54) | 10,0% (12/120) |
| - Neuralrohrdefekte | 2,4% (1/42) | 7,1% (5/70) | | 20,0% (4/20) | 9,3% (5/54) | 5,8% (7/120) |
| - weitere Auffälligkeiten der Fossa posterior | 7,1% (3/42) | | | | 11,1% (6/54) | 7,5% (9/120) |
| **Herzfehler** | 40,5% (17/42) | 31,4% (22/70) | 31,3% (21/67) | 5,0% (1/20) | 13,0% (7/4) | 29,2% (35/120) |
| - VSD | 7,1% (3/42) | | 3,0% (2/67) | | 9,3% (5/54) | 6,7% (8/120) |
| - AV-Kanal | 2,4% (1/42) | | 7,5% (5/67) | | | 4,2% (5/120) |
| - Fallot'sche Tetralogie | 4,8% (2/42) | | 1,5% (1/67) | | 1,8% (1/54) | |
| - Kardiomegalie | 2,4% (1/42) | | 4,5% (3/67) | | | 5,8% (7/120) |
| **Auffälligkeiten des Thorax/Lunge** | 4,8% (2/42) | | 3,0% (2/67) | 20,0% (4/20) | | 18,3% (22/120) |
| **Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege** | 7,1% (3/42) | 11,4% (8/70) | 10,4% (7/67) | 15,0% (3/20) | 13,0% (7/54) | 12,5% (15/120) |
| - Nierenagenesie | 2,4% (1/42) | | 6,0% (4/67) | | 5,5% (3/54) | 0,8% (1/120) |
| - multizystische Nieren | - | | 3,0% (2/67) | 10,0% (2/20) | 3,7% (2/54) | 0,8% (1/120) |
| - Pyelektasie | 4,8% (2/42) | | 1,5% (1/67) | 5,0% (1/20) | 3,7% (2/54) | 3,3% (4/120) |
| **Hernien** | 0,0% (0/42) | | 4,5% (3/67) | | | 7,5% (9/120) |
| - Omphalozele | 0,0% (0/42) | 5,7% (4/70) | 3,0% (2/67) | | | 5,8% (7/120) |
| - Zwerchfellhernie | 0,0% (0/42) | 1,4% (1/70) | 1,5% (1/67) | | | 0,8% (1/120) |
| **Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes** | 2,4% (1/42) | | 7,5% (5/67) | | | 23,3% (28/120) |
| - Duodenalatresie | 0,0% (0/42) | | 3,0% (2/67) | | | 0,8% (1/120) |
| - Ösophagusatresie | 2,4% (1/42) | 7,1% (5/70) | | | | 9,2% (11/120) |
| **Fehlbildungen der Extremitäten** | 31,0% (13/42) | | 7,5% (5/67) | | | 40,0% (48/120) |
| - Handauffälligkeiten | 23,8% (10/42) | 48,6% (34/70) | 3,0% (2/67) | | | 18,3% (22/120) |
| - Klumpfuß | 0,0% (0/42) | 7,1% (5/70) | 4,5% (3/67) | 5,0% (1/20) | - | 10,8% (13/120) |

**Tabelle 34: Überblick über sonographische Auffälligkeiten der Triploidie im zweiten und dritten Trimenon – Teil III.**

| | Eigene Daten | Jauniaux et al. (1996) | Massalska et al. (2017) | Mittal et al. (1998) | Toufaily et al. (2016) | Lugthart et al. (2020) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Strukturelle Fehlbildungen** | | | | | | |
| **Gesichtsauffälligkeiten** | 7,1% (3/42) | | 6,0% (4/67) | | | 13,3% (16/120) |
| - Mikrognathie | 0,0% (0/42) | 24,3% (17/70) | 3,0% (2/67) | | | 4,2% (5/120) |
| - LKG | 0,0% (0/42) | 1,4% (1/70) | 1,5% (1/67) | | | 3,5% (3/120) |
| **Plazentaauffälligkeiten** | 7,1% (3/42) | | 19,4% (13/67) | 55,0% (11/20) | 24,1% (13/54) | 32,5% (39/120) |
| - Partialmole | 4,8% (2/42) | | 10,4% (7/67) | 20,0% (4/20) | | 18,3% (22/120) |
| - Plazentamegalie | 0,0% (0/42) | | 3,0% (2/67) | 35,0% (7/20) | | |
| - kleine Plazenta | 2,4% (1/42) | | 6,0% (4/67) | | | 11,7% (14/120) |

Die Triploidie unterscheidet sich wie bereits erwähnt abhängig von der elterlichen Herkunft des zusätzlichen Chromosomensatzes in den sonographischen Charakteristika und wird nach McFadden and Kalousek (1991) in einen Typ I (diandrisch/väterliche Herkunft) sowie einen Typ II (digynisch/ mütterliche Herkunft) unterteilt. Im ersten Trimenon stellt sich ein Fetus mit diandrischer Triploidie im Ultraschall zumeist mit keiner bis milder symmetrischer IUGR (± Mikrozephalie) sowie einer erhöhten NT dar, die Plazenta ist klassischerweise vergrößert mit partiellen hydatiformen moligen Veränderungen (Partialmole). Bei der digynischen Form zeigt sich eine ausgeprägte asymmetrische IUGR mit relativer Makrozephalie, unauffälliger Nackenfalte, sowie unauffälliger bzw. kleiner Plazenta. Unabhängig vom Typ zeigen Feten mit Triploidie im zweiten Trimenon häufig ein Oligohydramnion sowie des Weiteren eine Reihe von strukturellen Fehlbildungen allerdings ohne pathognomonisches bzw. charakteristisches Muster. Am häufigsten finden sich ZNS-Fehlbildungen (u. a. HPE, Agenesie des Corpus callosum, Ventrikulomegalie, Enzephalozelen, Neuralrohrdefekte, Anomalien des Dandy-Walker-Spektrums, Zysten der Fossa posterior), Herzfehler (VSD, ASD, Pulmonalstenose), Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (Pyelektasie, Nierenagenesie, dysplastisch-zystische Nieren) sowie Extremitätenfehlbildungen (Klumpfuß, Syndaktylie des dritten und vierten Fingers, Beugekontrakturen, flektierte Großzehe (*hitchhicker's toe*)), seltener Gesichtsauffälligkeiten (faziale Asymmetrie, LKG, Mikrognathie, Mikrophthalmie, Hypertelorismus, Exophthalmie, tief sitzende Ohren, singuläre Nasenlöcher), Lungenfehlbildungen (Hypoplasie der Lungen, abnorme Lobulierung), Auffälligkeiten der Genitalien (u. a. Mikropenis, Hypospadie, intersexuelles äußeres Genitale), des Gastrointestinaltraktes (kollabierter Magen, Duodenalstenose, Malrotation des Darms), Hernien (Omphalozele, Gastroschisis, Zwerchfellhernie) sowie SUA (Engelbrechtsen et al. 2013; Witters et al. 2011; Massalska et al. 2017; Spencer et al. 2000; Chen et al. 2007). Die Raten der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten in der Literatur sowie in der vorliegenden Studie sind in Tabelle 30 und Tabelle 31 (erstes Trimenon) und in Tabelle 32, Tabelle 33 und Tabelle 34 (zweites/drittes Trimenon) aufgeführt.

In der vorliegenden Studie ließ sich bei allen Feten eine sonographische Auffälligkeit detektieren. In 34,8% bzw. 23,8% der Feten zeigte sich eine einzelne sonographische Besonderheit, in 65,2% bzw. 76,2% zwei oder mehr Ultraschallauffälligkeiten, am häufigsten eine Kombination einer IUGR, ZNS-Fehlbildungen, Herzfehlern, Extremitätenfehlbildungen und anderen variablen Fehlbildungen. In der

Studie von Wagner et al. (2016) ließ sich übereinstimmend mit den vorliegenden Daten in 53,8% multiple strukturelle Fehlbildungen detektieren, in der Studie von Massalska et al. (2017) lag die Rate bei 35,8%. Die Detektionsrate struktureller Fehlbildungen variierte in den Studien zwischen 44,4 – 84,6% im ersten Trimenon (Jauniaux et al. 1997; Wagner et al. 2016) und 49,0 – 92,9% im zweiten bzw. dritten Trimenon (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020). In der Studie von Wellesley et al. (2012), die die Daten von insgesamt 296 Feten mit Triploidie auswerteten, lag die Detektionsrate vor der 14. SSW bei 18%, zwischen der 14 und 21. SSW bei 53% sowie bei lediglich 7% nach der 22. SSW.

Bei bereits erwähnt handelt es sich bei den zu vergleichenden Ersttrimesterstudien zumeist um prospektive Ultraschallstudien, die explizit die entsprechenden sonographischen Softmarker abklärten und somit selbsterklärend höhere Raten als in der vorliegenden Studie ermittelten. In den meisten Ersttrimesterstudien erfolgte keine Typisierung der Triploidiefälle, sodass sich für die erhöhte NT eine Mischkalkulation abhängig vom jeweiligen Verhältnis der diandrischen sowie digynischen Triploidie ergibt. In den Studien von Wagner et al. (2016) sowie Lugthart et al. (2020) fanden sich ähnlich wie in der vorliegenden Studie in 23,1% bzw. 28,8% eine erhöhte NT (21,7%*), im Gegensatz zu den Studien von Nicolaides (2004), Jauniaux et al. (1997) und Snijders et al. (1996b) die eine Rate von 59,4% sowie jeweils von 66,7% ermittelten. Der Anteil der Triploidie-Feten mit fehlendem/hypoplastischen Nasenbein lag in der Studie von Cicero et al. (2003) bei 0,0%, in der Studie von Wagner et al. (2016) bei 38,5%, in der Studie von Kagan et al. (2015) bei 50,0% sowie in der Studie von Engelbrechtsen et al. (2013) bei 55,6% (4,3%*). Des Weiteren wurde in der Studie von Wagner et al. (2016) neben der fetalen NT und des Nasenbeins auch weitere sonographische Softmarker ausgewertet, eine Trikuspidalinsuffizienz fand sich in 61,5% (4,3%*) sowie ein auffälliges Flussprofil im Ductus venosus in 61,5% (0,0%*). In den Studien von Jauniaux et al. (1997) sowie Liao et al. (2000) konnte des Weiteren bei 30,8% bzw. 30,0% der Feten mit Triploidie eine Bradykardie diagnostiziert werden (0,0%*).

Die Softmarker im zweiten Trimenon, die bei der Trisomie 21 einen wichtigen Risikofaktor darstellen, rücken bei der Triploidie aufgrund der hohen Rate an strukturellen Fehlbildungen deutlich in den Schatten. Im Einklang mit der vorliegenden Studie die in 0,0% eine verdickte Nackenfalte detektierte, fand sich mit 5,0% in der Studie von Mittal et al. (1998) ebenfalls eine niedrige Rate, in den Studien von Massalska et al. (2017) und Lugthart et al. (2020) die auch Feten vor der 14. SSW auswerteten ergab sich jeweils ein Gesamtwert von 10,4% bzw. 14,2% für eine erhöhte NT/verdickte Nackenfalte. Eine deutlich niedrigere Rate fand sich beim hyperechogenen Darm (0,0%*) der in der Literatur in ca. 10% bei Feten mit Triploidie beschrieben wurde (Lugthart et al. 2020; Massalska et al. 2017), eine höhere Rate beim *white spot* (9,5%*), der in ca. 1,5 – 3,7% zu beobachten war (Massalska et al. 2017; Lugthart et al. 2020; Toufaily et al. 2016).

Die IUGR als häufigster sonographischer Marker bei der Triploidie zeigte sich in der vorliegenden Studie in 47,8% bzw. 87,6%. Eine ähnliche Rate konnte auch in den entsprechenden Studien detektiert werden, im ersten Trimenon fand sich in den Studien von Engelbrechtsen et al. (2013) und Jauniaux et al. (1997) ein Anteil von 95,8% bzw. 62,5%, im zweiten Trimenon lagen die Raten in den Studien im Durschnitt bei etwa 76,3% (31,5 – 100%) (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Mittal et al. 1998; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020). Die Rate der asymmetrischen IUGR, ist wie bereits erwähnt abhängig von der jeweiligen Verteilung der Subgruppen (Typ I oder II) in der Studie, so findet sich u. a. in der Studie von Mittal et al. (1998) nur in 25,0% eine asymmetrische

IUGR, wohingegen in den anderen Studien der Anteil bei ca. 70 – 80% lag (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Lugthart et al. 2020). Ein Vergleich mit der vorliegenden Studie ist nicht möglich, da nur in Einzelfällen übermittelt wurde, ob es sich um eine symmetrische oder asymmetrische Form der IUGR gehandelt hatte. Als weiterer sonographischer Marker fand sich in etwa 10 – 16% der Feten mit Triploidie im zweiten Trimenon eine SUA (Massalska et al. 2017; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020), übereinstimmend mit der Rate von 11,9% in der vorliegenden Studie. Zusätzlich fanden sich häufig Veränderungen in der Plazenta, entweder im Sinne einer vergrößerten Plazenta mit Partialmole in etwa 15 – 55% oder als fibrotisch degenerierte kleine Plazenta in etwa 6 – 12% (Massalska et al. 2017; Mittal et al. 1998; Lugthart et al. 2020), da es beim Typ I der Triploidie häufig früher zu einem Abortgeschehen kommt, lag die Rate der Feten mit Partialmole im ersten Trimenon deutlich höher (Jauniaux et al. (1997) – 33,3%, Spencer et al. (2000) – 60,0%). In der vorliegenden Studie lag die Rate der Plazentaauffälligkeiten mit 4,8% (Partialmole) bzw. 2,4% (verkleinerte Plazenta) deutlich niedriger als in der Literatur. Eine ähnliche Rate an Triploidie-Feten mit Oligohydramnion, die in der vorliegenden Studie bei 19,0% lag, fand sich in der Studie von Toufaily et al. (2016) (18,5%), in den Studien von Lugthart et al. (2020), Massalska et al. (2017) sowie Mittal et al. (1998) lag die Rate mit 27,5%, 50,7% bzw. 60,0% deutlich höher.

Als häufigste strukturelle Fehlbildung fanden sich in der vorliegenden Studie ZNS-Fehlbildungen in 30,4% bzw. 47,6%, übereinstimmend mit der Literatur die eine Rate von etwa 33 – 45% im zweiten Trimenon ermittelten (Lugthart et al. 2020; Toufaily et al. 2016; Mittal et al. 1998; Massalska et al. 2017). Dabei dominierte die Ventrikulomegalie (8,7% bzw. 26,2%*), die im Durchschnitt bei 23,1% der Feten im zweiten Trimenon detektiert wurde (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Mittal et al. 1998; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020). Auffälligkeiten des Kleinhirns (hypoplastisches Kleinhirn/Kleinhirnwurm, Dandy-Walker-Malformationen) wurden in der vorliegenden Studie in 14,3% der Triploidie-Feten festgestellt, ähnlich wie in der Studie von Massalska et al. (2017) (16,4%), in der Studie von Blaicher et al. (2002) konnte sogar in 30,8% eine Dandy-Walker-Malformation/ Variante nachgewiesen werden (4,8%*). In den Studien von Jauniaux et al. (1996), Lugthart et al. (2020) sowie Toufaily et al. (2016) fanden sich nur in 7,1%, 5,8% bzw. 1,8% entsprechende Ultraschallauffälligkeiten. Im Gegensatz dazu fanden sich in diesen Studien zusätzliche Auffälligkeiten der Fossa posterior, in der Studie von Lugthart et al. (2020) in 7,5% eine vergrößerte Fossa posterior (4,8%*) sowie in der Studie von Toufaily et al. (2016) in 11,1% Zysten der Fossa posterior (2,4%*). In der Studie von Zalel et al. (2007) fand sich bei den 21 Triploidie-Fällen des Typ II in 90,5% Auffälligkeiten der Fossa posterior. Zu berücksichtigen ist, dass die Ultraschalluntersuchungen in der Studie von Zalel et al. (2007) nach bekannter Triploidie-Diagnose erfolgten. Eine Agenesie des Corpus callosum, die in der Literatur auch als assoziierte Fehlbildung bei Triploidie beschrieben wurde, fand sich in der vorliegenden Studie lediglich in 2,4%, ähnlich wie in der Studie von Mittal et al. (1998) (5,0%), in den weiteren Studien wurde kein Balkenmangel beschrieben. In der Studie von Mittal et al. (1998) fanden sich des Weiteren in 20,0% Neuralrohrdefekte, in der Studie von Lugthart et al. (2020) in 5,8% eine Spina bifida sowie in der Studie von Toufaily et al. (2016) in 9,3% eine Myelomeningozele. Im Gegensatz dazu fand sich in der vorliegen Studie lediglich in 2,4% eine Spina bifida mit Myelomeningozelenbildung. In den Studien von Mittal et al. (1998) sowie Lugthart et al. (2020) fanden sich jeweils in einem Fall eine Enzephalozele (0,0%*). Die HPE, die als klassische Fehlbildung bei der Trisomie 13 gilt, ließ sich bei der Triploidie in etwa 3 – 10% nachweisen (0,0%*) (Lugthart et al. 2020; Toufaily et al. 2016; Massalska et al. 2017; Daniel et al. 2003).

Auch bei den Herzfehlern variierten die Raten in den entsprechenden Studien deutlich. Lediglich in der Studie von Wagner et al. (2016) wurde mit 46,2% eine Rate für das erste Trimenon ermittelt (26,1%*), im zweiten/dritten Trimenon lagen die Raten zwischen 5 – 31% (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Mittal et al. 1998; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020; Blaicher et al. 2002) (40,5%, strukturell 33,3%*). Der Großteil der Auffälligkeiten in der vorliegenden Studie wurde nicht genauer klassifiziert, sondern lediglich als Herzfehler bzw. Vitium cordis übermittelt (4,3% bzw. 14,3%), die übrigen Fälle ergaben ein diverses Bild aus komplexen Herzfehlern (13,0% (1x TGA) bzw. 4,8% (2x Fallot'sche Tetralogie), Septumdefekten (AV-Kanal (4,3% bzw. 2,4%), VSD (0,0% bzw. 7,1%)) sowie weiteren selteneren Auffälligkeiten (abnorme Herzachse/Dextrokardie, Kardiomegalie). Die Daten in der Literatur unterschieden sich ebenfalls, während u. a. in der Studie von Massalska et al. (2017) häufig ein AV-Kanal (7,5%) sowie eine Kardiomegalie (4,5%) detektiert wurde (17,9% unklassifiziert, jeweils 1,5% Fallot'sche Tetralogie bzw. TGA), fand sich in der Studie von Toufaily et al. (2016) am häufigsten ein VSD (9,3%), ein AV-Kanal wurde gar nicht beschrieben. In der Studie von Lugthart et al. (2020) dominierte ebenfalls der VSD mit 6,7% gefolgt von einer Kardiomegalie in 5,8% (2,4%*) sowie einem AV-Kanal in 4,2% (3,3% abnorme Herzachse (2,4%*), 0,8% hypoplastisches Linksherz (0,0%*)). In den Studien von Mittal et al. (1998) sowie Toufaily et al. (2016) erfolgte des Weiteren eine pathologische Nachuntersuchung, während sich im Ultraschall lediglich in 5,0% (ein Fall mit hypoplastischem Linksherz (später nicht bestätigt) bzw. 13,0% (neben den VSD-Fällen jeweils ein Fall mit Fallot'scher Tetralogie, univentrikulärem Herz, überreitender Aorta, TGA) Herzfehler zeigten, fand sich postmortem mit 20,0% bzw. 20,4% eine deutlich höhere Rate (ASD in 5,0% bzw. 3,7%, VSD in 5,0% bzw. 7,5%, Pulmonalstenose in 5,0% bzw. 1,8%, Truncus arteriosus 5,0% bzw. 3,7%).

Als weitere assoziierte Fehlbildung der Triploidie zählen Veränderungen des Thorax bzw. der Lunge. Ein hypoplastischer Thorax sowie eine Lungenhypoplasie wurden in der vorliegenden Studie jeweils lediglich in 2,4% beschrieben, in der Studie von Mittal et al. (1998) konnte in 20,0% ein hypoplastischer Thorax identifiziert werden, in der Studie von Lugthart et al. (2020) fanden sich in 18,3% Fehlbildungen des Thorax/Lunge (jeweils in 8 Fällen eine abnorme Form des Thorax oder Thoraxhypoplasie, in 2 Fällen eine Lungenhypoplasie). In der Studie von Zalel et al. (2007) bei der die US-Untersuchung nach Karyotypisierung erfolgte, fand sich sogar in 64% eine Lungenhypoplasie, in den postmortem Studien von Mittal et al. (1998) sowie Toufaily et al. (2016) lag die Rate an Triploidie-Feten mit Lungenhypoplasie bei 60,0% bzw. 5,5% sowie mit abnormer Lungenlobulierung bei 30,0% bzw. 1,8%.

Extremitätenfehlbildungen fanden sich in 13,0% bzw. 31,0% zum Zeitpunkt der CVS bzw. der AC. In der Ersttrimesterstudie von Wagner et al. (2016) lag die Rate mit 30,8% deutlich höher, im zweiten Trimenon variierten die Daten zwischen 5,0 – 48,6% (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Lugthart et al. 2020; Mittal et al. 1998). In der vorliegenden Studie fand sich als häufigste Fehlbildung eine auffällige Finger- bzw. Handhaltung/-stellung, in 13,0% bzw. 19,0% als allgemeine Angabe, in jeweils 2,4% wurden als detailliertere Angabe flektierte Finger bzw. eine Syndaktylie der Finger sowie in 4,8% überworfene Finger beschrieben (ein Fall mit zusätzlicher Klumphand). In der Studie von Jauniaux et al. (1996) fanden sich in 48,6% Handauffälligkeiten (vor allem die Syndaktylie des dritten und vierten Fingers) sowie in der Studie von Lugthart et al. (2020) in 30,8% Auffälligkeiten der oberen Extremitäten (12,5% Kontrakturen des Handgelenks oder der Ellenbeuge, 10,8% überlappende Fin-

ger, 4,2% Syndaktylie, 1,7% lange dünne Finger sowie in jeweils 0,8% Polydaktylie sowie Klinodaktylie). Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Massalska et al. (2017) lediglich in 3,0% Klumphände detektiert werden (2,4%*), auch in den Studien von Mittal et al. (1998) und Toufaily et al. (2016) wurden pränatal keine Handauffälligkeiten festgestellt. Eine Erklärung für die teilweise sehr niedrigen Detektionsraten ergeben sich bei der Triploidie im Besonderen dadurch, dass sich die Feten zumeist durch die verringerte Fruchtwassermenge sowie durch die daraus resultierende abnorme fetale Positionierung nur selten optimal darstellen ließen (Mittal et al. 1998). Im Vergleich dazu fand sich in der Studie von Mittal et al. (1998) postmortem in 65,0% eine Syndaktylie, in 35,0% eine Klinodaktylie, in 10% eine Vierfingerfurche sowie in 30,0% Beugekontrakturen (Gesamtzahl für die oberen und unteren Extremitäten), in der Studie von Toufaily et al. (2016) konnte in 25,9% postmortem eine bilaterale Syndaktylie des dritten und vierten Fingers festgestellt werden. Bei den Fehlbildungen der unteren Extremitäten ergibt sich ein ähnlich diskrepantes Bild. In den meisten Studien wurde sonographisch lediglich in etwa 4,5 – 11% ein Klumpfuß detektiert (Massalska et al. 2017; Jauniaux et al. 1996; Mittal et al. 1998; Lugthart et al. 2020) (0,0% bzw. 7,1% allgemeine Fußfehlstellung*), wohingegen bei bekannter Diagnose in der Studie von Zalel et al. (2007) in 65% Wiegenkufenfüße sowie eine Sandalenlücke sowie in der Studie von Mittal et al. (1998) in der postmortem Auswertung in 30,0% Beugekontrakturen (4,3 bzw. 2,4%*), in 15,0% gebogene Beine (0,0%*), in 50,0% Klumpfüße, in 15,0% *hitchhicker toes* (0,0% bzw. 2,4%*), in 10% eine Sandalenlücke (0,0%*) sowie in 40,0% eine Hypertrophie der Oberschenkelmuskulatur (0,0%*) diagnostiziert werden konnten. Auch in der Studie von Lugthart et al. (2020) ließen sich in neben den Klumpfüßen (10,8%) sowie den Wiegenkufenfüßen (1,7%), in 6,7% sonographisch Kontrakturen der Knie darstellen, in der Studie von Toufaily et al. (2016) fand sich postmortem als weitere charakteristische Auffälligkeit in 13,0% eine bilaterale Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe.

Eine Omphalozele konnte in der vorliegenden Studie lediglich in 4,3% bzw. 0,0% der Triploidie-Fälle detektiert werden, im Gegensatz zur Literatur, die im ersten Trimenon eine Rate von etwa 8 – 17% ermittelten (Jauniaux et al. 1997; Wagner et al. 2016; Syngelaki et al. 2017) sowie im zweiten/dritten Trimenon von 3 – 6% (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Lugthart et al. 2020). In der Studie von Lugthart et al. (2020) konnte des Weiteren detektiert werden, dass sich eine Omphalozele signifikant häufiger bei der diandrischen Form finden ließ, womit sich wiederum die niedrigere Rate im zweiten Trimenon erklären lässt. Eine Zwerchfellhernie, die in der vorliegenden Studie bei keinem Fetus mit Triploidie detektiert wurde, konnte in den entsprechenden Studien auch nur in Einzelfällen beobachtet werden.

Auffälligkeiten des Gastrointestinaltraktes fanden sich in der vorliegenden Studie selten. In 4,3% bzw. 2,4% wurde eine Ösophagusatresie beschrieben, die wiederum bis auf die Studie von Lugthart et al. (2020), die als resultierendes sonographisches Merkmal in 9,2% eine fehlende Magenfüllung darstellten, sowie auf die Studie von Jauniaux et al. (1996), die in 7,1% einen kollabierten Magen detektierten, nicht in den anderen Studien beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Zalel et al. (2007) in 80% der Feten mit bestätigter Triploidie eine fehlende Gallenblase beschrieben, was wiederum nicht als bekannter sonographischer Marker in der Literatur beschrieben wurde. Eine Duodenalatresie, die in den Studien von Lugthart et al. (2020) sowie Massalska et al. (2017) mit 0,8% bzw. 3,0% selten bei den Feten mit Triploidie detektiert wurde, fand sich ebenfalls nicht in der vorliegenden Studie. In den postmortem Studien von Mittal et al. (1998) und Toufaily et al. (2016) fand sich zusätzlich in 10,0% bzw. 3,7% eine Malrotation des Darms.

Die Mikrognathie wird in der Literatur als häufigste sonographische Gesichtsfehlbildung bei Feten mit Triploidie beschrieben mit einer Rate zwischen 3 – 24% (Lugthart et al. 2020; Massalska et al. 2017; Jauniaux et al. 1996), in der vorliegenden Studie fand sich lediglich in 4,3% zum Zeitpunkt der CVS ein kleiner Kiefer, bei den Feten die zum Zeitpunkt der AC detektiert wurden, wurde lediglich in 7,1% eine Retrognathie festgestellt. In der Studie von Zalel et al. (2007) konnte bei den chromosomal gesicherten Feten mit Triploidie in 40,0% eine Mikrognathie mit konsekutiver Rückverlagerung der Zunge sonographisch dargestellt werden. Als weitere assoziierte strukturelle Ultraschallauffälligkeiten werden bei den Triploidie-Feten in der Literatur LKG (1,5 – 3,5%) sowie ein Exophtalmus (1,5 – 4%) beschrieben (Massalska et al. 2017; Jauniaux et al. 1996; Lugthart et al. 2020), beides ließ sich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen. In den postmortem Auswertungen von Mittal et al. (1998) und Toufaily et al. (2016) fand sich in 15,0% bzw. 11,1% eine LKG, des Weiteren wurde in der Studie von Mittal et al. (1998) in 60,0% tiefsitzende Ohren, in 65,0% eine Mikrognathie, in 10,0% ein Hypertelorismus, in 30,0% eine kleine angehobene Nase, in 20,0% ein flacher Nasenrücken, in 5,0% eine Choanalatresie sowie in 5,0% ein singuläres Nasenloch in der Nachuntersuchung detektiert. In der Studie von Toufaily et al. (2016) konnte des Weiteren postmortem in jeweils 1,8% eine Anophthalmie sowie ein Kolobom festgestellt werden, in der Studie von Lugthart et al. (2020) fand sich in Einzelfällen eine Mikrophthalmie sowie ein flaches Gesichtsprofil.

Die Rate der Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege lag mit 7,1% im zweiten Trimenon nur geringfügig unter den Daten der Literatur (ca. 10 – 15%) (Jauniaux et al. 1996; Massalska et al. 2017; Mittal et al. 1998; Toufaily et al. 2016; Lugthart et al. 2020). Am häufigsten fand sich eine Pyelektasie in 4,8%, gefolgt von einer Nierenagenesie in 2,4%, in Übereinstimmung mit den entsprechenden Raten in der Literatur (ca. 1,5 – 5,0% bzw. 1 – 6%), multizystische Nieren, die in den Studien von Lugthart et al. (2020), Massalska et al. (2017), Toufaily et al. (2016) sowie Mittal et al. (1998) in 0,8%, 3,0%, 3,7% bzw. 10,0% detektiert wurden fanden sich nicht. In der Studie von Toufaily et al. (2016) konnten zusätzlich in jeweils 3,7% dysplastische Nieren sowie Hufeisennieren dargestellt werden, in der Studie von Lugthart et al. (2020) fanden sich zusätzlich in 3,5% echogene Nieren sowie in 5,0% eine nicht gefüllte Blase. In der postmortem Auswertung von Mittal et al. (1998) stieg die Rate von 15,0% auf 50,0%, es konnten zusätzlich zu den Fällen mit multizystischen Nieren, in 5,5% eine Nierenagenesie, in 17,0% eine Nierenhypoplasie, in 5,5% kortikale Zysten sowie in 11,0% Hufeisennieren nachgewiesen werden, auch in der Studie von Toufaily et al. (2016) wurde in jeweils 3 sowie 2 Fällen eine zystische Nierendegeneration sowie eine renale Hypoplasie bei der Ultraschalluntersuchung übersehen. Eine Nebennierenhypoplasie konnte in den postmortem Studien von Mittal et al. (1998) sowie Toufaily et al. (2016) in 10,0% sowie in 14,8% nachgewiesen werden (0,0%*).

Als Auffälligkeiten der Genitalien wurden in der Literatur postmortem ein Uterus bicornus (5,5%), ein Mikropenis (50,0%), eine Hypospadie (20,0%), ein fehlendes Scrotum (20%) sowie eine vergrößerte Klitoris (20,0%) beschrieben (Mittal et al. 1998), in der Studie von Toufaily et al. (2016) fanden sich zusätzlich Feten mit intersexuellem Genitale. In der vorliegenden Studie fanden sich keine Auffälligkeiten, im Einklang mit den restlichen sonographischen Studien, lediglich in der Studie von Lugthart et al. (2020) konnte in einem Einzelfall eine Kliteromegalie detektiert werden.

## 4.5 Aneuploidierate der häufigen sonographischen Softmarker und strukturellen Fehlbildungen sowie zu detektierende Aneuploidien

Anhand der pränatalen Daten der vorliegenden Studie wurden des Weiteren die Aneuploidieraten sowie die zu detektierenden chromosomalen Aberrationen bei den häufigen sonographischen Auffälligkeiten ausgewertet.

### 4.5.1 Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate

In der vorliegenden Studie gingen u.a. Auffälligkeiten des Kleinhirns, die HPE, der VSD, der AV-Kanal, die Trikuspidalinsuffizienz, die Megazystis, die Omphalozele, das auffällige Nasenbein, die LKG, die erhöhte NT bzw. das Nackenödem, das Nackenhygrom, der Hydrops fetalis, die SUA sowie die IUGR mit einer hohen Aneuploidierate einher. Beim isolierten Vorliegen ergaben sich vor allem für den AV-Kanal, die Omphalozele, die erhöhte NT/Nackenödem, das Nackenhygrom, den Hydrops fetalis sowie für die IUGR hohe Werte. Auch in der Literatur fanden sich für die oben genannten Ultraschallauffälligkeiten ähnlich hohe Aneuploidieraten.

Bei Auffälligkeiten des Kleinhirns lag die Rate in der vorliegenden Studie bei 28,6% (4/14) bzw. 45,2% (28/62). In der Studie von Nyberg et al. (1991), die 33 Feten mit einer vergrößerten Cisterna magna untersuchten, fand sich in 54,5% eine Chromosomenstörung, in der Studie von Snijders et al. (1996a), die 101 Feten mit einer vergrößerten Fossa posterior untersuchten lag die Aneuploidierate bei 44%, in der Studie von Nicolaides et al. (1992c), die 45 Feten mit Zysten in der Fossa posterior untersuchten, bei 46,7%, in der Studie von Chang et al. (1994), die 32 Feten mit Dandy-Walker-Varianten auswerteten, bei 53,1%, in der Studie von Ecker et al. (2000), die 50 Feten mit Dandy-Walker-Malformation und 49 Feten mit Dandy-Walker-Variante untersuchten, bei 46% bzw. 36%. In der Übersichtsarbeit von D'Antonio et al. (2016a) wurde des Weiteren die Aneuploidierate bei 226 Feten mit isolierten Auffälligkeiten der Fossa posterior ausgewertet. Es ergaben sich bis auf die isolierte Dandy-Walker-Malformation, bei der eine Aneuploidierate von 16,3% ermittelt wurde, niedrige Raten für eine vergrößerte Cisterna magna (0,0%), Blake-Pouch-Zysten (5,2%) sowie Vermishypoplasie (6,5%), übereinstimmend fand sich in der vorliegenden Studie in den sechs Fällen mit isolierter Auffälligkeit keine Chromosomenstörung. Somit ist beim isolierten Vorliegen insgesamt von einer niedrigen Aneuploidierate auszugehen.

Bei den Feten mit HPE ergab sich in der vorliegenden Studie eine Aneuploidierate von 73,3% (11/15) bzw. 52,0% (13/25). In der Literatur konnte im ersten Trimenon eine Rate von 78,4% ermittelt werden (Syngelaki et al. 2017) sowie im zweiten/dritten Trimenon zwischen 28,9 – 57,6% (Chen 2009a). Im zweiten Trimenon lag die Aneuploidierate in der Studie von Nicolaides et al. (1992c) bei 25,9%, in der Studie von Berry et al. (1990) bei 28,9%, in der Studie von Blaas et al. (2002) bei 36,7%, in der Studie von Bullen et al. (2001) bei 37,7% sowie in den Studien von Acevedo-Gallegos et al. (2013) und Daniel et al. (2003) bei jeweils 40,0%. Unter anderen in der Studie von Berry et al. (1990) zeigte sich die deutliche Diskrepanz der Aneuploidierate der HPE beim isolierten/ kombinierten Auftreten, die Rate bei Feten mit isolierter HPE sowie HPE + fazialen Auffälligkeiten lag bei 0,0%, wohingegen bei den Feten mit HPE + extrafazialen Auffälligkeiten in 52,4% eine Chromosomenstörung detektiert werden konnten, gleiches in der Studie von Bullen et al. (2001), die bei allen Feten mit Aneuploidie neben der HPE und der fazialen Auffälligkeiten weitere Fehlbildungen detektierten. Auch in

der Studie von Nicolaides et al. (1992c) fand sich bei keinem Fetus mit isolierter HPE eine chromosomale Aberration, in der Gruppe der Feten mit mehreren sonographischen Auffälligkeiten lag die Rate bei 29,4%, in der Studie von Snijders et al. (1996a) (Aneuploidierate von 33%) lag die Aneuploidierate bei isoliertem Vorliegen bei 4% sowie in Kombination bei 39%. Auch in der Studie von Acevedo-Gallegos et al. (2013) fand sich mit 63,6% vs. 26,3% eine deutlich höhere Rate an Aneuploidien beim Vorliegen von multiplen Defekten, in den Fällen mit isolierter HPE fand sich im Gegensatz zu den bisherigen Studien, dennoch eine höhere Rate an Feten mit Aneuploidie. Ein Vergleich zur vorliegenden Studie ist kaum möglich, da nur bei einem bzw. zwei Fällen die HPE als isolierte Fehlbildung beschrieben wurde.

Beim Vorliegen eines VSD lag die Aneuploidierate in der vorliegenden Studie bei 48,3% (14/29) bzw. 34,5% (40/116). Auch hier fanden sich übereinstimmende Daten in der Literatur, die eine Rate zwischen ca. 30 – 50% ermittelten. In der Studie von Axt-Fliedner et al. (2006) fand sich eine Rate von 32,9% (25/76), in der Studie von Paladini et al. (2000b) von 35,9% (14/39), in der Studie von Du et al. (2013) von 36,5% (46/126), in der Studie von Fesslova et al. (1999) von 37,2% (38/102), in der Studie von Chaoui et al. (1999) von 43% sowie in der Studie von Paladini et al. (2000a) von 46,8% (29/62). In der Studie von Gedikbaşı et al. (2010) konnte beim Vorliegen eines perimembranösen VSD eine Aneuploidierate von 15,9% ermittelt werden (11/69), bei den 18 Feten mit muskulärem VSD fanden sich des Weiteren keine Aneuploidiefälle. Im Einklang mit dieser Studie ergab sich in der Studie von Paladini et al. (2000a) eine unterschiedliche Aneuploidierate abhängig von der Form des VSD, während sich beim muskulären VSD sowie beim perimembranösen VSD mit Outlet-Septum in 71,4% bzw. 88,2% unauffällige Karyotypen zeigten, fanden sich beim perimembranösen VSD mit Inlet-Septum höhere Raten. Auch in der Studie von Du et al. (2013) ergaben sich deutliche Unterschiede, die höchste Aneuploidierate wurde bei Feten mit Inlet-Septum (50,9% (28/55)) sowie Outlet-Septum (33,3% (9/27)) beschrieben, bei Feten mit muskulärem VSD fand sich lediglich eine Rate von 8,0% (2/25). Eine Unterteilung in die Subtypen war in der vorliegenden Studie nicht möglich. Beim isolierten Vorliegen eines VSD ergab sich in der vorliegenden Studie mit 0,0% (0/1) bzw. 3,7% (1/27) eine niedrige Rate. Übereinstimmend konnte in der Studie von Gómez et al. (2014) eine Aneuploidierate von 1,2% (3/248) ermittelt werden (kein Fall von Trisomie 21) sowie in der Studie von Du et al. (2013) eine Rate von 3,4% (1/29).

Beim AV-Kanal ergab sich eine Aneuploidierate von 71,9% (46/64) bzw. 74,2% (69/93), auch beim isolierten Vorliegen ergab sich mit 66,7% (2/3) bzw. 61,5% (16/26) eine hohe Rate. Auch in der Literatur fanden sich hohe Aneuploidieraten zwischen ca. 35 – 75%, u. a. lag die Rate in der Studie von Yıldırım et al. (2009) bei 33,9% (29/62), in der Studie von Gedikbaşı et al. (2010) bei 35,5% (11/31), in der Studie von Fesslova et al. (2002) bei 40,2% (33/82), in der Studie von Fesslova et al. (1999) bei 47,1% (65/138), in der Studie von Paladini et al. (2000b) bei 47,6% (10/21), in der Studie von Huggon et al. (2000) bei 49,1% (107/218), in der Studie von Chaoui et al. (1999) bei 55%, in der Studie von Allan et al. (1994) bei 56,3% (63/112) sowie in der Studie von Song et al. (2009) bei 73,6% (39/53). Beim isolierten AVSD variierten die Daten, während sich in der Studie von Yıldırım et al. (2009) in 32,1% der isolierten Fälle Aneuploidien zeigten, lag die Rate in der Studie von Huggon et al. (2000) bei 62,5% (77/123). Insgesamt ist also sowohl beim isolierten Vorliegen als auch in Kombination mit weiteren sonographischen Auffälligkeiten von einem hohen Risiko auszugehen und eine entsprechende Karyotypisierung zu empfehlen.

Die Aneuploidierate bei der Trikuspidalinsuffizienz lag bei 76,9% (40/52) bzw. 25,0% (14/56), beim isolierten Auftreten fand sich lediglich in 0,0% (0/6) bzw. 4,6% (1/22) eine ursächliche chromosomale Aberration. Für das erste Trimenon fanden sich ähnliche Werte in den Studien von Falcon et al. (2006), Faiola et al. (2005) sowie Huggon et al. (2003), die eine Aneuploidierate von 68,8% (128/186), 77,8% (137/176) sowie 82,8% (58/70) ermittelten, dabei handelte es sich, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, um Schwangere einer Hochrisikogruppe. In den Studien von Wiechec et al. (2015) sowie Kagan et al. (2009b), die bei 1075 bzw. 19614 Schwangeren die Trikuspidalklappe im Rahmen einer Routineultraschalluntersuchung zwischen der 12. und 14. SSW beurteilten, lag die Rate bei 33,3% (32/96) bzw. 33,0% (89/270). Beim isolierten Vorliegen fanden sich, im Einklang mit der vorliegenden Studie, in den Studie von Wiechec et al. (2016) sowie DeVore (2000b) nur in 1,8% bzw. 0,0% chromosomale Aneuploidien. Somit ist bei isolierter Detektion von einem geringen Risiko, in Kombination mit anderen strukturellen Fehlbildungen von einer hohen Aneuploidierate auszugehen.

Bei der Megazystis konnte eine Aneuploidierate von 43,6% (17/39) bzw. 20,0% (3/15) ermittelt werden. In der Ersttrimesterstudie von Liao et al. (2003) lag die Aneuploidierate bei 20,7% (30/145), des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Aneuploidierate bei einem Blasendurchmesser zwischen 7 – 15 mm deutlich höher lag (23,6%) als bei Werten > 15 mm (11,4%). In der Studie von Sebire et al. (1996), die in 3/15 Feten (20,0%) mit Megazystis eine Aneuploidie detektierten, lag der Durchmesser der Feten mit Trisomie bei 9 bzw. 10 mm, in der Studie von Syngelaki et al. (2017) zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen den Feten mit Megazystis von 7 – 15 mm oder > 15 mm (Aneuploidierate von 19,0% vs. 16,7%), insgesamt fand sich in 18,5% (15/81) eine chromosomale Anomalie. In der Studie von Favre et al. (1999) die eine Aneuploidierate von 25,0% (4/16) ermittelten, fand sich keine Aneuploidie bei isolierter Megazystis (0/6), bei Detektion einer Megazystis in Kombination mit anderen sonographischen Markern (u. a. erhöhte NT, Nackenhygrom, Pyelektasie) fand sich eine Rate von 40,0% (4/10). In der vorliegenden Studie lag die Aneuploidierate der Feten mit isolierter Megazystis ebenfalls bei 0,0% (0/5 bzw. 0/0).

Die Aneuploidierate der Feten mit Omphalozele lag in der vorliegenden Studie bei 62,8% (59/94) bzw. 52,6% (41/78), auch bei isoliertem Vorliegen war die Rate mit 18,2% (4/22) bzw. 23,3% (7/30) ebenfalls hoch. In der Studie von Syngelaki et al. (2017) konnte im ersten Trimenon eine etwas niedrigere Aneuploidierate von 40,8% ermittelt werden, in den Studien von Snijders et al. (1995a) sowie Blazer et al. (2004) lag die Rate ähnlich wie in der vorliegenden Studie bei 66,7% bzw. 61,1%. Die Studien aus dem zweiten/dritten Trimenon von Gilbert and Nicolaides (1987), Eydoux et al. (1989), Hughes et al. (1989), Benacerraf et al. (1990b), Geijn et al. (1991), Nicolaides et al. (1992d), Getachew et al. (1992), Veciana et al. (1994), Snijders et al. (1995c), Chen et al. (1996) sowie Brantberg et al. (2005) ergaben zusammen eine Aneuploidierate von 34,1% (205/601) (16,0 – 54,3%), in der Übersichtsarbeit von Snijders et al. (1995a), die ebenfalls Studiendaten aus dem zweiten/dritten Trimenon auswerteten, ergab sich eine ähnliche Aneuploidierate von 31,4% (10 – 66%). Des Weiteren konnte in den Studien von Nicolaides et al. (1992c) sowie Acevedo-Gallegos et al. (2013), wie in der vorliegenden Studie, belegt werden, dass auch beim isoliertem Vorliegen von einer hohen Aneuploidierate auszugehen ist 3,3% bzw. 11,5%.

Die Aneuploidierate der Feten mit fehlendem/hypoplastischem Nasenbein lag bei 62,5% (60/96) bzw. 41,0% (73/178), beim isolierten Auftreten bei 33,3% (2/6) bzw. 5,6%. In den Ersttrimesterstudien von Kagan et al. (2009a), Geipel et al. (2010), Cicero et al. (2006) sowie Cicero et al. (2003), lag die Aneuploidierate bei 16,4% (101/614), 49,0% (25/51), 52,2% (119/228) sowie 70,7% (224/

317), insgesamt konnte eine Rate von 38,8% (469/1210) ermittelt werden. Bei allen aufgeführten Studien handelte es sich um Patienten, bei denen eine Ultraschalluntersuchung vor der Durchführung einer CVS aufgrund eines erhöhten Risikos durchgeführt wurde. Somit ist ähnlich wie in der vorliegenden Studie von einem entsprechenden Selektions-Bias auszugehen. In der Studie von Chen et al. (2020), die eine Aneuploidierate von 3,3% (64/1946) ermittelten, fand sich beim isolierten Vorliegen eines fehlenden bzw. hypoplastischen Nasenbeins in 0,9% (15/1736) eine Chromosomenstörung, in Kombination mit weiteren Ultraschallauffälligkeiten in 23,3% (49/210)). Die Rate war nochmals niedriger bei Schwangeren unter 35 Jahren. Somit ist beim isolierten Vorliegen zunächst nicht von einem hohen Aneuploidierisiko auszugehen, wie auch bei den anderen Softmarkern sollte ein ausführlicher Ultraschall erfolgen und eine invasive Diagnostik im Rahmen des entsprechenden Grundrisikos (Alter der Patienten, assoziierte Fehlbildungen) besprochen werden.

Die strukturelle Gesichtsfehlbildung mit der höchsten Aneuploidierate war in der vorliegenden Studie die LKG mit 65,4% (17/26) bzw. 41,5% (39/94), beim isolierten Vorliegen lag die Rate bei 50,0% (1/2) bzw. 9,4% (3/32). Übereinstimmende Werte fanden sich in der Studie von Bergé et al. (2001), die eine Aneuploidierate von 51,4% (36/70) im zweiten Trimenon ermittelten, sowie des Weiteren einen Unterschied in der Aneuploidierate abhängig von der Detektion assoziierter Fehlbildungen (0,0% (0/18) vs. 69,2% (36/52)), vom Schweregrad der Spaltbildung (0,0% (0/3) Lippenspalte, 46,3% (25/54) LKG, 100% (2/2) Gaumenspalte), sowie von der Lokalisation beobachteten (32,0% (8/25) unilateral, 58,6% (17/29) bilateral, 81,8% (9/11) median). Gleiches konnte auch in der Studie von Nyberg et al. (1995) (0,0% (0/5) unilaterale Lippenspalte, 20,0% (3/15) unilaterale LKG, 30,0% (6/20) bilaterale LKG, 52,4% (11/21) mediane LKG) sowie in der Übersichtsarbeit von Maarse et al. (2012) festgestellt werden, die eine Aneuploidierate von 3,9% (2/51) beim Vorliegen einer isolierten LKG sowie von 63,3% (38/60) in Kombination mit anderen sonographischen Fehlbildungen berechneten, in 4,3% (1/23) der Feten mit Lippenspalte fand sich eine chromosomale Aberration, in 12,2% (33/271) der Feten mit Lippen ± Gaumenspalte sowie in 36,7% (41/112) der Feten mit LKG. Die Aneuploidie bei isolierter LKG lag in der vorliegenden Studie etwas höher (Wert bei CVS aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig), eine Differenzierung bezüglich der Lokalisation bzw. des Schweregrades war in der vorliegenden Studie nicht möglich. In weiteren Studien im zweiten/dritten Trimenon schwankten die Aneuploidieraten zwischen 30,8 – 48,3%, (Nicolaides et al. 1993a; Nyberg et al. 1995; Bergé et al. 2001; Snijders et al. 1996a; Snijders et al. 1995b) abhängig vom Anteil isolierter Fehlbildungen. Insgesamt ist bei isolierter LKG oder im Besonderen bei isolierter Lippenspalte von einem geringen Aneuploidierisiko auszugehen, die Detektion weiterer Auffälligkeiten erhöht das Risiko um ein Vielfaches.

Die Aneuploidierate bei Feten mit erhöhter NT im ersten Trimenon lag in der vorliegenden Studie bei 47,9% (362/755), bei Feten mit isolierter NT-Erhöhung bei 29,6% (104/351). Die Studie von Kagan et al. (2006) konnte belegen, dass der Anteil der Chromosomenstörungen abhängig vom entsprechenden Schweregrad ist, in der Studie konnte eine Rate von 7,1% (507/7109) bei Werten > 95. Perzentile bis < 3,4 mm, von 20,1% (423/2101) bei Werten zwischen 3,5 – 4,4 mm, von 45,8% (321/701) bei Werten zwischen 4,5 – 5,4 mm, von 50,1% (219/437) bei Werten zwischen 5,5 – 6,4 mm, von 70,6% (218/309) bei Werten zwischen 6,5 – 7,4 mm, von 70,8% (148/209) bei Werten zwischen 7,5 – 8,4 mm, von 75,0% (126/168) bei Werten zwischen 8,5 – 9,4 mm, von 84,1% (74/88) bei Werten zwischen 9,5 – 10,4 mm, von 70,3% (45/64) bei Werten zwischen 10,5 – 11,4 mm und von 70,7% (87/123) bei Werten ≥ 11,5 mm. In der Studie von Kagan et al. (2006) lag die Aneuploidierate

in der Gesamtkohorte bei 19,2% (2168/11315), in der Studie von Pandya et al. (1995) bei 19,0% (193/1015), in der Übersichtsarbeit von Nicolaides (2004) bei 28,7% (485/1690) (11,4 – 87,5%; 17 Studien), in der Studie von Snijders et al. (1998) bei 9,9% (463/4672), in der Studie von Beke et al. (2009) ergab der Literaturvergleich eine Rate zwischen 18,6 – 29,0% (9 Studien), in zwei Studien fand sich eine höhere Rate (44,8% bzw. 48,1%), in vier Studien niedrigere Werte (2,9%, 7,5%, 7,5%, 9,6%). Die Rate in der vorliegenden Studie liegt somit höher als die Werte in der Literatur, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei einem Großteil der untersuchten Feten weitere sonographische Auffälligkeiten vorlagen und davon auszugehen ist, dass es sich bei den Daten in der entsprechenden Literatur um Feten mit isolierter NT-Erhöhung gehandelt hatte. Insgesamt ist die fetale NT-Erhöhung als eine der wenigen sonographischen Softmarker anzusehen, die auch beim isolierten Vorliegen mit einer hohen Aneuploidierate assoziiert ist und somit eine weiterführende Abklärung zu empfehlen ist.

Bei der verdickten Nackenfalte/Nackenödem im zweiten/dritten Trimenon konnte eine Aneuploidierate von 24,7% (197/799) ermittelt werden, in isolierter Form fand sich in 13,0% eine chromosomale Aberration. In der Studie von Snijders et al. (1996a) ergab sich mit 33,0% (123/373) eine ähnliche Aneuploidierate, in der Studie von Nicolaides et al. (1992a) lag die Rate bei 36,6% (53/145), des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich beim isolierten Vorliegen kein Aneuploidierisiko ergab (0/12), wohingegen bei der Kombination mit anderen Ultraschallauffälligkeiten die Rate bei 40,2% (53/132) lag. Im Gegensatz dazu, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, fand sich in der Studie von Daniel et al. (2003) mit 12,7% (46/362) eine deutlich höhere Aneuploidierate bei isoliertem Nackenödem. Wie auch bei der fetalen NT-Erhöhung ist dieser Softmarker ebenfalls ein Indikator für ein hohes Aneuploidierisiko.

Das zystische Nackenhygrom geht allgemein mit einer hohen Rate an chromosomalen Aberrationen einher. Die Aneuploidierate beim Nackenhygrom lag bei 53,6% (81/151) bzw. 47,8% (54/113) in isolierter Form fanden sich in 38,8% (19/49) bzw. 34,9% (15/43) Chromosomenstörungen. In der Studie von Graesslin et al. (2007) ergab sich eine übereinstimmende Aneuploidierate von 52,7% (38/72) im ersten Trimenon, in der gleichen Arbeit wurden auch entsprechende Literaturdaten verglichen (4 Studien) und Werte zwischen 47,6 – 59,5% ermittelt. In der Übersichtsarbeit von Molina et al. (2006), ergab der Literaturvergleich eine Aneuploidierate von 53,1% (139/262) (28,6 – 100%), in der Studie von Scholl et al. (2012) konnte eine Aneuploidierate von 54,9% (400/729) ermittelt werden. In der Arbeit von Nicolaides et al. (1993b) ergab die Übersicht entsprechender Studien aus dem zweiten/dritten Trimenon eine Aneuploidierate von 66,5% (222/334) (46,3 – 90,0%), in der Studie von Snijders et al. (1996a) lag die Rate bei 68,1% (213/313), in der Studie von Nicolaides et al. (1992c), die eine Aneuploidierate von 67,3% (35/52) ermittelten, zeigte sich beim isolierten Vorliegen eine Rate von 0,0% (0/4) bzw. in Kombination von 73,0% (35/48). Insgesamt ist bei Vorliegen eines zystischen Nackenhygroms von einer schlechten Prognose auszugehen, eine entsprechende frühe Karyotypisierung zur weiteren Risikobeurteilung ist also zu empfehlen.

Beim Hydrops fetalis fand sich eine Aneuploidierate von 69,0% (191/277) bzw. 58,6% (85/145), in isolierter Form von 66,0% (95/144) bzw. 59,4% (41/69). Entsprechende Daten für das erste Trimenon sind gering, in der Studie von Has and Recep (2001) fand sich eine Aneuploidierate von 47,4% (9/19), in der Studie von Iskaros et al. (1997) lag die Rate bei 77,8% (35/45). In der Studie von Sileo et al. (2020) wurde die Aneuploidierate abhängig vom Gestationsalter berechnet, vor der 15. SSW lag die Rate bei 69,8% (44/63), zwischen der 15. und 25. SSW bei 20,8% (22/106) sowie nach der 25. SSW bei 4,1% (3/74). In der Studie von Nicolaides et al. (1992c) lag die Aneuploidierate im zweiten

Trimenon bei 11,9% (25/210) (isolierte Form 7,4% (7/104), in Kombination 17,0% (18/106)), in der Studie von Acevedo-Gallegos et al. (2013) lag die Aneuploidierate bei 35,4% (17/48) (isolierte Form 26,1% (6/23), in Kombination 44,0% (11/25)). In der Studie von Daniel et al. (2003) lag die Aneuploidierate mit 53,8% (35/65) ähnlich hoch wie in der vorliegenden Studie, in der Studie von Beke et al. (2009) konnte eine Aneuploidierate von 20,0% (4/20) bei Feten mit Hydrops fetalis und von 53,8% (7/13) bei Feten mit Hydrops fetalis in Kombination mit einem Hygroma colli detektiert werden, der Literaturvergleich ergab eine Rate zwischen 10,0 – 54,4%, wobei auch dort die höheren Raten bei der Kombination eines Hydrops + Nackenhygroms detektiert wurden. In der vorliegenden Studie lag die Rate bei Feten mit isoliertem Hydrops + Nackenhygrom mit 63,6% (21/33) bzw. 70,0% (14/20) nochmals deutlich höher als in der Literatur. In der Studie von Jauniaux et al. (1990) fand sich mit 15,7% (94/600) ebenfalls eine deutlich niedrigere Rate an chromosomalen Aberrationen, somit ist insgesamt davon auszugehen, dass die Rate in der vorliegenden Studie aufgrund des Selektionsbias (Durchführung vor Karyotypisierung) zu hoch zu beurteilen ist.

Bei 51,6% (33/64) bzw. 24,2% (39/161) der Feten mit SUA fand sich in der vorliegenden Studie eine Aneuploidie, bei isolierter Auffälligkeit lag die Aneuploidierate bei 25,0% (1/4) bzw. 4,8% (2/42). In der Studie von Rembouskos et al. (2003) wurde für das erste Trimenon eine Aneuploidierate von 50,0% (21/42) ermittelt, des Weiteren wurden in dieser Studie die Literaturdaten aus dem zweiten/ dritten Trimenon zusammengefasst, die durchschnittliche Aneuploidierate wurde mit 8,4% (79/936) berechnet (Spanne: 0,0 – 25,9%), als isolierte Auffälligkeit mit 0,3% (2/629). Eine deutliche Diskrepanz zwischen der isolierten/kombinierten Form konnte auch in der Studie von Granese et al. (2007) detektiert werden, bei der isolierten Form fand sich eine Rate von 2,6% (1/39), beim Auftreten mit multiplen schweren Fehlbildungen von 41,7% (5/12). In der Studie von Daniel et al. (2003) fand sich mit 17,4% (12/69) eine ähnliche Aneuploidierate wie in der vorliegenden Studie. Insgesamt empfiehlt sich beim Nachweis einer isolierten SUA, wie bei den anderen sonographischen Markern, ein spezialisierter Ultraschall, eine initiale invasive Diagnostik wird nicht empfohlen.

Die Aneuploidierate der Feten mit IUGR lag in der vorliegenden Studie bei 50,8% (33/65) bzw. 46,4% (129/278), bei isoliertem Vorliegen bei 37,5% (3/8) bzw. 32,1% (18/56). Die Literaturdaten bezüglich der Daten im ersten Trimenon sind begrenzt, in der Übersichtsarbeit von Sagi-Dain et al. (2017) konnte ein Aneuploidierate von 4,7% (19/403) ermittelt werden (2 Studien). In der Studie von Snijders et al. (1993), die Feten mit IUGR im zweiten und dritten Trimenon untersuchten, zeigte sich eine deutliche Abnahme der Aneuploidierate mit zunehmendem Gestationsalter, während in ca. 38% der Feten mit IUGR zwischen der 18. und 25.SSW eine Aneuploidie detektiert wurde, sank die Rate zwischen der 26. und 33.SSW auf ca. 10% sowie auf ca. 15% zwischen der 34. und 41. SSW. Des Weiteren ließ sich in den Studien von Snijders et al. (1993) sowie Nicolaides et al. (1992c), die Aneuploidieraten von 19,4% (89/458) bzw. 20,3% (137/675) ermittelten, eine deutliche Diskrepanz bezüglich der Aneuploidierate bei isolierter (3% bzw. 2%) sowie kombinierter IUGR (40% bzw. 31%) nachweisen, die Rate bei isolierter IUGR war allerdings in der vorliegenden Studie im Gegensatz dazu deutlich höher. In der Studie von Daniel et al. (2003) lag die Aneuploidierate im zweiten Trimenon mit 36,1% (35/97) ähnlich hoch wie in der vorliegenden Studie. Insgesamt ist somit vor allem bei einer früh auftretenden IUGR von einem hohen Aneuploidierisiko auszugehen.

Somit ist bei der Detektion der oben aufgeführten sonographischen Auffälligkeiten von einem hohen Risiko für das Vorliegen einer chromosomalen Aberration auszugehen und eine entsprechende weiterführende Abklärung angeraten. Unter anderem ergab sich, im Einklang mit den Daten aus der

Literatur, eine hohe Aneuploidierate beim isolierten Vorliegen eines AV-Kanals, einer Omphalozele, einer erhöhten NT/Nackenödem, eines Nackenhygroms sowie eines Hydrops fetalis.

### 4.5.2 Charakteristische Ultraschallauffälligkeiten spezifischer Chromosomenstörungen

Die Monosomie X war die am häufigsten nachzuweisende Chromosomenstörung bei Feten mit Nackenhygrom sowie Hydrops fetalis im ersten Trimenon, auch im zweiten Trimenon wurde sie häufig detektiert, insgesamt fand sich dort allerdings häufiger eine Trisomie 21 in der vorliegenden Studie. Für das Hygroma colli zeigten sich übereinstimmende Werte in der Studie von Graesslin et al. (2007), die in 36,8% der aneuploiden Feten im ersten Trimenon eine Trisomie 21 nachwiesen (Literaturvergleich: 11,6 – 37,2%) (34,6%*), in 29,0% eine Monosomie X (15,4 – 55,0%) (40,7%*), in 18,5% eine Trisomie 18 (15,0 – 40,0%) (8,6%*) sowie in 7,9% eine Trisomie 13 (0,0 – 10,0%) (7,4%*). Im ersten Trimenon fand sich in der Übersichtsarbeit von Molina et al. (2006) in 60,4% der aneuploiden Feten mit Nackenhygrom eine Trisomie 13/18/21 sowie in 30,2% eine Monosomie X, in der Studie von Scholl et al. (2012) mit 39,0% als häufigste Aneuploidie eine Trisomie 21, gefolgt von der Monosomie X mit 22,0% sowie in der Übersichtsarbeit von Nicolaides et al. (1993b) in 73,9% (30,0 – 100%) eine Monosomie X (37,0%*), in 14,9% (0,0 – 50,0%) eine Trisomie 21 (46,3%*) sowie in 8,1% (0,0 – 33,3%) eine Trisomie 13 (3,7%*). In der Studie von Snijders et al. (1996a) fand sich im zweiten Trimenon in 76,5% eine Monosomie X (37,0%*), in 12,2% eine Trisomie 21 (46,3%*) sowie in 6,1% eine Trisomie 18 (11,1%*) bei den aneuploiden Feten. Die Daten bezüglich der detektierten Chromosomenaberrationen beim Hydrops fetalis im ersten Trimenon sind gering, im zweiten Trimenon fand sich in der Studie von Nicolaides et al. (1992c) mit Abstand am häufigsten eine Trisomie 21 in 56,0% der aneuploiden Feten (36,5%*), gefolgt von der Monosomie X, der Trisomie 13 und der Triploidie in jeweils 8,0% (29,4%, 1,2%, 1,2%*) sowie der Trisomie 18 in 4,0% (24,7%*), in der Studie von Daniel et al. (2003) fand sich bei den 65 Feten mit Hydrops fetalis mit 16 Fällen am häufigsten eine Monosomie X, gefolgt von der Trisomie 21 in 11 Fällen, der Trisomie 18 in 6 Fällen sowie der Trisomie 13 in 1 Fall. Insgesamt ist somit sowohl beim Nackenhygrom als auch beim Hydrops fetalis häufig von einer Trisomie 21 sowie einer Monosomie X auszugehen, die entsprechenden Literaturdaten variieren allerdings deutlich.

Bei der HPE sowie der LKG war die Trisomie 13 vor allem in Kombination mit weiteren sonographischen Auffälligkeiten die vorherrschende zu detektierende Chromosomenstörung mit einer hohen Aneuploidierate. Aufgrund niedriger Fallzahlen (echodichte Nieren – Aneuploidierate für die Trisomie 13 in der Gesamtkohorte – 28,6% (4/14) bzw. 31,3% (5/16), Polydaktylie – 52,9% (9/17) bzw. 53,3% (8/15), Augenauffälligkeiten – 33,3% (1/3) bzw. 40,0% (6/15)), niedriger Aneuploidieraten (Megazystis – 10,3% (4/39) bzw. 13,3% (2/15)) sowie uneinheitlicher Datenlage (Auffälligkeiten des Kleinhirns – 14,3% (2/14) bzw. 14,5% (9/62), auffälliges Profil – 17,6% (3/17) bzw. 9,3% (4/43)) wurden weitere Ultraschallauffälligkeiten bei denen die Trisomie 13 ebenfalls einen großen prozentualen Anteil der Aneuploidien in der vorliegenden Studie ausmachte nicht weiter beleuchtet. Für die HPE fanden sich übereinstimmende Ersttrimesterdaten in der Studie von Syngelaki et al. (2017), die in 62,1% (45,5%*) der aneuploiden Feten mit HPE eine Trisomie 13 sowie jeweils in 17,2% (0,0%*) eine Trisomie 18 bzw. eine Triploidie detektierten. Auch im zweiten/dritten Trimenon dominierte wie in der vorliegenden Studie die Trisomie 13, die Werte für die Trisomie 13 lagen im Durchschnitt bei 69,8% (45,5 – 100%) (76,9%*), für die Trisomie 18 bei 13,3% (0,0 – 20,0%) (15,4%*) sowie für

die Triploidie bei 2,4% (0,0 – 21,4%) (7,7%*) (Nicolaides et al. 1992c; Berry et al. 1990; Blaas et al. 2002; Bullen et al. 2001; Acevedo-Gallegos et al. 2013; Daniel et al. 2003). Auch bei der LKG konnte in der Literatur am häufigsten eine Trisomie 13 nachgewiesen werden, im Einklang mit der vorliegenden Studie, fand sich in 48,4 – 77,8% der aneuploiden Fälle im zweiten/dritten Trimenon eine Trisomie 13 (46,2%*), eine Trisomie 18 in 10,0 – 32,3% (20,5%*), eine Trisomie 21 in 0,0 – 3,2% (2,6%*), eine Triploidie in 0,0 – 3,2% (0,0%*) sowie eine Monosomie X in 0,0 – 5,0% (0,0%*) (Nicolaides et al. 1993a; Nyberg et al. 1995; Bergé et al. 2001; Snijders et al. 1996a; Snijders et al. 1995b).

Beim VSD, der Omphalozele, der Zwerchfellhernie, der Radiusaplasie, dem Klumpfuß, der SUA sowie der IUGR im zweiten Trimenon dominierte die Trisomie 18. Auch hier wurden Ultraschallauffälligkeiten aufgrund niedriger Aneuploidieraten (Plexuszysten – Aneuploidierate für die Trisomie 18 in der Gesamtkohorte – 5,3% (1/19) bzw. 9,2% (27/294), Spina bifida – 11,1% (2/18) bzw. 10,8% (7/65), Polyhydramnion – 11,1% (1/9) bzw. 12,5% (13/104)), niedriger Fallzahlen (Megazystis – 25,6% (10/39) bzw. 6,7% (1/15), flektierte überlappende Finger – 100% (4/4) bzw. 58,8% (10/17), Wiegenkufenfüße – 100% (2/2) bzw. 70,0% (7/10)) sowie uneinheitlicher Datenlage (auffällige Fingerhaltung – 71,4% (10/14) bzw. 34,5% (19/55), Fußfehlstellung – 33,3% (3/9) bzw. 12,5% (3/24), auffälliger Doppler – 21,4% (6/28) bzw. 7,2% (5/69)) bei denen häufig eine Trisomie 18 nachzuweisen war nicht weiter diskutiert. Für die ausgewählten Ultraschallauffälligkeiten fand sich auch in der Literatur eine Prädominanz für die Trisomie 18. In der Studie von Hyett et al. (1997), die postmortem 112 aneuploide Feten mit Herzfehler zwischen der 11. und 16. SSW untersuchten, konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines VSD sowie multiplen Klappendefekten und der Trisomie 18 detektiert werden, in der Studie von Paladini et al. (2000b) lag der Anteil der Feten mit VSD, Aneuploidie und Trisomie 18 mit 92,8% (35,7% bzw. 45,0%*) sogar noch höher als in der vorliegenden Studie, eine Trisomie 21 (21,4% bzw. 27,5%*) oder eine Trisomie 13 (14,3% bzw. 15,0%*) ließ sich nicht nachweisen. In der Studie von Gedikbaşı et al. (2010) fand sich ähnlich wie in der vorliegenden Studie in 54,5% der aneuploiden Feten eine Trisomie 18, gefolgt von der Trisomie 21 mit 36,4% sowie der Trisomie 13 mit 9,1%, in der Studie von Paladini et al. (2000a) zeigte sich in 44,8% als ursächliche Aneuploidie eine Trisomie 18, in 41,4% eine Trisomie 21 sowie in 6,9% eine Trisomie 13. Auch bei Feten mit Omphalozele ließ sich häufig eine Trisomie 18 nachweisen, im ersten Trimenon konnten in den Studien von Snijders et al. (1995a) sowie Blazer et al. (2004) zusammenfassend in 65,2% (61,1%*) der aneuploiden Feten eine Trisomie 18 detektiert werden, gefolgt von der Trisomie 13 in 8,7% (20,4%), der Trisomie 21 in 8,7% (5,6%*), der Triploidie in 8,7% (1,7%*) sowie der Monosomie X in 4,3% (13,0%*). Die Zusammenfassung der Daten aus dem zweiten/dritten Trimenon aus den Studien von Gilbert and Nicolaides (1987), Eydoux et al. (1989), Hughes et al. (1989), Benacerraf et al. (1990b), Geijn et al. (1991), Nicolaides et al. (1992d), Getachew et al. (1992), Veciana et al. (1994), Snijders et al. (1995c), Chen et al. (1996) sowie Brantberg et al. (2005) ergab in 70,7% der aneuploiden Feten eine Trisomie 18 (70,7%*), in 16,6% eine Trisomie 13 (19,5%*), in 3,4% eine Triploidie (0,0%*) sowie in jeweils 1,5% eine Trisomie 21 (0,0%*) bzw. eine Monosomie X (0,0%*). In der Übersichtsarbeit von Snijders et al. (1995a), die ebenfalls die Studiendaten im zweiten/dritten Trimenon auswerteten, fand sich in 59,7% der aneuploiden Feten eine Trisomie 18 sowie in 20,8% eine Trisomie 13. Bei der Zwerchfellhernie ließen sich für das erste Trimenon keine vergleichbaren Daten eruieren. In Studien aus dem zweiten/dritten Trimenon ließ sich ebenfalls am häufigsten eine Trisomie 18 (29,4 – 66,7% der Aneuploidien; 50,0%*) detektieren, in 11,7 – 27,3% eine Trisomie 13 (16,7%*), in 0,0 – 16,7% eine Monosomie X (0,0%*), in 0,0 – 9,1% eine Triploidie (0,0%*) sowie in

9,1 – 35,9% eine strukturelle Chromosomenstörung (25,0%*) (Nicolaides et al. 1992c; Dillon et al. 2000; Witters et al. 2001; Daniel et al. 2003; Garne et al. 2002; Snijders et al. 1996a; Bollmann et al. 1995; Benacerraf and Adzick 1987; Tonks et al. 2004; Thorpe-Beeston et al. 1989). Eine Radiusaplasie wurde in der vorliegenden Studie sehr selten detektiert, die Aneuploidierate lag bei 55,6% (5/9) bzw. 53,8% (7/13), dabei handelte es sich bei allen auffälligen Befunden um eine Trisomie 18. Nur in einem Fall lag die Radiusaplasie als isolierte Auffälligkeit bei einem Fetus mit Trisomie 18 vor, in den restlichen Fällen wurden mehrere sonographische Fehlbildungen beschrieben. In der Studie von Dicke et al. (2015), die 120 Fälle mit Reduktionsdefekt untersuchten (Aneuploidierate von 5,0%), fand sich in 66,6% der aneuploiden Feten eine Trisomie 18, in der Studie von Brons et al. (1990) wurden sieben Feten mit Radiusaplasie beschrieben, in 42,8% ließ sich eine Trisomie 18 nachweisen. Bei Feten mit Klumpfuß, bei denen in der vorliegenden Studie eine Aneuploidierate von 41,7% (5/12) bzw. 27,4% (20/73) (isoliert 0,0% (0/1) bzw. 6,9% (2/29)) ermittelt wurde, fand sich ebenfalls am häufigsten eine Trisomie 18 in 60,0% bzw. 65,0% der aneuploiden Fälle, in 40,0% bzw. 15,0% konnte eine Trisomie 21 nachgewiesen werden. Insgesamt dominierte auch in der Literatur mit Abstand die Trisomie 18 bei Feten mit Klumpfüßen und Aneuploidie, u. a. fand sich in der Studie von Rijhsinghani et al. (1998) in 80,0% (4/5) der aneuploiden Feten eine Trisomie 18 (Rest: 1x strukturelle Chromosomenstörung), in der Studie von Bakalis et al. (2002) in 77,8% (7/9) (Rest: jeweils 1x Trisomie 21, Triploidie), in der Studie von Carroll et al. (2001) in 66,7% (6/9) (Rest: jeweils 1x Triploidie, Monosomie X, Klinefelter-Syndrom), in der Studie von Offerdal et al. (2007) in 66,7% (10/15) (Rest: jeweils 1x Trisomie 21, Trisomie 13, Triploidie, 47,XYY-Syndrom, strukturelle Chromosomenstörung), in der Studie von Sucu and Demir (2020) in 60,0% (9/15) (Rest: 4x Trisomie 21, 1x Trisomie 13, 1x Klinefelter-Syndrom) sowie in der Studie von Mammen and Benson (2004) in 53,3% (8/15) (Rest: 4x strukturelle Chromosomenstörung, 1x Trisomie 21, 1x Triploidie, 1x Geschlechtschromosomenstörung). Bezüglich der Empfehlung einer invasiven Diagnostik bei isoliertem Vorliegen konnten verschiedene Meinungen in der Literatur eruiert werden, insgesamt zeigte sich in den Übersichtsarbeiten von Mascio et al. (2019) sowie Lauson et al. (2010) mit 3,4% (9/267, 2x Trisomie 18, 1x Trisomie 21, 4x Geschlechtschromosomenstörung) bzw. 1,7% (8/463, 2x Trisomie 21, 1x Trisomie 18, 2x Klinefelter-Syndrom, 2x 47,XYY, 1x Triple-X-Syndrom) zwar niedrige Raten, in der Studie von Lauson et al. (2010) wurde allerdings eine mögliche Assoziation mit dem Triple-X-Syndrom, dem Klinefelter-Syndrom sowie dem 47,XYY-Syndrom diskutiert, aufgrund der geringen klinischen Auffälligkeiten der entsprechenden Chromosomenstörungen wurde sogar von einer noch höheren Rate ausgegangen. In der vorliegenden Studie ließ sich diese Vermutung nicht bestätigen, zum Zeitpunkt der AC fand sich lediglich ein Fetus mit Klumpfuß und Triple-X-Syndrom. Bei Feten mit SUA ließ sich ebenfalls am häufigsten eine Trisomie 18 nachweisen. In der Studie von Rembouskos et al. (2003) zeigte sich in 66,7% der aneuploiden Fälle im ersten Trimenon eine Trisomie 18 (39,4%*), in 23,8% eine Trisomie 21 (15,2%*) sowie in 9,5% andere Chromosomenstörungen. Des Weiteren wurden in dieser Studie die Literaturdaten aus dem zweiten/dritten Trimenon zusammengefasst, im Einklang mit der vorliegenden Studie fand sich eine Trisomie 18 in 0,0 – 100% (41,8% (33/79)) (46,2%*), eine Trisomie 13 in 0,0 – 40,0% (19,0% (15/79)) (15,4%*), eine Triploidie in 0,0 – 100% (11,4% (9/79)) (12,8%*), eine Trisomie 21 in 0,0 – 28,6% (6,3% (5/79)) (10,3%*). Vor allem die Detektion einer frühen IUGR geht mit einem hohen Risiko für eine schwere chromosomale Störung einher, vor allem für die Triploidie, die Trisomie 18 sowie die Trisomie 13, während in der Studie von Snijders et al. (1993) im ersten Trimenon die Triploidie dominierte, fand sich, wie auch in der vorliegenden Studie, im zweiten/dritten Trimenon am häufigsten eine Trisomie 18. In den Studien von Snijders et al.

(1993) sowie Nicolaides et al. (1992c) ließ sich in 40,4% bzw. 29,2% (25,6%*) der aneuploiden Feten eine Triploidie nachweisen, in 35,9% bzw. 35,0% (39,5%*) eine Trisomie 18, in 9,0% bzw. 9,5% (4,6%*) eine Trisomie 21, in 5,6% bzw. 10,9% (8,5%*) eine Trisomie 13 sowie in 6,6% (Nicolaides et al. 1992c) eine Monosomie X (3,1%*). In einer anderen Studie von Snijders et al. (1996a) konnte festgestellt werden, dass sich vor allem Feten mit Triploidie früh mit einer asymmetrischen Form der IUGR zeigten, wohingegen sich Feten mit Trisomie 18 oder Trisomie 13 zumeist erst im zweiten Trimenon mit einer symmetrischen Form präsentierten. In der vorliegenden Studie konnte leider keine Differenzierung bezüglich der Form der IUGR erfolgen.

Beim *white spot*, beim AV-Kanal, bei der Trikuspidalinsuffizienz, der Pyelektasie, dem hyperechogenen Darm, der Duodenalatresie, dem verkürzten Femur, dem auffälligem Nasenbein sowie der erhöhten NT bzw. dem Nackenödem fand sich am häufigsten eine Trisomie 21. Plexuszysten wurden aufgrund der niedrigen Aneuploidierate/Fallzahl (Aneuploidierate von 15,8% (3/19) bzw. 3,4% (9/294) für die Trisomie 21 in der Gesamtkohorte) nicht diskutiert, die Werte für das Nackenhygrom sowie den Hydrops fetalis im zweiten Trimenon wurden bereits im Abschnitt der Monosomie X eruiert. In der vorliegenden Studie konnte bei Feten mit *white spot*, bei denen die Aneuploidierate bei 29,8% (14/47) bzw. 12,4% (60/485) lag, in 78,6% bzw. 68,3% der aneuploiden Feten eine Trisomie 21 detektiert werden, in 14,3% bzw. 8,3% eine Trisomie 13, in 7,1% bzw. 6,7% eine Triploidie sowie in 0,0% bzw. 1,7% eine Monosomie X. Die meisten Studien die Feten mit EIF untersuchten, berechneten lediglich die Aneuploidieraten für die Trisomie 21 bzw. viel häufiger die Detektionsrate eines EIF bei Feten mit Trisomie 21, nur selten wurden andere Chromosomenstörungen angegeben. Die Daten im ersten Trimenon sind begrenzt, lediglich in der Studie von Dagklis et al. (2008) fanden sich 23 Feten mit EIF und einer Aneuploidierate von 64,7% (allesamt Trisomie 21), in den Studien aus dem zweiten/dritten Trimenon von Anderson and Jyoti (2003), Huggon et al. (2001), Gonçalves et al. (2006), Vibhakar et al. (1999) Bromley et al. (1995) sowie Winter et al. (2000), die Aneuploidieraten von 1,5% (4/267), 3,3% (28/853), 3,7% (14/373), 5,4% (11/204), 6,1% (4/66) sowie 9,8% (16/163) ermittelten, zeigten sich ebenfalls mit 100% lediglich Fälle mit Trisomie 21. Die Studie von Sepulveda et al. (1995) war eine der wenigen Studien, die auch andere Aneuploidien detektierte, neben drei Fällen mit Trisomie 21 fanden sich drei Fälle mit Trisomie 13 sowie ein Fall mit Trisomie 18. Auch in der Studie von Bettelheim et al. (1999), die eine Aneuploidierate von 4,4% (5/114) ermittelten, fanden sich neben drei Fällen mit Trisomie 21, ein Fall mit Monosomie X und ein Fall mit Trisomie 13. Eine deutliche Assoziation für die Trisomie 21 mit hoher Aneuploidierate fand sich beim Vorliegen eines AV-Kanals. Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie fand sich in der Studie von Fesslova et al. (2002) als häufigste Chromosomenstörung im zweiten/dritten Trimenon eine Trisomie 21 in 69,7% der aneuploiden Fälle (62,3%*), gefolgt von der Trisomie 18 in 27,3% (27,9%*) und der Trisomie 13 in 3,0% (0,0%*). Auch in den anderen Studien dominierte die Trisomie 21, höhere Raten fanden sich u. a. in den Studien von Paladini et al. (2000b) mit 90,0% der Aneuploidien, in der Studie von Song et al. (2009) mit 87,2% (Trisomie 18 – 7,7%, Monosomie X – 2,6%), in der Studie von Gedikbaşı et al. (2010) mit 81,8% (Trisomie 18 – 18,2%), in der Studie von Huggon et al. (2000) mit 80,4% (Trisomie 18 – 12,1%, Trisomie 13 – 3,7%) sowie in der Studie von Tennstedt et al. (1999) mit 69,7% (Trisomie 18 – 23,1%). Lediglich in der Studie von Yıldırım et al. (2009) fand sich mit 47,6% (Trisomie 18 – 33,3%, Trisomie 13 – 14,3%, Triploidie – 4,8%) eine niedrigere Rate als in der vorliegenden Studie. Auch bei der Trikuspidalinsuffizienz dominierte die Trisomie 21 als ursächliche Aneuploidie, im ersten Trimenon konnte in den Studien von Falcon et al. (2006) sowie Faiola et al. (2005) in 60,2% bzw. 59,8% (77,5%*) der aneuploiden Feten eine Trisomie 21 nachgewiesen werden, in 32,8% bzw.

27,0% (7,5%*) eine Trisomie 18 sowie in 7,0% bzw. 13,1% eine andere Chromosomenstörung. In den Ersttrimesterstudien von Huggon et al. (2003), Wiechec et al. (2015) sowie Kagan et al. (2009b) konnte die Trisomie 21 mit 65,5%, 62,5% bzw. 76,4% ebenfalls am häufigsten detektiert werden, neben der Trisomie 18 (17,2%, 21,9%, 6,7%) wurden auch die Werte für die Trisomie 13 (10,3%, 6,3%, 6,7% (2,5%*)) sowie die Monosomie X angegeben (5,2%, 6,3%, 3,4% (5,0%*)). Auch bei der Nierenbeckenerweiterung/Pyelektasie, mit einer Aneuploidierate von 34,1% (15/44) bzw. 15,3% (40/262), fand sich in der vorliegenden Studie als häufigstes die Trisomie 21 in 40,0% bzw. 60,0% der aneuploiden Feten, weitaus seltener fanden sich eine Trisomie 13 (6,7% bzw. 15,0%), eine Trisomie 18 (6,7% bzw. 10,0%), eine Triploidie (6,7% bzw. 5,0%) bzw. eine Monosomie X (6,7% bzw. 2,5%). In der Studie von Nicolaides et al. (1992b) konnte gezeigt werden, dass sich zwar kein deutlicher Unterschied in der Aneuploidierate zwischen einer milden bzw. moderaten oder schweren Pyelektasie im zweiten/dritten Trimenon zeigte (13,4% (37/276) vs. 11,2% (23/206)), allerdings eine unterschiedliche Verteilung der detektierten Chromosomenstörungen. Während bei der milden Pyelektasie die Trisomie 21 dominierte (40,5% der aneuploiden Feten, Trisomie 13 – 21,6%, Trisomie 18 – 18,9%, Monosomie X – 5,4%), fand sich bei der moderaten/schweren Pyelektasie in der Gruppe der aneuploiden Feten am häufigsten eine Trisomie 13 (21,7%), gefolgt von der Trisomie 18 (17,4%), sowie der Trisomie 21 bzw. der Monosomie X (jeweils 13,0%). Eine Unterteilung des Schweregrades war in der vorliegenden Studie nicht möglich. Beim hyperechogenen Darm, der als Softmarker für die Trisomie 21 im zweiten Trimenon angesehen wird, lag die Aneuploidierate in der vorliegenden Studie bei 53,3% (8/15) bzw. 21,4% (18/84) mit deutlicher Prädominanz der Trisomie 21. In der Literatur fanden sich ähnliche Daten, in den Studien von Al-Kouatly et al. (2001) (Aneuploidierate von 3,7% (5/136)), Berlin (1999) (3,7% (4/106)), Goetzinger et al. (2011) (6,5% (17/620)), Bromley et al. (1994) (16,0% (8/50)), Nyberg et al. (1993b) (21,8% (12/55) sowie Scioscia et al. (1992) (27,3% (6/22)) lag der Anteil der Feten mit Aneuploidie und Trisomie 21 im zweiten/dritten Trimenon zwischen 50,0 – 83,3% (61,1%*), gefolgt von der Trisomie 18 in 0,0 – 20,0% (11,1%*), der Trisomie 13 in 0,0 – 11,8% (11,1%*), der Monosomie X in 0,0 – 12,5% (0,0%*) sowie der Triploidie in 0,0 – 16,7% (0,0%*). Bei der Duodenalatresie (Aneuploidierate von 25,0% (1/4) bzw. 32,4% (11/34)) fanden sich sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur nahezu nur Fälle mit Trisomie 21, nur selten ließen sich andere ursächliche Chromosomenaberrationen nachweisen. Die Übersichtsarbeit von Nicolaides et al. (1993b) beschrieb eine Aneuploidierate für die Trisomie 21 im zweiten/dritten Trimenon von 20 – 30%, in der Studie von Nicolaides et al. (1992d) (Rate von 43% (10/23)), Bishop et al. (2019) (28,6% (6/21)) sowie Daniel et al. (2003) (28,6% (6/21)) konnte in 83,3 – 100% (81,8%*) der Feten mit Duodenalatresie und Aneuploidie eine Trisomie 21 detektiert werden. Die Studie von Benacerraf et al. (1991) war eine der ersten, die eine Assoziation eines verkürzten Femur und der Trisomie 21 postulierte, in der Studie von Longo et al. (2004) konnte eine signifikante Abweichung für die Trisomie 21 im ersten Trimenon detektiert werden, für die anderen Chromosomenstörungen ergab sich kein Unterschied in der Femurlänge im Vergleich mit der Gruppe der euploiden Feten. In den Studien von Daniel et al. (2003) (Aneuploidierate von 29,5% (18/61)) sowie Liu et al. (2019) (13,6% (8/59)) (18,2% (16/88)*) fanden sich in 55,6% bzw. 62,5% (68,8%*) der Aneuploidien eine Trisomie 21, gefolgt von der Trisomie 18 mit 33,3% bzw. 0,0% (6,3%*) und der Monosomie X mit 11,1% bzw. 25,0% (6,3%*). Auch in der Übersichtsarbeit von Agathokleous et al. (2013) fand sich eine LR von 6,4 für die Trisomie 21, beim isolierten Vorliegen wurde eine LR von 0,61 ermittelt. Auch das fehlende/hypoplastische Nasenbein zählt zu den sonographischen Softmarkern für die Trisomie 21, in den Ersttrimesterstudien von Kagan et al. (2009a), Geipel et al. (2010), Cicero et al.

(2006) sowie Cicero et al. (2003) fand sich im Einklang mit der vorliegenden Studie in 68,0 – 73,1% (71,7%*) der aneuploiden Feten eine Trisomie 21, eine Trisomie 18 in 17,6 – 21,4% (11,7%*), eine Trisomie 13 in 3,1 – 8,9% (3,3%*), eine Monosomie X in 0,0 – 4,2% (1,7%*) sowie eine Triploidie in 0,0% (1,7%*). In der Studie von Kagan et al. (2006) fand sich bei den 2168 Feten mit erhöhter NT und Aneuploidie, wie in der vorliegenden Studie, mit 54,0% (48,0%*) mit Abstand am häufigsten eine Trisomie 21, in 19,3% eine Trisomie 18 (19,3%*), in 9,7% eine Monosomie X (15,7%*), in 7,5% eine Trisomie 13 (6,9%*) sowie in 2,1% eine Triploidie (1,4%*), des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei einer Trisomie 21 die NT-Werte zumeist kleiner 4,5 mm lagen, während bei der Trisomie 13 bzw. Trisomie 18 häufig Werte zwischen 4,5 – 8,4 mm und bei der Monosomie X Werte > 8,5 mm ermittelt wurden (Differenzierung der Aneuploidierate war in der vorliegenden Studie nicht möglich). Auch bei der verdickten Nackenfalte/Nackenödem im zweiten/dritten Trimenon zeigte sich ein ähnliches Bild, in den Studien von Snijders et al. (1996a) sowie Nicolaides et al. (1992a) zeigte sich in 69,1% bzw. 58,5 (65,5%*) der Fälle mit Aneuploidie eine Trisomie 21, gefolgt von der Monosomie X in 8,1% bzw. 5,7% (4,1%*) und der Trisomie 18 in 7,3% bzw. 9,4% (14,2%*), in der Studie von Nicolaides et al. (1992a) wurden des Weiteren die Werte für die Trisomie 13 mit 13,2% (4,6%*) sowie die Triploidie mit 3,8% (0,0%*) angegeben.

Beim Oligohydramnion konnte am häufigsten eine Triploidie nachgewiesen werden. Auch bei der auffälligen Hand/Fingerhaltung (Aneuploidierate für die Triploidie von 21,4% (3/14) bzw. 14,5% (8/55) in der Gesamtkohorte), der Fußfehlstellung (11,1% (1/9) bzw. 12,5% (3/24)) sowie der frühen IUGR (16,7% (11/66) bzw. 11,9% (33/278)) und dem auffälligem Kleinhirn (14,3% (2/14) bzw. 9,7% (6/62)) war die Triploidie eine häufig zu detektierende Chromosomenstörung, diese Auffälligkeiten wurden allerdings bereits an anderer Stelle beleuchtet oder aufgrund niedriger Fallzahlen oder uneinheitlicher Datenlage nicht weiter besprochen. Bei Feten mit Oligohydramnion (Aneuploidierate von 38,3% (18/47) bzw. 25,3% (19/75)) konnte in der vorliegenden Studienkohorte mit 22,2% bzw. 42,1% der Aneuploidien am häufigsten eine Triploidie nachgewiesen werden, in etwa gleich häufig fand sich eine Trisomie 21 (16,7% bzw. 10,5%) sowie eine Monosomie X (16,7% bzw. 5,3%) und nachfolgend eine Trisomie 13 (11,1% bzw. 15,8%) sowie eine Trisomie 18 (5,6% bzw. 10,5%). Die Literatur bezüglich der chromosomalen Aberrationen bei Feten mit Oligohydramnion im ersten sowie zweiten Trimenon sind begrenzt, da bei den meisten Feten mit Aneuploidie und einer frühen IUGR mit Oligohydramnion zumeist kurze Zeit später eine Fehlgeburt eintritt und die Feten dementsprechend zumeist nicht mehr nachuntersucht werden. Die Triploidie ist die häufigste Aneuploidie die sich in der Frühschwangerschaft mit diesen Auffälligkeiten präsentiert, im Umkehrschluss tritt eine frühe IUGR mit Oligohydramnion (zumeist im zweiten Trimenon) bei etwa 40 – 60% der Feten mit Triploidie auf (Chen et al. 2007).

Somit lässt sich zeigen, dass eine Vielzahl von sonographischen Auffälligkeiten hinweisend sein können für die Detektion einer spezifischen Chromosomenstörung. Andere Ultraschallauffälligkeiten wiederum werden ebenfalls häufig bei aneuploiden Feten beobachtet, sind allerdings nicht pathognomisch (in der vorliegenden Studie u. a. die Ventrikulomegalie, die Balkenagenesie, die Mikro-/Brachyzephalie, komplexe Herzfehlern sowie die Ösophagusatresie).

## 4.6 Pränataldiagnostik im zeitlichen Verlauf

Der große Vorteil dieser Studie bestand darin, dass die Veränderungen in der Pränatalmedizin über einen Zeitraum von 15 Jahren beurteilt werden konnten, in der unter anderem Anfang 2000 der standardisierte integrierte ETT (Serumscreening + NT) sowie 2012/2013 die nicht-invasiven Pränaltests (NIPT) in die Pränataldiagnostik integriert wurden. Die Auswertung umfasste die Entwicklung der Anzahl an invasiven Untersuchungsmethoden, der Aneuploidieraten sowie der jeweiligen Indikationen für die invasive Diagnostik.

### 4.6.1 Anzahl der invasiven Diagnostik im zeitlichen Verlauf

Im Einklang mit der Literatur zeigte sich in der vorliegenden Studie eine deutliche Abnahme der invasiven Fruchtwasseruntersuchungen über den untersuchten Zeitraum von 2000 bis 2015. Während 2001 noch 3333 AC-Untersuchungen veranlasst wurden, lag die Anzahl in 2015 lediglich bei 699. Bei den CVS-Untersuchungen zeigte sich bis etwa 2011/2012 ein Anstieg, von 2013 bis 2015 wiederum wurden sinkende Zahlen beobachtet. Der Rückgang der invasiven Untersuchungen begründet sich darin, dass sich im Verlauf der Jahre zunehmend die Durchführung der nicht-invasiven Untersuchungen (Serumbiochemie + Ersttrimesterultraschall (NT, fetales Nasenbein, Trikuspidalklappe, Flussprofil im Ductus venosus etc.)) etablierten und bei unauffälligem Ergebnis zumeist keine invasive Diagnostik mehr veranlasst bzw. bei Auffälligkeiten eine CVS durchgeführt wurde, was wiederum die steigenden Zahlen bis 2011/2012 erklärt. Der deutliche Abfall ab den Jahren 2012/ 2013 lässt sich unmittelbar durch die Einführung des NIPT erklären, der als Testoption von einem Großteil der Schwangeren als Alternative zur invasiven Diagnostik in Anspruch genommen wurde. Im Einklang mit der vorliegenden Studie zeigte sich in der spanischen Studie von Mademont-Soler et al. (2011) ab 2005 ein deutlicher Abfall der AC-Untersuchungen, gleichzeitig konnte ein Anstieg der CVS-Untersuchungen ab 2006 verzeichnet werden (ETT-Einführung 2005). Gleiches zeigte sich auch in der Studie von Awomolo et al. (2018), die zwischen 2006 und 2015 einen Abfall der AC- sowie einen Anstieg der CVS-Untersuchungen in den USA detektierten (Einführung des ETT in 2005 sowie des NIPT in 2012) sowie in der Studie von Comas et al. (2014), die ermittelten, dass im Jahr 1999 bei 49% der Schwangeren in Spanien eine invasive Diagnostik durchgeführt wurde wohingegen die Rate im Jahr 2011 nur mehr bei 12% lag, der relative Anteil der CVS-Untersuchungen stieg von 3% auf 13%. Im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Schwangeren, die eine nicht-invasive Diagnostik in Anspruch nahmen, von 57% im Jahr 1999 auf 89% im Jahr 2011 anstieg. Ein kontinuierlicher Anstieg der ETT-Untersuchungen konnte auch in der dänischen Studie von Lichtenbelt et al. (2011) eruiert werden (ca. 2000 ETT-Untersuchungen im Jahr 2004, 4700 im Jahr 2009), was sich wiederum in der Gesamtanzahl an invasiven Untersuchungen wiederspiegelte. Während im Jahr 2000 noch 1601 invasive Untersuchungen veranlasst wurden, sank die Zahl bis 2009 auf 800. Den deutlichsten Abfall fand sich wie nicht anders zu erwarten ab 2004 (Einführung des ETT), vor allem bei Schwangeren ≥ 36 Jahre, die CVS-Untersuchungen blieben nahezu konstant (relativer Anstieg an der Anzahl der Gesamtuntersuchungen). Auch in der dänischen Studie von Srebniak et al. (2017) konnte die Abnahme der invasiven Diagnostik von 2009 (1619) bis 2015 (682) beobachtet werden, im Gegenzug wurden im Jahr 2014 430 sowie im Jahr 2015 641 NIPT veranlasst. In der australischen Studie von Kane et al. (2017), die explizit die Zahlen für die CVS-Untersuchungen zwischen 2009 und 2015 beleuchteten, konnte gezeigt werden, dass die Zahlen trotz steigender

Anzahl an durchgeführten NT-Messungen bis 2013 nahezu konstant blieben und erst nach Einführung des NIPT absanken. Den deutlichen Abfall der Untersuchungszahlen zeigte sich des Weiteren in der taiwanesischen Studie von Chang et al. (2012) (1981 – 2010), in der australischen Studie von Robson and Hui (2015) (1994 – 2014) sowie in der australischen Studie von Hui et al. (2016) (1976 – 2013), die wiederum auch die steigenden Zahlen der ETT abbildeten.

### 4.6.2 Aneuploidierate im zeitlichen Verlauf

Durch die optimierte Risikoevaluierung aufgrund der nicht-invasiven Techniken zeigte sich im Verlauf eine zunehmende Selektionierung der Patienten bei denen eine invasive Diagnostik veranlasst wurde und konsekutiv eine erhöhte Aneuploidierate. In der Studie von Mademont-Soler et al. (2011) zeigte sich, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, eine deutliche Zunahme der detektierten Chromosomenstörungen bei den CVS-Untersuchungen zwischen 1998 und 2009, im Gegensatz dazu fand sich keine Veränderung bei den AC-Untersuchungen. In der vorliegenden Studie konnte bei den AC-Untersuchungen ein Anstieg der Aneuploidierate von 2,6% im Jahr 2001 auf 7,5% im Jahr 2015 detektiert werden, bei der CVS zeigt sich ein ähnliches Bild (2001 – 12,0%, 2015 – 38,9%), die Zahlen schwankten jedoch deutlicher. Eine ähnliche Rate ließ sich in der Studie von Comas et al. (2014) detektieren, die einen Anstieg von 2,5% auf 5,9% ermittelten (10426 AC- sowie 619 CVS-Untersuchungen zwischen 1999 und 2011). Auch in den Studien von Awomolo et al. (2018) (2006 – 2015), Bijok et al. (2020) (1991 – 2016) sowie Hui et al. (2016) (1976 – 2013) zeigten sich steigende Aneuploidieraten, in der Gesamtkohorte (CVS + AC) stieg der Anteil an chromosomal auffälligen Feten von 11,4% auf 27,0%, von 5,8% auf 15,7% bzw. von ca. 1% auf 15,8%. In der Studie von Lichtenbelt et al. (2011) stieg die Aneuploidierate von 5,5% im Jahr 2000 auf 9,4% im Jahr 2009 (78,8% AC, 21,0% CVS), in der Studie von Kane et al. (2017) von 14,8% auf 28,4% (2008 bis 2015, CVS).

### 4.6.3 Indikationen für die invasive Diagnostik im zeitlichen Verlauf

Eine isolierte Altersindikation (Patienten ≥ 35 Jahre ohne weitere Indikationsangabe) stellte bei der AC im gesamten Untersuchungszeitraum die häufigste Indikation dar, der Anteil sank von 59,4% im Jahr 2000 auf 47,6% im Jahr 2015, bei der CVS von 44,0% im Jahr 2000 auf 8,7% im Jahr 2015. Auch hier zeigte sich der deutlichste Abfall ab 2012/2013 (NIPT-Einführung), im Gegenzug stieg zwischen 2000 und 2015 der Anteil der Schwangeren die aufgrund eines auffälligen ETT (CVS: 0,0 – 26,2%, AC: 5,3 – 13,9%) oder aufgrund eines auffälligen Ultraschalls (CVS: 25,0 – 66,7%, AC: 5,7 – 27,3%) zugewiesen wurden. Im Einklang mit der vorliegenden Studie fand sich auch in der dänischen Studie von Lichtenbelt et al. (2011) das isolierte erhöhte Alter als häufigste Indikation. Beginnend mit einer Rate von 87,1% zwischen 2000 und 2003, sank der Anteil auf 82,7% zwischen 2004 und 2006 und auf 76,3% zwischen 2007 und 2009. Beim Serumscreening fand sich, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ein Anstieg von 4,6% im Jahr 2004 auf 17,5% im Jahr 2009. Vor allem bei Frauen < 36 Jahre stieg die Rate an sonographisch auffälligen Feten als Indikation von 36,1% im Jahr 2004 auf über 50% im Jahr 2008 sowie Auffälligkeiten im Serumscreening von ca. 10% (2001) auf 25,7% im Jahr 2008. Die Jahre 2009 – 2015 wurden in der dänischen Studie von Srebniak et al. (2017) abgebildet, die Anzahl der Schwangeren mit isolierter Altersindikation sank weiter, von 756 Fällen im Jahr 2009 auf 3 Fälle im Jahr 2015, die Indikation eines auffälligen ETT ohne sonographische Auffälligkeiten stieg von 2009 (240 Fälle) bis 2012 (464 Fälle), nach der Einführung des NIPT als weitere Testoption sanken die Raten wiederum auf 97 Fälle im Jahr 2015. In der australischen Studie von Hui et al. (2016), zeigte sich ein Absinken der Altersindikation von 77,1% im Jahr 1988 auf 15,3% in 2013, im

Gegensatz dazu fand sich im Jahr 2013 als häufigste Indikation ein auffälliger ETT in 38,2% (beinhaltete auffällige NT, Anstieg ab 2002) sowie ein auffälliger Ultraschall in 22,2% (kontinuierlicher Anstieg ab ca. 1990) als Indikation für die invasive Diagnostik. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie machten Auffälligkeiten in der Familienanamnese oder eine vorangegangene Schwangerschaft mit Chromosomenstörung oder Fehlbildung jeweils weniger als 10% der Indikationen aus und veränderten sich kaum über den Untersuchungszeitraum (1976 – 2013). Auch in der Studie von Awomolo et al. (2018) sank die Rate der isolierten Altersindikation (42,3% im Jahr 2006 auf 15,5% im Jahr 2015) in den USA, zu berücksichtigen ist, dass in dieser Studie ab dem Jahr 2008 ähnlich viele CVS wie AC-Untersuchungen durchgeführt wurden. Des Weiteren fand sich ein Anstieg der Schwangeren die aufgrund einer vorbekannten genetischen Erkrankung in der Familie punktiert wurden (3,0% auf 9,2%), mitunter aufgrund der Tatsache, dass im entsprechenden Institut ab 2010 ein Carrier-Screening für Paare mit Konsanguinität sowie ab 2012 auch für Paare ohne Verwandtschaftsverhältnis eingeführt wurde (CVS: 4,5% – 14,3% (2006 – 2015)*). In der chinesischen Studie von Chang et al. (2012) ließ sich ebenfalls der Abfall der isolierten Altersindikation für die AC zeigen, ab ca. 1994/1995 stieg im Gegenzug der Anteil der Schwangeren, die aufgrund eines auffälligen Ultraschalls bzw. einer auffälligen Biochemie überwiesen wurden. In der polnischen Studie von Bijok et al. (2020) (14302 Fälle, 77,4% AC, 8,3% CVS) sank die Rate der isolierten Altersindikation von 71,1% auf 23,9% (1991 – 2016), des Weiteren fand sich im Einklang mit der vorliegenden Studie ein Abfall der psychischen Belastungssituation/Angst der Patienten als Indikation von 8,9% auf 2,3% (CVS: 6,0% auf 1,6%, AC: 16,1% auf 4,0%*). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Indikation eines auffälligen Ultraschalls von 2,2% im Jahr 1991 auf 51,6% im Jahr 2016 anstieg, als Auffälligkeiten wurden übereinstimmend mit der vorliegenden Studie strukturelle Fehlbildungen sowie NT-Werte ≥ 95. Perzentile ausgewertet sowie die Indikation einer auffälligen Biochemie von 3,4% auf 15,1%.

## 4.7 Ausblick

Wie auch in der vorliegenden Studie zu beobachten, kam es über die letzten Jahre und Jahrzente zu einer deutlichen Reduktion der nicht-invasiven Untersuchungsverfahren. Die mögliche Erklärung hierfür ergibt sich durch die zunehmende Inanspruchnahme der nicht-invasiven Untersuchungsverfahren, vor allem der nicht-invasiven Pränataltests. Im genetikum zeigte sich dieser Trend unter anderen am Anstieg der NIPT-Untersuchungen, die von fünf im Jahr 2012 auf 164 im Jahr 2020 anstiegen. Bei den entsprechenden Screeningstrategien zeigten sich starke regionale Unterschiede. In der Studie von Boyd et al. (2008) wurden die Screeningmethoden der europäischen Länder aufgeführt, während u. a. Länder wie Österreich, Dänemark, England und Wales, Polen und die Schweiz routinemäßig ein biochemisches Screening in Kombination mit einer NT-Messung durchführen, wurde dieses Testverfahren in Deutschland zwar jeder Schwangeren routinemäßig angeboten, war bzw. ist allerdings nicht Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien und somit eine Selbstzahlerleistung. 2019 wurde in Deutschland beschlossen, dass der NIPT als Kassenleistung übernommen wird, wenn im Rahmen der ärztlichen Schwangerenbetreuung die Frage entsteht, ob eine fetale Trisomie vorliegen könnte, und dies für die Schwangere eine unzumutbare Belastung darstellt. Dies führte zu kontroversen Diskussionen, u. a. kritisierten Pränatalmediziner in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (Spirgat 2020), dass zu befürchten sei, dass der NIPT aufgrund der Kassenzulassung von den Schwangeren als bessere diagnostische Methode im Vergleich zum etablierten ETT oder zur invasiven Diagnostik eingestuft werden könnte, was im Umkehr-

schluss einen Rückgang der anderen Methoden mit sich führen würde. Vor allem die frühe feindiagnostische Ultraschalluntersuchung die im Rahmen des ETT zwischen der 12. und 14. SSW durchgeführt werde, detektiere auch in Kombination mit der Serumbiochemie weitaus mehr als die klassischen häufigen Aneuploidien, die vom NIPT abgedeckt würden. Unter anderem könnten spezifische Fehlbildungen, wie etwa eine Spina bifida, zu diesem Zeitpunkt übersehen und somit erst im späteren Verlauf der Schwangerschaft detektiert werden. Dementsprechend hatte die Sektionsleitung und das Board der Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit dem Vorstand der DEGUM Regeln formuliert, die bei der Durchführung eines NIPT zu beachten seien. Der für die vorliegende Studie wichtige Punkt umfasste die Tatsache, dass aktuell trotz verbesserter Techniken keine Risikobeurteilung für seltene autosomale Aneuploidien, strukturelle Chromosomenstörungen sowie monogene Erkrankungen mittels NIPT empfohlen werden. Vor allem die diagnostische Lücke für Mikrodeletionen und Mikroduplikationen war Bestandteil vieler entsprechender Studien. In der Studie von Comas et al. (2014) wurde berichtet, dass sich mittels Array-CGH in bis zu 1 – 3% der Feten unabhängig vom Schwangerschaftsverlauf bzw. vom Alter der Patienten eine pathogene *copy number variation* (CNV), im Sinne einer Mikrodeletion bzw. Mikroduplikation, finden lasse, mit einer Rate zwischen 5 – 8,5% bei Feten mit Ultraschallauffälligkeiten. In der Studie von Srebniak et al. (2017), die in zusätzlichen 0,6% (2009), 2,0% (2009 – 2011) bzw. 3,6% (2012 – 2015) der Feten mit Ultraschallauffälligkeiten CNVs detektierten, wurde beschrieben, dass es sich bei 20% der chromosomalen Auffälligkeiten nicht um die häufigen Aneuploidien gehandelt hatte. Des Weiteren wurden 39 von 1071 Schwangeren mit unauffälligem NIPT nachuntersucht (entweder aufgrund hohem Abklärungsbedürfnis oder im Verlauf detektierter Ultraschallauffälligkeiten). In 7,7% (3/39) konnte eine pathogene Chromosomenstörung detektiert und somit eine diagnostische Lücke von mindestens 1:350 ermittelt werden. Auch bei den Feten ohne Ultraschallauffälligkeiten fanden sich in 1,9% pathogene CNVs. Die Erklärung hierfür ergibt sich aufgrund der Tatsache, dass sich einige Mikrodeletionen bzw. Mikroduplikationen erst im Verlauf mit milden Dysmorphien präsentieren (die zumeist pränatal schwer darzustellen sind) oder keine Ultraschallauffälligkeiten aufweisen und erst im Verlauf durch eine Entwicklungsverzögerung bis hin zur geistigen Behinderung auffallen. Daraus resultierend wird in der Studie von Srebniak et al. (2017) die Durchführung einer Array-CGH bei allen invasiven Untersuchungen empfohlen. In der vorliegenden Studie fanden sich 5,0% bzw. 1,2% an Chromosomenstörungen (exkl. Trisomie 21, Trisomie 13, Trisomie 18 sowie Geschlechtschromosomenstörungen), die ein NIPT nicht detektiert hätte, in der CVS-Studie von Kane et al. (2017) lag dieser Anteil sogar bei 17,0% (58/342). Auch in der Studie von Khalil et al. (2015) wurde die Detektionsrate in Bezug auf die Implementierung des NIPT ausgewertet. Die diagnostische Lücke bei 5306 Schwangeren mit hohem Aneuploidierisiko lag in der Gesamtgruppe bei 11,1% (112/1009; NIPT bei Allen), bei Teststrategien abhängig vom NT-Wert verringerten sich diese unentdeckten chromosomalen Aberrationen von 8,6% (CVS bei Feten mit NT ≥ 5,5 mm, NIPT für den Rest), auf 8,1% bei NT-Werten ≥ 4,5 mm, 7,0% bei NT-Werten ≥ 4 mm, 6,5% bei NT-Werten ≥ 3,5 mm, 5,2% bei NT-Werten ≥ 3,0 mm und auf 4,6% bei NT-Werten ≥ 2,5 mm. Insgesamt ist somit klar ersichtlich, dass der NIPT vor allem bei Ultraschallauffälligkeiten nicht das Mittel der Wahl zur genetischen Abklärung darstellt. Ein unauffälliger NIPT kann Schwangere in einem falschen Gefühl der Sicherheit wiegen, obwohl auch bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf unabhängig vom Alter ein Aneuploidierisiko (strukturelle Chromosomenstörungen, andere Aneuploidien) besteht, dass durch die Durchführung eines NIPT nicht reduziert werden kann. Vor allem junge Patienten, bei denen das Risiko für das Auftreten einer Aneuploidie noch gering ist und somit das Risiko für das Vorliegen einer

Mikrodeletion bzw. Mikroduplikation überwiegt, können durch die Durchführung eines NIPT wenig diagnostische Sicherheit erwarten. Aufgrund der niedrigen Ausgangswahrscheinlichkeit ist sogar bei einem auffälligen NIPT-Ergebnis mit nachfolgender invasiver Diagnostik von einer höheren Rate an falsch-positiven Befunden auszugehen. In der Studie von Srebniak et al. (2017) wird daher der generelle Nutzen der Durchführung einer invasiven Diagnostik mit anschließender Array-CGH für alle Altersklassen bei hohem Abklärungsbedürfnis empfohlen. Durch die technologische Revolutionierung der NIPT-Verfahren in den letzten Jahren wird den Schwangeren inzwischen eine Reihe weiterer Testoptionen (Nachweis von weiteren Monosomien/Trisomien sowie Deletionen bzw. Duplikationen bis zu einer gewissen Größe) angeboten, über deren Zusatznutzen bzw. Genauigkeit noch wenig Daten vorliegen. Zusätzlich zu den chromosomalen Aberrationen nimmt die Abklärung monogener Erkrankungen vor allem bei einer auffälligen Schwangerschaftsanamnese (auffälliger Ultraschall, auffällige Familienanamnese) einen zunehmenden Schwerpunkt der Pränatalmedizin ein. Hierfür ist wiederum eine invasive Diagnostik erforderlich. An fetaler DNA kann dann mittels NGS je nach Fragestellung entweder gezielt auf klinisch relevant beschriebene Krankheiten hin untersucht (klinisches Exom) oder das komplette Genom (*whole exome sequencing* (WES)) ausgewertet werden. Zusätzliche diagnostische Sicherheit kann sich ebenfalls durch die Durchführung eines Trio-WES ergeben, bei dem die DNA der Eltern parallel zu der des Feten abgeklärt wird. Vor einer entsprechenden Untersuchung sollte somit ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die entsprechenden Vor- und Nachteile der jeweiligen nicht-invasiven bzw. invasiven Untersuchungen erfolgen.

# 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Pränataldiagnostik umfasst unter anderen die Risikoevaluierung für Chromosomenstörungen. Klinisch relevant sind unter anderem die Monosomie X, die Trisomie 13, die Trisomie 18, die Trisomie 21, die Triploidie sowie eine Vielzahl an strukturellen Chromosomenstörungen. Neben den nicht-invasiven Methoden (biochemisches Screening, pränataler Ultraschall, nicht-invasive Pränataltests), die lediglich ein individuelles Risiko ermitteln, kann mittels invasiver Methoden (Chorionzottenbiopsie 10. – 14. Schwangerschaftswoche, Amniozentese ab der 15. Schwangerschaftswoche) eine hohe diagnostische Sicherheit gewährleistet werden. Ziel der Arbeit war die Darstellung der Daten sowie Veränderungen der invasiven Untersuchungen über die Zeit.

**Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Daten von 2396 Chorionzottenbiopsien sowie 34182 Amniozentesen, die zwischen 2001 und 2015 am genetikum Neu-Ulm karyotypisiert wurden. Die Auswertung umfasste die Patientencharakteristika (Alter, Schwangerschaftswoche, Indikation für die invasive Diagnostik), die Anzahl der invasiven Untersuchungen sowie die Aneuploidieraten in der Gesamtkohorte sowie im zeitlichen Verlauf. Des Weiteren wurden die detektierten sonographischen Auffälligkeiten sowie der Schwangerschaftsverlauf bei Feten mit Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 sowie Triploidie ausgewertet sowie im Umkehrschluss die Aneuploidierate und nachgewiesenen Chromosomenstörungen der häufigen Ultraschallauffälligkeiten beleuchtet.

**Resultate:** 54,8% bzw. 70,5% der Patienten, bei denen eine Chorionzotten- oder Fruchtwasseruntersuchung durchgeführt wurde, waren ≥ 35 Jahre. Eine isolierte Altersindikation fand sich in 23,5% bzw. 57,2%, die Indikation eines auffälligen Ultraschalls in 50,8% bzw. 9,4%, eines auffälligen Ersttrimestertests in 16,8% bzw. 7,5%, einer psychischen Belastungssituation/Angst in 5,0% bzw. 15,8% sowie einer positiven Familienanamnese in 6,8% bzw. 1,1%. Die Aneuploidierate in den Chorionzotten lag bei 25,3% (606 Fälle, Trisomie 21 – 38,4%, Trisomie 18 – 19,0%, Monosomie X – 15,0%, strukturelle Chromosomenstörungen – 8,6%, Trisomie 13 – 6,1%, Triploidie – 4,0%) sowie im Fruchtwasser bei 3,8% (1298 Fälle, Trisomie 21 – 36,7%, strukturelle Chromosomenstörungen – 27,1%, Trisomie 18 – 12,9%, Trisomie 13 – 4,7%, Monosomie X – 4,6%, Triploidie – 3,3%). Ein Monosomie X-Mosaik fand sich in 6,6% zum Zeitpunkt der Chorionzottenbiopsie sowie in 28,3% bei der Amniozentese. Es konnte eine zunehmende Aneuploidierate mit erhöhtem maternalen Alter detektiert werden, vor allem aufgrund der Zunahme der autosomalen Trisomien, einen inversen Alterseffekt fand sich bei der Monosomie X, der Triploidie, der Tetraploidie sowie den strukturellen Chromosomenstörungen. Die Aneuploidierate war des Weiteren abhängig von der Indikation für die invasive Diagnostik, mit der höchsten Rate bei vorbekannter Chromosomenstörung eines Elternteils (64,9% bzw. 38,3%), gefolgt von einem auffälligen Ultraschall (43,7% bzw. 20,0%) sowie einem auffälligen Ersttrimestertest (30,5% bzw. 7,2%), bei isolierter Altersindikation fand sich lediglich in 3,4% bzw. 1,9% eine chromosomale Aberration. Nach auffälliger Diagnose entschieden sich 92,8% bzw. 86,0% der Patienten für einen Schwangerschaftsabbruch, bei der Monosomie X zeigte sich eine deutliche Diskrepanz (89,2% bzw. 61,1%). Insgesamt fanden sich bei Feten mit Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18, Trisomie 21 bzw. Triploidie in 100% bzw. 86,0%, in 100% bzw. 88,1%, in 100% bzw. 86,7%, in 93,5% bzw. 54,0% sowie in 100% bzw. 100% sonographische Fehlbildungen oder Softmarker. Das häufigste sonographische Merkmal der Feten mit Aneuploidie stellte eine erhöhte Nackentransparenz im ersten Trimenon dar, mit 67,1%, 69,4%, 63,1%, 75,0% bzw. 21,7%. Im zweiten Trimenon fanden sich am häufigsten Fehlbildungen bzw. Auffälligkeiten des Herzens in 18,6%,

40,7%, 37,6%, 25,3% bzw. 40,5%, Fehlbildungen des zentralen Nervensystems in 9,3%, 49,2%, 27,9%, 6,4% bzw. 47,6%, eine Wachstumsretardierung in 9,3%, 18,6%, 30,9%, 1,3% bzw. 78,6% sowie Fehlbildungen der Extremitäten in 2,3%, 20,3%, 32,7%, 5,1% bzw. 31,0%. Feten mit Monosomie X zeigten u. a. in 38,8% bzw. 46,5% ein Hygroma colli sowie in 82,4% bzw. 58,1% ein Hydrops fetalis, Feten mit Trisomie 13 u. a. in 5,6% bzw. 15,3% Auffälligkeiten des Kleinhirns, in 13,9% bzw. 16,9% eine Holoprosencephalie, in 30,6% bzw. 13,6% eine Omphalozele, in 25,0% bzw. 13,6% eine Polydaktylie sowie in 25,0% bzw. 30,5% eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Feten mit Trisomie 18 u. a. in 0,9% bzw. 16,4% Plexuszysten, in 29,7% bzw. 17,6% eine Omphalozele, in 11,7% bzw. 10,9% eine singuläre Umbilikalarterie sowie in 12,6% bzw. 17,6% auffällige Hände und in 7,2% bzw. 13,9% auffällige Füße, Feten mit Trisomie 21 u. a. in 12,9% bzw. 9,1% ein atrioventrikulärer Kanal sowie Feten mit Triploidie in 8,7% bzw. 26,2% eine Ventrikulomegalie, in 17,4% bzw. 11,9% eine singuläre Umbilikalarterie, in 13,0% bzw. 23,8% auffällige Hände sowie in 17,4% bzw. 19,0% ein Oligohydramnion. Isolierte Ultraschallauffälligkeiten mit hoher Aneuploidierate waren der atrioventrikulärer Kanal (61,5%), die Omphalozele (23,3%), die erhöhte Nackentransparenz (29,6%), das Nackenhygrom (38,8%), der Hydrops fetalis (66,0%) sowie die Wachstumsretardierung (32,1%). Die Monosomie X dominierte beim Nackenhygrom sowie beim Hydrops fetalis im ersten Trimenon, die Trisomie 13 bei der Holoprosencephalie, echodichten Nieren, der Polydaktylie sowie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die Trisomie 18 bei der Spina bifida, beim Ventrikelseptumdefekt, bei der Megazystis, der Omphalozele, der Zwerchfellhernie, der singulären Umbilikalarterie, einem auffälligem Doppler, bei flektierten überlappenden Fingern, der Radiusaplasie sowie bei Klump- und Wiegenkufenfüßen, die Trisomie 21 beim *white spot*, beim atrioventrikulären Kanal, bei der Trikuspidalinsuffizienz, der Pyelektasie, dem hyperechogenen Darm, der Duodenalatresie, dem verkürzten Femur, dem auffälligem Nasenbein, der erhöhten Nackentransparenz/Nackenödem sowie dem Hygroma colli und dem Hydrops fetalis im zweiten Trimenon. Für die Amniozentese ergab sich ab 2000 ein kontinuierlicher Abfall der Untersuchungen, die Zahlen der Chorionzottenbiopsien stiegen zunächst bis 2012 und sanken erst danach ab. Die Aneuploidierate stieg im zeitlichen Verlauf, bei den Indikationen ergab sich ein Abfall der isolierten Altersindikation sowie der psychischen Belastungssituation bzw. ein Anstieg der Fälle mit sonographischen Auffälligkeiten sowie auffälligem Ersttrimestertest. Bei der Altersverteilung zeigte sich bei der Chorionzottenbiopsie keie Veränderungen, während die Patienten bei Amniozentese zunehmend älter wurden.

**Diskussion:** Die Aneuploidieraten sowie die detektierten Chromosomenstörungen sind abhängig vom entsprechenden Gestationsalter, der Indikation sowie vom mütterlichen Alter. Beim Großteil der Feten mit Monosomie X, Trisomie 13, Trisomie 18 sowie Triploidie lassen sich sonographische Auffälligkeiten darstellen, wohingegen bei Feten mit Trisomie 21 nur selten strukturelle Fehlbildungen beobachtet werden. Einige Ultraschallauffälligkeiten sind relativ spezifisch für bestimmte Chromosomenstörungen, wohingegen viele Auffälligkeiten bei verschiedenen Chromosomenstörungen sowie bei chromosomal unauffälligen Feten auftreten. Die Veränderung der Pränataldiagnostik zu Gunsten der nicht-invasiven Methoden führt folglich zu einer verringerten Detektionsrate, was unmittelbar eine zunehmende individuelle Beratung der Schwangeren erfordert.

# 6 Literaturverzeichnis

Acevedo-Gallegos S, García M, Benavides-Serralde A, Camargo-Marín L, Aguinaga-Ríos M, Ramírez-Calvo J, Velázquez-Torres B, Gallardo-Gaona J, Guzmán-Huerta M (2013): Association between selected structural defects and chromosomal abnormalities. Rev Invest Clin 65, 248–254

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH (2013): Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 41, 247–261

Akhtar F, Bokhari SRA: StatPearls: Down Syndrome (Trisomy 21), Treasure Island (FL) 2020

Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltzoff J, Chervenak FA (2001): The clinical significance of fetal echogenic bowel. Am J Obstet Gynecol 185, 1035–1038

Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AMM, Anderson RH, Cook AC, Nuala LK (1994): Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. J Am Coll Cardiol 23, 1452–1458

Anderson N, Jyoti R (2003): Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. Ultrasound Obstet Gynecol 21, 354–358

Awomolo A, Palomares K, Garcia GH, Rosen T, Duzyj C, Ashkinadze E (2018): Trends in invasive prenatal diagnostic testing at a single institution. Prenat Diagn 38, 735–739

Axt-Fliedner R, Schwarze A, Smrcek J, Germer U, Krapp M, Gembruch U (2006): Isolated ventricular septal defects detected by color Doppler imaging: evolution during fetal and first year of postnatal life. Ultrasound Obstet Gynecol 27, 266–273

Babcook CJ, Ball RH, Feldkamp ML (2000): Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses with open spina bifida: population based study in Utah. J Ultrasound Med 19, 619-23; quiz 625-6

Baena N, Vigan C de, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, Guitart M (2004): Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. Am J Med Genet A 129A, 16–20

Bakalis S, Sairam S, Homfray T, Harrington K, Nicolaides KH, Thilaganathan B (2002): Outcome of antenatally diagnosed talipes equinovarus in an unselected obstetric population. Ultrasound Obstet Gynecol 20, 226–229

Barakat AY, Butler MG (1987): Renal and urinary tract abnormalities associated with chromosome aberrations. Int J Pediatr Nephrol 8, 215–226

Beke A, Joó JG, Csaba A, Lázár L, Bán Z, Papp C, Tóth-Pál E, Papp Z (2009): Incidence of chromosomal abnormalities in the presence of fetal subcutaneous oedema, such as nuchal oedema, cystic hygroma and non-immune hydrops. Fetal Diagn Ther 25, 83–92

Beksaç MS, Unal C, Tanacan A, Fadiloglu E, Çakar AN (2020): Chorionic villus sampling experience of a reference perinatal medicine center. Ann Hum Genet 84, 229–234

Benacerraf BR, Adzick NS (1987): Fetal diaphragmatic hernia: Ultrasound diagnosis and clinical outcome in 19 cases. Am J Obstet Gynecol 156, 573–576

Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD (1990a): Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. Obstet Gynecol 76, 58–60

Benacerraf BR, Neuberg D, Frigoletto FD (1991): Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. Obstet Gynecol 77, 223–227

Benacerraf BR, Saltzman DH, Estroff JA, Frigoletto FD (1990b): Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele: prediction based on omphalocele contents. Obstet Gynecol 75, 317–319

Bergé SJ, Plath H, Vondel PT van de, Appel T, Niederhagen B, Lindern JJ von, Reich RH, Hansmann M (2001): Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 18, 422–431

Berlin B (1999): Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel. Obstet Gynecol 94, 135–138

Berry SM, Gosden CM, Snijders RJ, Nicolaides KH (1990): Fetal holoprosencephaly: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 5, 92–99

Bettelheim D, Deutinger J, Bernaschek G (1999): The value of echogenic foci ('golfballs') in the fetal heart as a marker of chromosomal abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 14, 98–100

Bijok J, Kucińska-Chahwan A, Massalska D, Ilnicka A, Panek G, Roszkowski T (2020): In-house genetic counseling increases the detection of abnormal karyotypes-a 26-year experience in prenatal diagnosis in a single tertiary referral hospital in Poland. J Assist Reprod Genet 37, 1999–2006

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH (2002): One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 20, 219–225

Bishop JC, McCormick B, Johnson CT, Miller J, Jelin E, Blakemore K, Jelin AC (2019): The Double Bubble Sign: Duodenal Atresia and Associated Genetic Etiologies. Fetal Diagn Ther 47, 98–103

Blaas H-GK, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Møllerløkken G, Eik-Nes SH (2002): Brains and faces in holoprosencephaly: pre- and postnatal description of 30 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 19, 24–38

Blaicher W, Ulm B, Ulm MR, Hengstschläger M, Deutinger J, Bernaschek G (2002): Dandy-Walker malformation as sonographic marker for fetal triploidy. Ultraschall Med 23, 129–133

Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M (2004): Fetal omphalocele detected early in pregnancy: associated anomalies and outcomes. Radiology 232, 191–195

Bollmann R, Kalache K, Mau H, Chaoui R, Tennstedt C (1995): Associated malformations and chromosomal defects in congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther 10, 52–59

Borenstein M, Dagklis T, Csapo B, Sotiriadis A, Nicolaides KH (2006): Brachycephaly and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 28, 870–875

Boyd PA, Vigan C de, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H (2008): Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact

on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. BJOG 115, 689–696

Brantberg A, Blaas H-GK, Haugen SE, Eik-Nes SH (2005): Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. Ultrasound Obstet Gynecol 26, 527–537

Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR (1994): Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? Obstet Gynecol 83, 647–651

Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR (1995): Echogenic intracardiac focus: A sonographic sign for fetal down syndrome. Obstet Gynecol 86, 998–1001

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR (2002): The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med 21, 1087-96; quiz 1097-8

Brons JT, Harten HJ van der, Geijn HP van, Wladimiroff JW, Niermeijer MF, Lindhout D, Stuart PA, Meijer CJ, Arts NF (1990): Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial-ray reduction malformations. Prenat Diagn 10, 279–288

Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S (2003): A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 188, 1016–1020

Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, Huang R, Comstock CH (2004a): Second-trimester sonography and trisomy 18. J Ultrasound Med 23, 233–240

Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, Huang R, Comstock CH (2004b): Second-trimester sonography and trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. J Ultrasound Med 23, 241–245

Brun J-L, Mangione R, Gangbo F, Guyon F, Taine L, Roux D, Maugey-Laulom B, Horovitz J, Saura R (2003): Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases. Prenat Diagn 23, 295–301

Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC (2001): Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. Am J Obstet Gynecol 184, 1256–1262

Carey JC: Trisomy 18 and Trisomy 13 Syndromes; In: Management of Genetic Syndromes; hrsg. v. Cassidy SB, Allanson JE: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA 2010, 807–823

Carlson LM, Vora NL (2017): Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. Obstet Gynecol Clin North Am 44, 245–256

Carroll SG, Lockyer H, Andrews H, Abdel-Fattah S, McMillan D, Kyle PM, Soothill PW (2001): Outcome of fetal talipes following in utero sonographic diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 18, 437–440

Cavadino A, Morris JK (2017): Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. Am J Med Genet A 173, 953–958

Cereda A, Carey JC (2012): The trisomy 18 syndrome. Orphanet J Rare Dis 7, 81

Chang MC, Russell SA, Callen PW, Filly RA, Goldstein RB (1994): Sonographic detection of inferior vermian agenesis in Dandy-Walker malformations: prognostic implications. Radiology 193, 765–770

Chang Y-W, Chang C-M, Sung P-L, Yang M-J, Li WH, Li H-Y, Chen L-C, Cheng L-Y, Lai Y-L, Cheng Y-Y et al. (2012): An overview of a 30-year experience with amniocentesis in a single tertiary medical center in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol 51, 206–211

Chaoui R, Körner H, Bommer C, Göldner B, Bierlich A, Bollmann R (1999): Pränatale Diagnostik von Herzfehlern und assoziierte chromosomale Aberrationen. Ultraschall Med 20, 177–184

Chen C-P (2007a): Chromosomal Abnormalities Associated with Neural Tube Defects (I): Full Aneuploidy. Taiwan J Obstet Gynecol 46, 325–335

Chen C-P (2007b): Chromosomal Abnormalities Associated With Omphalocele. Taiwan J Obstet Gynecol 46, 1–8

Chen C-P (2009a): Prenatal Sonographic Features of Fetuses in Trisomy 13 Pregnancies (I). Taiwan J Obstet Gynecol 48, 210–217

Chen C-P (2009b): Prenatal Sonographic Features of Fetuses in Trisomy 13 Pregnancies (II). Taiwan J Obstet Gynecol 48, 218–224

Chen C-P (2009c): Prenatal Sonographic Features of Fetuses in Trisomy 13 Pregnancies (III). Taiwan J Obstet Gynecol 48, 342–349

Chen C-P (2010): Prenatal Sonographic Features of Fetuses in Trisomy 13 Pregnancies (IV). Taiwan J Obstet Gynecol 49, 3–12

Chen C-P, Chien S-C (2007a): Prenatal Sonographic Features of Trisomy 13. J Med Ultrasound 15, 58–66

Chen C-P, Chien S-C (2007b): Prenatal Sonographic Features of Trisomy 18. J Med Ultrasound 15, 67–76

Chen C-P, Chien S-C (2007c): Prenatal Sonographic Features of Turner Syndrome. J Med Ultrasound 15, 251–257

Chen C-P, Chien S-C, Lin H-H (2007): Prenatal Sonographic Features of Triploidy. J Med Ultrasound 15, 175–182

Chen C-P, Liu F-F, Jan S-W, Sheu J-C, Huang S-H, Lan C-C (1996): Prenatal diagnosis and perinatal aspects of abdominal wall defects. Am J Perinatol 13, 355–361

Chen Y, Lv M, Dong T, Chen Q, Qian Y, Zhao B, Luo Q (2020): Is Noninvasive Prenatal Screening Appropriate for Pregnant Women Age 35 or Older In Cases if Isolated Fetal Nasal Bone Abnormalities in The Chinese Han Population? Med Sci Monit 26, e924387

Chou C-Y, Peng F-S, Lee F-K, Tsai M-S (2009): The Mid-trimester Genetic Ultrasound: Past, Present and Future. J Med Ultrasound 17, 143–156

Chow BH, Loh SF, Yan YL, Ang HK, Yeo GS (1996): Holoprosencephaly and chromosomal anomalies. Singapore Med J 37, 394–397

Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH (2006): Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 195, 109–114

Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH (2003): Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 22, 31–35

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH (2004): Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 23, 218–223

Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V (2014): Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. J Matern Fetal Neonatal Med 27, 1209–1212

Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH (2008): Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 31, 132–135

Daniel A, Athayde N, Ogle R, George AM, Michael J, Pertile MD, Bryan J, Jammu V, Trudinger BJ (2003): Prospective ranking of the sonographic markers for aneuploidy: data of 2143 prenatal cytogenetic diagnoses referred for abnormalities on ultrasound. Aust N Z J Obstet Gynaecol 43, 16–26

D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, Bhide A, Thilaganathan B, Manzoli L, Papageorghiou AT (2016a): Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal ultrasound imaging (part 1): nomenclature, diagnostic accuracy and associated anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 47, 690–697

D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, Khalil A, Sagies T-L, Malinger G, Leibovitz Z, Garel C, Moutard ML, Pilu G et al. (2016b): Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. Pediatrics 138

Dashe J (2002): Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. Obstet Gynecol 100, 134–139

DeVore GR (2000a): Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18. J Ultrasound Med 19, 565–576

DeVore GR (2000b): Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol 16, 133–141

Dicke JM, Crane JP (1991): Sonographic recognition of major malformations and aberrant fetal growth in trisomic fetuses. J Ultrasound Med 10, 433–438

Dicke JM, Piper SL, Goldfarb CA (2015): The utility of ultrasound for the detection of fetal limb abnormalities--a 20-year single-center experience. Prenat Diagn 35, 348–353

Dillon E, Renwick M, Wright C (2000): Congenital diaphragmatic herniation: antenatal detection and outcome. Br J Radiol 73, 360–365

Du L, Xie H-n, Li L-j, Zhu Y-x, Lin M-f, Zheng J (2013): Association between fetal ventricular septal defects and chromosomal abnormalities. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 48, 805–809

Dubil EA, Magann EF (2013): Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. Australas J Ultrasound Med 16, 62–70

Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf BR (2000): The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. Prenat Diagn 20, 328–332

Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R (1990): Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. Am J Hum Genet 47, 656–663

Elmakky A, Stanghellini I, Landi A, Percesepe A (2015): Role of Genetic Factors in the Pathogenesis of Radial Deficiencies in Humans. Curr Genomics 16, 264–278

Engelbrechtsen L, Brøndum-Nielsen K, Ekelund C, Tabor A, Skibsted L (2013): Detection of triploidy at 11-14 weeks' gestation: a cohort study of 198 000 pregnant women. Ultrasound Obstet Gynecol 42, 530–535

Entezami M, Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R: 8.13 Radiusaplasie, Radiushypoplasie; In: Sonographische Fehlbildungsdiagnostik; hrsg. v. Entezami M, Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R, Entezami M, Albig M, Gasiorek-Wiens A, Becker R: Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2002, 162–163

Ettema AM, Wenghoefer M, Hansmann M, Carels CEL, Borstlap WA, Bergé SJ (2010): Prenatal diagnosis of craniomaxillofacial malformations: a characterization of phenotypes in trisomies 13, 18, and 21 by ultrasound and pathology. Cleft Palate Craniofac J 47, 189–196

Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thépot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, Ramond S, Viel JF, Gautier E, Morichon N (1989): Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. Prenat Diagn 9, 255–269

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

Falcon O, Faiola S, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH (2006): Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol 27, 609–612

Favre R, Kohler M, Gasser B, Muller F, Nisand I (1999): Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 14, 402–406

Ferguson-Smith MA, Yates JR (1984): Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. Prenat Diagn 4 Spec No, 5–44

Fesslova V, Nava S, Villa L (1999): Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Heart 82, 594–599

Fesslova V, Villa L, Nava S, Boschetto C, Redaelli C, Mannarino S (2002): Spectrum and outcome of atrioventricular septal defect in fetal life. Cardiol Young 12, 18–26

Filges I, Kang A, Hench J, Wenzel F, Bruder E, Miny P, Tercanli S (2011): Fetal polydactyly: a study of 24 cases ascertained by prenatal sonography. J Ultrasound Med 30, 1021–1029

Firth HV, Hurst JA, Hall JG: Down syndrome (trisomy 21); In: Oxford Desk Reference - Clinical Genetics; hrsg. v. Hall JG: Oxford University Press 2005, 524–525

Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M (2002): Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. Ultrasound Obstet Gynecol 19, 329–333

Gedikbaşı A, Öztarhan K, Yıldırım G, Gül A, Asar-Canaz E, Ceylan Y (2010): Atrioventricular and ventricular septal defects; topographical analysis and impact of associated cardiac and extracardiac findings and postpartum outcome. J Turk Ger Gynecol Assoc 11, 8–15

Geijn EJ van de, Vugt JM van, Sollie JE, Geijn HP van (1991): Ultrasonographic diagnosis and perinatal management of fetal abdominal wall defects. Fetal Diagn Ther 6, 2–10

Geipel A, Willruth A, Vieten J, Gembruch U, Berg C (2010): Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 35, 535–539

Getachew MM, Goldstein RB, Edge V, Goldberg JD, Filly RA (1992): Correlation between omphalocele contents and karyotypic abnormalities: sonographic study in 37 cases. AJR Am J Roentgenol 158, 133–136

Gilbert WM, Nicolaides KH (1987): Fetal omphalocele: associated malformations and chromosomal defects. Obstet Gynecol 70, 633–635

Gillham JC, Anand S, Bullen PJ (2009): Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 34, 410–415

Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH (2008): Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. Am J Med Genet A 146A, 2495–2500

Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO (2011): Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 117, 1341–1348

Gómez O, Martínez JM, Olivella A, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, Bartrons J, Puerto B, Gratacós E (2014): Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. Ultrasound Obstet Gynecol 43, 65–71

Gonçalves TRM, Zamith MM, Murta CGV, Bussamra LC, Torloni MR, Moron AF (2006): Chromosomal and cardiac anomalies in fetuses with intracardiac echogenic foci. Int J Gynaecol Obstet 95, 132–137

Graesslin O, Derniaux E, Alanio E, Gaillard D, Vitry F, Quéreux C, Ducarme G (2007): Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester. Acta Obstet Gynecol Scand 86, 1442–1446

Granese R, Coco C, Jeanty P (2007): The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Q 23, 117–121

Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G (2013): Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. Geburtshilfe Frauenheilkd 73, 1241–1246

Han S-H, An J-W, Jeong G-Y, Yoon H-R, Lee A, Yang Y-H, Lee K-P, Lee K-R (2008): Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-trimester amniocenteses. Korean J Lab Med 28, 378–385

Harraway J (2017): Non-invasive prenatal testing. Aust Fam Physician 46, 735–739

Hartwig TS, Sørensen S, Jørgensen FS (2016): The maternal age-related first trimester risks for trisomy 21, 18 and 13 based on Danish first trimester data from 2005 to 2014. Prenat Diagn 36, 643–649

Has R, Recep H (2001): Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. Clin Exp Obstet Gynecol 28, 187–190

Hassold T, Hall H, Hunt P (2007): The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. Hum Mol Genet 16 Spec No. 2, R203-8

Hassold T, Hunt P (2001): To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2, 280–291

Hill LM (1996): The sonographic detection of trisomies 13, 18, and 21. Clin Obstet Gynecol 39, 831–850

Hindryckx A, Catte L de (2011): Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. Facts Views Vis Obgyn 3, 165–174

Hook EB, Mutton DE, Ide R, Alberman E, Bobrow M (1995): The natural history of Down syndrome conceptuses diagnosed prenatally that are not electively terminated. Am J Hum Genet 57, 875–881

Hook EB, Warburton D (1983): The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum Genet 64, 24–27

Huggon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK (2001): Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. Ultrasound Obstet Gynecol 17, 11–16

Huggon IC, Cook AC, Smeeton NC, Magee AG, Sharland GK (2000): Atrioventricular septal defects diagnosed in fetal life: associated cardiac and extra-cardiac abnormalities and outcome. J Am Coll Cardiol 36, 593–601

Huggon IC, Figueiredo DB de, Allan LD (2003): Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. Heart 89, 1071–1073

Hughes MD, Nyberg DA, Mack LA, Pretorius DH (1989): Fetal omphalocele: prenatal US detection of concurrent anomalies and other predictors of outcome. Radiology 173, 371–376

Hui L, Muggli EE, Halliday JL (2016): Population-based trends in prenatal screening and diagnosis for aneuploidy: a retrospective analysis of 38 years of state-wide data. BJOG 123, 90–97

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH (1997): Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. Am J Med Genet 69, 207–216

Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaides KH (1996): Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 7, 239–244

Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C (1997): Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis Diagnosed During the First Half of Pregnancy. Obstet Gynecol 90, 321–325

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H (1992): Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 29, 103–108

Jacobs PA, Hassold TJ (1995): The origin of numerical chromosome abnormalities. Adv Genet 33, 101–133

Jauniaux E, Brown R, Rodeck C, Nicolaides KH (1996): Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 88, 983–989

Jauniaux E, Brown R, Snijders RJ, Noble P, Nicolaides KH (1997): Early prenatal diagnosis of triploidy. Am J Obstet Gynecol 176, 550–554

Jauniaux E, Maldergem L van, Munter C de, Moscoso G, Gillerot Y (1990): Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. Obstet Gynecol 75, 568–572

Jorge P, Mota-Freitas MM, Santos R, Silva ML, Soares G, Fortuna AM (2014): A 26-Year Experience in Chorionic Villus Sampling Prenatal Genetic Diagnosis. J Clin Med 3, 838–848

Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Neksasova K, Nicolaides KH (2008a): Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. Prenat Diagn 28, 1209–1213

Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH (2006): Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. Obstet Gynecol 107, 6–10

Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH (2009a): Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 33, 259–264

Kagan KO, Sonek J, Berg X, Berg C, Mallmann M, Abele H, Hoopmann M, Geipel A (2015): Facial markers in second- and third-trimester fetuses with trisomy 18 or 13, triploidy or Turner syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 46, 60–65

Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH (2009b): Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 33, 18–22

Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH (2008b): Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Hum Reprod 23, 1968–1975

Kaindl AM, Chaoui R, Hahn G, Hehr U, Hennermann J, Horn D, Landwehr-Kenzel S, Moog U, Niller HH, Bernuth H von et al.: S2k-Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie, AWMF-Leitlinie

Kane SC, Reidy KL, Norris F, Nisbet DL, Kornman LH, Palma-Dias R (2017): Chorionic villus sampling in the cell-free DNA aneuploidy screening era: careful selection criteria can maximise the clinical utility of screening and invasive testing. Prenat Diagn 37, 399–408

Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M (2016): Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. Int J Mol Cell Med 5, 125–133

Khalil A, Mahmoodian N, Kulkarni A, Homfray T, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B (2015): Estimation of Detection Rates of Aneuploidy in High-Risk Pregnancy Using an Approach Based on Nuchal Translucency and Non-Invasive Prenatal Testing: A Cohort Study. Fetal Diagn Ther 38, 254–261

Kolarski M, Ahmetovic B, Beres M, Topic R, Nikic V, Kavecan I, Sabic S (2017): Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy. Med Arch 71, 144–147

Kornacki J, Adamczyk M, Wirstlein P, Osiński M, Wender-Ożegowska E (2017): Polyhydramnios - frequency of congenital anomalies in relation to the value of the amniotic fluid index. Ginekol Pol 88, 442–445

Kratzer PG, Golbus MS, Schonberg SA, Heilbron DC, Taylor RN (1992): Cytogenetic evidence for enhanced selective miscarriage of trisomy 21 pregnancies with advancing maternal age. Am J Med Genet 44, 657–663

Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A (2013): Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. Pediatrics 131, e27-36

Lauson S, Alvarez C, Patel MS, Langlois S (2010): Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot. Ultrasound Obstet Gynecol 35, 708–714

Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA (1995): Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. Radiology 194, 217–222

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH (2003): Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. Ultrasound Obstet Gynecol 21, 338–341

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH (2000): Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 16, 610–613

Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PCJI, Page-Christiaens LCML, Schuring-Blom GH (2011): Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. Prenat Diagn 31, 765–772

Linden MG, Bender BG, Robinson A (1996): Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. Obstet Gynecol 87, 468–475

Liu J, Huang L, He Z, Lin S, Wang Y, Luo Y (2019): Clinical value of genetic analysis in prenatal diagnosis of short femur. Mol Genet Genomic Med 7, e978

Longo D, Figueiredo D de, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH (2004): Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 23, 143–147

Lostchuck E, Poulton A, Halliday J, Hui L (2019): Population-based trends in invasive prenatal diagnosis for ultrasound-based indications: two decades of change from 1994 to 2016. Ultrasound Obstet Gynecol 53, 503–511

Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, Santavy J (2007): Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. Prenat Diagn 27, 327–331

Lugthart MA, Horenblas J, Kleinrouweler EC, Engels M, Knegt AC, Huijsdens K, Leeuwen E van, Pajkrt E (2020): Prenatal sonographic features can accurately determine parental origin in triploid pregnancies. Prenat Diagn 40, 705–714

Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, Mink Molen AB van der, Boogaard M-JH van den (2012): A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? J Med Genet 49, 490–498

Mademont-Soler I, Morales C, Clusellas N, Soler A, Sánchez A (2011): Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 157, 156–160

Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH (2009): Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 33, 512–517

Mammen L, Benson CB (2004): Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. J Ultrasound Med 23, 497–500

Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L (2012): Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. J Matern Fetal Neonatal Med 25, 1463–1466

Mascio D Di, Buca D, Khalil A, Rizzo G, Makatsariya A, Sileo FG, Liberati M, Benedetti Panici P, Acharya G, D'Antonio F (2019): Outcome of isolated fetal talipes: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 98, 1367–1377

Massalska D, Bijok J, Ilnicka A, Jakiel G, Roszkowski T (2017): Triploidy - variability of sonographic phenotypes. Prenat Diagn 37, 774–780

McFadden DE, Kalousek DK (1991): Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: correlation with parental origin of the extra haploid set. Am J Med Genet 38, 535–538

Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT (2009): Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. Ultrasound Obstet Gynecol 34, 212–224

Meng J, Matarese C, Crivello J, Wilcox K, Wang D, DiAdamo A, Xu F, Li P (2015): Changes in and Efficacies of Indications for Invasive Prenatal Diagnosis of Cytogenomic Abnormalities: 13 Years of Experience in a Single Center. Med Sci Monit 21, 1942–1948

Milunsky JM: Prenatal Diagnosis of Sex Chromosome Abnormalities; In: Genetic Disorders and the Fetus; hrsg. v. Milunsky A, Milunsky JM: John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA 2015, 267–312

Mittal TK, Vujanić GM, Morrissey BM, Jones A (1998): Triploidy: antenatal sonographic features with post-mortem correlation. Prenat Diagn 18, 1253–1262

Mogra R, Zidere V, Allan LD (2011): Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 38, 320–324

Molina FS, Avgidou K, Kagan KO, Poggi S, Nicolaides KH (2006): Cystic hygromas, nuchal edema, and nuchal translucency at 11-14 weeks of gestation. Obstet Gynecol 107, 678–683

Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS (2017): Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. Fertil Steril 107, 19–26

Morris JK, Mutton DE, Alberman E (2002): Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. J Med Screen 9, 2–6

Moyano D, Huggon IC, Allan LD (2005): Fetal echocardiography in trisomy 18. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 90, F520-2

Nicolaides KH (2004): Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 191, 45–67

Nicolaides KH (2011): Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 31, 7–15

Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM (1992a): Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 7, 123–131

Nicolaides KH, Cheng HH, Abbas A, Snijders RJ, Gosden CM (1992b): Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 7, 1–11

Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJ, Gosden CM (1993a): Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. Fetal Diagn Ther 8, 1–9

Nicolaides KH, Shawwa L, Brizot ML, Snijders R (1993b): Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 3, 56–69

Nicolaides KH, Snijders RJ, Campbell S, Gosden CM, Berry C (1992c): Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 340, 704–707

Nicolaides KH, Snijders RJ, Cheng HH, Gosden CM (1992d): Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. Fetal Diagn Ther 7, 102–115

Nielsen J, Wohlert M (1991): Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet 87, 81–83

Nora JJ, Nora AH (1978): The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases. Circulation 57, 205–213

Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, Kapur R, Mahony BS, Luthy DA, Hickok D (1993a): Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. J Ultrasound Med 12, 103–113

Nyberg DA, Mahony BS, Hegge FN, Hickok DE, Luthy DA, Kapur R (1991): Enlarged cisterna magna and the Dandy-Walker malformation: factors associated with chromosome abnormalities. Obstet Gynecol 77, 436–442

Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH (1990): Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. Obstet Gynecol 76, 370–377

Nyberg DA, Resta RG, Mahony BS, Dubinsky T, Luthy DA, Hickok DE, Luthardt FW (1993b): Fetal hyperechogenic bowel and Down's syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 3, 330–333

Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ (1995): Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. Radiology 195, 677–684

Nyberg DA, Souter VL (2001): Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. J Ultrasound Med 20, 655–674

Offerdal K, Jebens N, Blaas H-GK, Eik-Nes SH (2007): Prenatal ultrasound detection of talipes equinovarus in a non-selected population of 49 314 deliveries in Norway. Ultrasound Obstet Gynecol 30, 838–844

Oronzo MA de (2011): Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome? J Prenat Med 5, 9–13

Paladini D, Palmieri S, Lamberti A, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C (2000a): Characterization and natural history of ventricular septal defects in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 16, 118–122

Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, Martinelli P (2000b): The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. Ultrasound Obstet Gynecol 15, 104–108

Palka C, Guanciali-Franchi P, Morizio E, Alfonsi M, Papponetti M, Sabbatinelli G, Palka G, Calabrese G, Benn P (2019): Non-invasive prenatal screening: A 20-year experience in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X 3, 100050

Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH (1995): Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 5, 15–19

Papageorghiou AT, Avgidou K, Spencer K, Nix B, Nicolaides KH (2006): Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13(+6) weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 194, 397–401

Papp C, Ban Z, Szigeti Z, Csaba A, Beke A, Papp Z (2007): Role of second trimester sonography in detecting trisomy 18: a review of 70 cases. J Clin Ultrasound 35, 68–72

Papp C, Beke A, Ban Z, Szigeti Z, Toth-Pal E, Papp Z (2006a): Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases. J Ultrasound Med 25, 429–435

Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z (2006b): Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. J Ultrasound Med 25, 711-7; quiz 718-20

Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH (2007): Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. Nat Rev Neurosci 8, 287–299

Peining L, Autumn D, Brittany G, Jennifer B, Katherine A, Dongmei W, Hongyan C (2016): Diagnostic Yield of Cytogenomic Abnormalities in Current Prenatal Diagnosis: A Retrospective Analysis in a Clinical Cytogenetics Laboratory. N A J Med Sci. 9, 136–140

Picklesimer AH, Moise KJ, Wolfe HM (2005): The impact of gestational age on the sonographic detection of aneuploidy. Am J Obstet Gynecol 193, 1243–1247

Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL (2012): Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. Ultrasound Obstet Gynecol 39, 648–653

Rasmussen SA, Wong L-YC, Yang Q, May KM, Friedman JM (2003): Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics 111, 777–784

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH (2003): Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 22, 567–570

Renna MD, Pisani P, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Renzo GC Di, Paola M Di, Perrone A, Casciaro S (2013): Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. World J Radiol 5, 356–371

Rijhsinghani A, Yankowitz J, Kanis AB, Mueller GM, Yankowitz DK, Williamson RA (1998): Antenatal sonographic diagnosis of club foot with particular attention to the implications and outcomes of isolated club foot. Ultrasound Obstet Gynecol 12, 103–106

Roberts DJ, Genest D (1992): Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. Hum Pathol 23, 1130–1140

Robson SJ, Hui L (2015): National decline in invasive prenatal diagnostic procedures in association with uptake of combined first trimester and cell-free DNA aneuploidy screening. Aust N Z J Obstet Gynaecol 55, 507–510

Roos-Hesselink JW, Kerstjens-Frederikse WS, Meijboom FJ, Pieper PG (2005): Inheritance of congenital heart disease. Neth Heart J 13, 88–91

Rosa RFM, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA (2013): Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. Rev Paul Pediatr 31, 111–120

Rose NC, Mennuti MT (1993): Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. West J Med 159, 312–317

Sagi-Dain L, Peleg A, Sagi S (2017): First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 72, 603–609

Sagi-Dain L, Sagi S (2015): Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. Eur J Med Genet 58, 409–415

Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorghiou AT (2012): Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 40, 513–521

Sävendahl L, Davenport ML (2000): Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr 137, 455–459

Schaaf CP, Zschocke J: Pränataldiagnostik; In: Basiswissen Humangenetik; hrsg. v. Schaaf CP, Zschocke J. (Springer-Lehrbuch): Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2013, 162–168

Scholl J, Durfee SM, Russell MA, Heard AJ, Iyer C, Alammari R, Coletta J, Craigo SD, Fuchs KM, D'Alton M et al. (2012): First-trimester cystic hygroma: relationship of nuchal translucency thickness and outcomes. Obstet Gynecol 120, 551–559

Schreinemachers DM, Cross PK, Hook EB (1982): Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20 000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. Hum Genet 61, 318–324

Scioscia AL, Pretorius DH, Budorick NE, Cahill TC, Axelrod FT, Leopold GR (1992): Second-trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 167, 889–894

Sebire NJ, Kaisenberg C von, Rubio C, Snijders RJ, Nicolaides KH (1996): Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 8, 387–390

Sepulveda W (1995): Prenatal detection of preaxial upper limb reduction in trisomy 18. Obstet Gynecol 85, 847–850

Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM (1995): Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. Br J Obstet Gynaecol 102, 490–492

Sepulveda W, Sebire NJ (2000): Fetal echogenic bowel: a complex scenario. Ultrasound Obstet Gynecol 16, 510–514

Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V (2010): First-trimester sonographic findings in trisomy 18: a review of 53 cases. Prenat Diagn 30, 256–259

Shaffer BL, Caughey AB, Norton ME (2006): Variation in the decision to terminate pregnancy in the setting of fetal aneuploidy. Prenat Diagn 26, 667–671

Sharma D, Shastri S, Sharma P (2016): Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr 10, 67–83

Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJ, Nicolaides KH (1997): Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol 10, 387–390

Shields LE, Carpenter LA, Smith KM, Nghiem HV (1998): Ultrasonographic diagnosis of trisomy 18: is it practical in the early second trimester? J Ultrasound Med 17, 327–331

Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR (2000): The frequency of the detection of fetal echogenic intracardiac foci with respect to maternal race. Ultrasound Obstet Gynecol 15, 460–462

Shipp TD, Bromley B, Pauker S, Frigoletto FD, Benacerraf BR (1996): Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. Ultrasound Obstet Gynecol 7, 108–113

Sigmon DF, Eovaldi BJ, Cohen HL: StatPearls: Duodenal Atresia And Stenosis, Treasure Island (FL) 2020

Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, Thilaganathan B, Bhide A, Khalil A (2020): Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 56, 416–421

Snijders RJ, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH (1995a): Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. J Ultrasound Med 14, 569–574

Snijders RJ, Farrias M, Kaisenberg C von, Nicolaides KH: Fetal abnormalities; In: Snijders RJ, Nicolaides KH - Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects 1996a, 1–62

Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH (1996b): First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 7, 216–226

Snijders RJ, Noble P, Sebire NJ, Souka A, Nicolaides KH (1998): UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Lancet 352, 343–346

Snijders RJ, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH (1999): Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. Am J Med Genet 86, 205–207

Snijders RJ, Sebire NJ, Psara N, Souka A, Nicolaides KH (1995b): Prevalence of fetal facial cleft at different stages of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 6, 327–329

Snijders RJ, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH (1995c): Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 6, 250–255

Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH (1993): Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 168, 547–555

Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, Dyhamenahali U, Chitayat D, Winsor EJT, Ryan G, Smallhorn J, Barrett J, Yoo S-J et al. (2009): Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. Ultrasound Obstet Gynecol 33, 552–559

Souka A, Nicolaides KH (1997): Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 10, 429–442

Souter VL, Nyberg DA, El-Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA (2002): Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. Prenat Diagn 22, 175–182

Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH (2000): Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free ß-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 20, 495–499

Spencer K, Nicolaides KH (2002): A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. Prenat Diagn 22, 877–879

Spirgat C (2020): Pränataldiagnostiker kritisieren NIPT als Kassenleistung. Geburtshilfe Frauenheilkd 80, 1049

Spitz L (2007): Oesophageal atresia. Orphanet J Rare Dis 2, 24

Srebniak MI, Knapen MFCM, Polak M, Joosten M, Diderich KEM, Govaerts LCP, Boter M, Kromosoeto JNR, Hassel DACM van, Huijbregts G et al. (2017): The influence of SNP-based chromosomal microarray and NIPT on the diagnostic yield in 10,000 fetuses with and without fetal ultrasound anomalies. Hum Mutat 38, 880–888

Strauss A: Triploidie, Fehlverteilung gonosomaler Chromosomen; In: Ultraschallpraxis; hrsg. v. Strauss A, Heer IM, Müller-Egloff S, Burges A: Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg 2004, 273–274

Sucu M, Demir SC (2020): The relationship between isolated pes equinovarus and aneuploidies and perinatal outcomes: Results of a tertiary center. Turk J Obstet Gynecol 17, 270–277

Surerus E, Huggon IC, Allan LD (2003): Turner's syndrome in fetal life. Ultrasound Obstet Gynecol 22, 264–267

Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolaides KH (2017): Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 50, 45–48

Tayel SM, Fawzia MM, Al-Naqeeb NA, Gouda S, Al Awadi SA, Naguib KK (2005): A morpho-etiological description of congenital limb anomalies. Ann Saudi Med 25, 219–227

Tennstedt C, Chaoui R, Körner H, Dietel M (1999): Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. Heart 82, 34–39

Thorpe-Beeston JG, Gosden CM, Nicolaides KH (1989): Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Ther 4, 21–28

Tongsong T, Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Chanprapaph P (2002a): Sonographic features of trisomy 13 at midpregnancy. Int J Gynaecol Obstet 76, 143–148

Tongsong T, Sirichotiyakul S, Wanapirak C, Chanprapaph P (2002b): Sonographic features of trisomy 18 at midpregnancy. J Obstet Gynaecol Res 28, 245–250

Tonks A, Wyldes M, Somerset DA, Dent K, Abhyankar A, Bagchi I, Lander A, Roberts E, Kilby MD (2004): Congenital malformations of the diaphragm: findings of the West Midlands Congenital Anomaly Register 1995 to 2000. Prenat Diagn 24, 596–604

Toufaily MH, Roberts DJ, Westgate M-N, Holmes LB (2016): Triploidy: Variation of Phenotype. Am J Clin Pathol 145, 86–95

Tseng J-J, Chou M-M, Lo F-C, Lai H-Y, Chen M-H, Ho ES-C (2006): Detection of Chromosome Aberrations in the Second Trimester Using Genetic Amniocentesis: Experience During 1995-2004. Taiwan J Obstet Gynecol 45, 39–41

Uematsu A, Yorifuji T, Muroi J, Kawai M, Mamada M, Kaji M, Yamanaka C, Momoi T, Nakahata T (2002): Parental origin of normal X chromosomes in Turner syndrome patients with various karyotypes: implications for the mechanism leading to generation of a 45,X karyotype. Am J Med Genet 111, 134–139

Umair M, Ahmad F, Bilal M, Ahmad W, Alfadhel M (2018): Clinical Genetics of Polydactyly: An Updated Review. Front Genet 9, 447

Veciana M de, Major CA, Porto M (1994): Prediction of an abnormal karyotype in fetuses with omphalocele. Prenat Diagn 14, 487–492

Vibhakar NI, Budorick NE, Scioscia AL, Harby LD, Mullen ML, Sklansky MS (1999): Prevalence of aneuploidy with a cardiac intraventricular echogenic focus in an at-risk patient population. J Ultrasound Med 18, 265-8; quiz 269-70

Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I, Korać P, Habek D, Stipoljev F (2017): Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. Taiwan J Obstet Gynecol 56, 731–735

Vigan C de, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C (2001): Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. Ann Genet (Paris) 44, 209–217

Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Mclean DA, Ananth CV (1997): Choice of second-trimester genetic sonogram for detection of trisomy 21. Obstet Gynecol 90, 187–190

Viora E, Zamboni C, Mortara G, Stillavato S, Bastonero S, Errante G, Sciarrone A, Campogrande M (2007): Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages. Am J Med Genet A 143A, 553–557

Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO (2016): First-trimester screening for trisomies 18 and 13, triploidy and Turner syndrome by detailed early anomaly scan. Ultrasound Obstet Gynecol 48, 446–451

Wajuihian SO (2016): Down syndrome: An overview. AVEH 75, a346

Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC (2014): The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. Annu Rev Genomics Hum Genet 15, 215–244

Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ (2007): Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. J Ultrasound Med 26, 1209–1214

Watson WJ, Miller RC, Wax JR, Hansen WF, Yamamura Y, Polzin WJ (2008): Sonographic findings of trisomy 18 in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 27, 1033-8; quiz 1039-40

Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-García A, Steinfeld JD, Ingardia CJ (2000): A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. Ultrasound Obstet Gynecol 16, 123–127

Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A et al. (2012): Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. Eur J Hum Genet 20, 521–526

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Wiercinska E, Latała E (2016): How effective is ultrasound-based screening for trisomy 18 without the addition of biochemistry at the time of late first trimester? J Perinat Med 44, 149–159

Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Wiercinska E, Ludwin A, Ludwin I (2017): What are the most common first-trimester ultrasound findings in cases of Turner syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med 30, 1632–1636

Wiechec M, Nocun A, Wiercinska E, Beithon J, Knafel A (2015): First trimester tricuspid regurgitation and fetal abnormalities. J Perinat Med 43, 597–603

Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB, Nyberg DA (2000): Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. Radiology 216, 450–456

Witters G, Robays J van, Willekes C, Coumans A, Peeters H, Gyselaers W, Fryns JP (2011): Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: the 5T's. Look at the hands. Facts Views Vis Obgyn 3, 15–21

Witters I, Legius E, Moerman P, Deprest J, Schoubroeck D van, Timmerman D, van Assche FA, Fryns JP (2001): Associated malformations and chromosomal anomalies in 42 cases of prenatally diagnosed diaphragmatic hernia. Am J Med Genet 103, 278–282

Wolff DJ, Dyke DL van, Powell CM (2010): Laboratory guideline for Turner syndrome. Genet Med 12, 52–55

Yang JH, Chung JH, Shin JS, Choi JS, Ryu HM, Kim MY (2005): Prenatal diagnosis of trisomy 18: report of 30 cases. Prenat Diagn 25, 119–122

Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, Walters C, Chavez D, Vintzileos AM (2003): Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. J Ultrasound Med 22, 581-90; quiz 591-2

Yıldırım G, Gungorduk K, Yazıcıoğlu F, Gul A, Cakar F, Celikkol O, Ceylan Y (2009): Prenatal diagnosis of complete atrioventricular septal defect: perinatal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol Int 2009, 958496

Zalel Y, Achiron R, Kivilevitch Z (2007): Sonographic visualization of the middle phalanx of the fetal fifth digit between 13 and 17 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 30, 263–265

Zlotogora J (2002): Parental decisions to abort or continue a pregnancy with an abnormal finding after an invasive prenatal test. Prenat Diagn 22, 1102–1106

Zubair Akbar A (2019): Clinical Significance of Ultrasonography Markers in Prenatal Diagnosis of Turner Syndrome in Fetuses-90 Cases Reports. J Radiol Clin Imaging 01

# Danksagung

Mit dieser Seite möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die auf unterschiedliche Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein hauptsächlicher Dank gilt meiner Betreuerin Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn, die meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann ohne dessen Unterstützung, stetige Motivation und Geduld das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren danke ich meiner Familie sowie meinen Freunden für Ihre unermüdliche Ermunterung.

Außerdem möchte ich Dr. med. Maren Wenzel sowie Sebastian Roth für das Korrekturlesen meiner Doktorarbeit danken.