

**Die Ultraschalluntersuchung
von 11–13⁺⁶
Schwangerschaftswochen**

**Kypros H. Nicolaides
Constantin S. von Kaisenberg**

Die Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen

Fetal Medicine Foundation, London, 2004

für
Herodotos & Despina

Inhaltsverzeichnis

Einführung

1. Ersttrimester Diagnostik von Chromosomenstörungen	
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides	7
Diagnostik von Chromosomenstörungen	7
Screening für Chromosomenstörungen	11
Patienten-spezifische Risiken für Chromosomenstörungen	14
Die Nackentransparenzdicke	23
Einstellungen von Frauen bezüglich des Screening im ersten gegenüber demjenigen im zweiten Trimenon	46
2. Sonographische Merkmale von Chromosomenstörungen	
Victoria Heath, Kypros Nicolaides	49
Ersttrimester Ultraschall	49
Zweittrimester Ultraschall	64
3. Erhöhte Nackentransparenz und normaler Karyotyp	
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	77
Ausgang bei Feten mit erhöhter NT	78
Mit einer erhöhten NT assoziierte Fehlbildungen	80
Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz.	91
Management von Schwangerschaften mit erhöhter NT	94
4. Mehrlingsschwangerschaften	
Neil Sebire, Kypros Nicolaides	101
Prävalenz und Epidemiologie	102
Zygotizität und Chorionizität	103
Chorionizität und Schwangerschaftskomplikationen	105
Chromosomenstörungen bei Mehrlingsschwangerschaften	112

Einführung

Im Jahre 1866 bemerkte Langdon Down, dass gemeinsame Merkmale von Patienten mit Trisomie 21 in einer unelastischen, für den Körper zu groß erscheinenden Haut, sowie einem flachen Gesicht mit kleiner Nase bestehen. In den 1990er Jahren wurde realisiert, dass diese überschüssige Haut von Individuen mit Trisomie 21 durch Ultraschall als erhöhte Nackentransparenz im dritten Monat des intrauterinen Lebens darstellbar gemacht werden kann. Die fetale Nackentransparenz von 11–13⁺⁶ Wochen wurde mit dem mütterlichen Alter kombiniert, um eine effektive Screening Methode für die Trisomie 21 zu erhalten. Für eine Rate von 5% invasiver Tests können so etwa 75% der Schwangerschaften mit Trisomien identifiziert werden. Wenn die freie β -Kette des humanen Chorion Gonadotropins (freies β -hCG) und das Schwangerschafts – assoziierte Plasma Protein – A (PAPP-A) im mütterlichen Serum von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen ebenfalls berücksichtigt werden, beträgt die Detektionsrate chromosomaler Störungen 85–90%. Im Jahre 2001 wurde beschrieben, dass bei 60–70% der Trisomie 21 Feten zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen das Nasenbein nicht sichtbar ist und die Untersuchung des fetalen Nasenbeins kann die Detektionsrate der Ersttrimester Ultraschalluntersuchung und Serumbiochemie auf mehr als 95% erhöhen.

Zusätzlich zu der Rolle bei der Risikoabschätzung für Trisomie 21 kann eine erhöhte Nackentransparenz auch einen hohen Prozentsatz anderer Chromosomenanomalien identifizieren und ist mit schweren Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße sowie einem breiten Spektrum genetischer Syndrome assoziiert.

Zusätzliche Vorteile der Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen schließen die Feststellung ein, dass der Fetus am Leben ist, die genaue Datierung der Schwangerschaft, die frühe Diagnose schwerwiegender fetaler Anomalien und die Erkennung von Mehrlingen. Die frühe Ultraschalluntersuchung liefert außerdem eine verlässliche Identifikation der Chorionizität, die den entscheidenden Parameter für den Ausgang von Mehrlingsschwangerschaften darstellt.

Wie bei der Einführung einer jeglichen neuen Methode in die klinische Praxis ist es wesentlich, dass diejenigen, die die Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen durchführen, adäquat ausgebildet sind und ihre Ergebnisse einer rigorosen Überprüfung unterzogen werden. Die Fetal Medicine Foundation hat einen Prozess der Ausbildung und Zertifizierung eingeführt, um dabei zu helfen, hohe Ultraschallstandards auf einer internationalen Basis zu etablieren. Das Kompetenzzertifikat für die Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen wird an diejenigen Ultraschalldiagnostiker verliehen, die die Untersuchung auf einem hohen Niveau durchführen können und gute Kenntnisse der diagnostischen Merkmale und des Managements der Krankheitsbilder, die durch diese Ultraschalluntersuchung identifizierbar sind, aufweisen.

1

ERSTTRIMESTER DIAGNOSTIK VON CHROMOSOMENSTÖRUNGEN

Im Jahre 1866 berichtete Langdon Down, dass bei Trisomie 21 Individuen, demjenigen Syndrom, das nach ihm benannt wurde, die Haut unelastisch und für den Körper zu groß erscheinend sei, das Gesicht sei flach mit einer kleinen Nase. Im letzten Jahrzehnt ist es nun möglich geworden, diese Hinweiszeichen durch eine Ultraschalluntersuchung im dritten Monat des intrauterinen Lebens zu erkennen.

Etwa 75% der Trisomie 21 Feten haben eine erhöhte Nackentransparenz (NT) und 60–70% haben ein fehlendes Nasenbein (Abb. 1 und 2).

DIAGNOSTIK VON CHROMOSOMENSTÖRUNGEN

Nicht-invasive Diagnostik

Während der letzten 30 Jahre zielte intensive Forschung darauf ab, eine Methode der nicht-invasiven Pränataldiagnostik basierend auf der Isolierung und Untersuchung fetaler Zellen aus der mütterlichen Zirkulation zu entwickeln. Etwa 1 zu 10^3 – 10^7 kernhaltige Zellen im mütterlichen Blut sind fetal. Der Anteil der fetalen Zellen kann auf etwa 1 zu 10–100 durch Techniken wie die magnetische Zellsortierung (MACS) oder Fluoreszenz aktivierte



Abbildung 1. Fetus mit subkutaner Flüssigkeitsansammlung im Nacken (mit freundlicher Genehmigung von Dr Eva Pajkrt, Universität von Amsterdam).



Abbildung 2. Ultraschallbild eines Trisomie 21 Feten von 12 Schwangerschaftswochen mit erhöhter Nackentransparenz und fehlendem Nasenbein.

Zellsortierung (FACS), nach Anheftung magnetisch markierter oder fluoreszierender Antikörper an spezifische Oberflächenmarker fetaler Zellen, angereichert werden. Die resultierende Probe ist nicht für eine traditionelle zytogenetische Analyse geeignet, da sie immer noch stark mit mütterlichen Zellen kontaminiert ist. Die Verwendung Chromosomen-spezifischer

DNA Sonden und der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) machen es jedoch möglich, eine fetale Trisomie durch die Anwesenheit von Kernen, welche drei Signale enthalten, in einigen der aus dem mütterlichen Blut angereicherten fetalen Zellen zu vermuten.

Auf der Basis gegenwärtig verfügbarer Technologien ist es eher wahrscheinlich, dass die Untersuchung fetaler Zellen aus dem peripheren mütterlichen Blut als eine Methode der Risikoabschätzung, anstatt zur nicht-invasiven Pränataldiagnostik von Chromosomenanomalien, verwendet wird. Die Sensitivität dieser Methode ist vergleichbar mit dem Serumscreening. Im Gegensatz zur Untersuchung der Serumbiochemie, welche relativ einfach als Massenscreening in der allgemeinen Bevölkerung eingesetzt werden kann, ist die Analyse fetaler Zellen aus dem mütterlichen Blut jedoch sowohl arbeitsintensiv als auch an hoch qualifiziertes Personal gebunden. Es bleibt abzuwarten, in welchem Ausmaß die Technik der Zellanreicherung verbessert werden kann, um eine höhere Ausbeute der notwendigen Zellen zu erzielen und automatisierbar zu werden, damit gleichzeitig eine große Zahl von Proben untersucht werden kann.

In jüngster Zeit fokussierte sich das Interesse auf die Anwesenheit zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Plasma sowie auf die Fähigkeit, die Konzentration der männlichen DNA in Schwangerschaften mit einem männlichen Feten unter Verwendung von real-time quantitativer PCR zu quantifizieren. Was die Konzentration zellfreier fetaler DNA bei Trisomie 21 Schwangerschaften betrifft, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Einige Studien berichten, dass der DNA Spiegel erhöht ist, während andere über nicht signifikante Unterschiede zu chromosomal normalen Schwangerschaften berichten. Es bleibt abzuwarten, in welchem Ausmaß die zellfreie fetale DNA ein zusätzlicher mütterlicher Serummarker für das Trisomie 21 Screening werden wird.

Nicht-invasive Diagnostik

- Die Untersuchung fetaler Zellen aus dem peripheren mütterlichen Blut wird wahrscheinlich eher eine Methode der Risikoabschätzung werden, als eine nicht-invasive pränatale Diagnostik von Chromosomenstörungen.
- Die Ergebnisse bezüglich der Konzentration der zellfreien fetalen DNA bei Trisomie 21 Schwangerschaften sind widersprüchlich.

Invasive Diagnostik

Amniozentese

Es gibt nur eine randomisierte Studie, welche das Risiko der Amniozentese mit Kontrollen vergleicht. In dieser Studie wurden 4.606 gesunde Frauen, 25–34 Jahre alt, aus einer niedrig Risiko Gruppe, zwischen 14 und 20 vollendeten Schwangerschaftswochen, in die Gruppe Amniozentese versus alleinige Ultraschalluntersuchung randomisiert (Tabor et al 1986). Die totale fetale Verlustrate bei den Patientinnen nach Amniozentese war 1% höher als in der Kontrollgruppe. Die Studie berichtete außerdem, dass Amniozentese mit einem erhöhten Risiko von Atemnotsyndrom und Pneumonie assoziiert ist.

Die Amniozentese ist bereits ab 10–14 Schwangerschaftswochen durchführbar. Randomisierte Studien haben jedoch gezeigt, dass nach einer Früh-Amniozentese die fetale Verlustrate etwa 2% höher und die Häufigkeit von Klumpfüßen 1.6% höher ist als nach Ersttrimester Chorionzottenbiopsie oder Zweittrimester Amniozentese.

Chorionzottenbiopsie

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die fetale Verlustrate nach einer transabdominalen Chorionzottenbiopsie im ersten

Trimenon ebenso hoch ist, wie nach Zweittrimester Amniozentese. Es besteht eine Kontroverse, ob die fetale Verlustrate nach transzervikaler Chorionzottenbiopsie höher ist, oder nicht.

Es ist wahrscheinlich, dass in Zentren mit Erfahrung in Ultraschall-gesteuerten invasiven Eingriffen das Risiko für Amniozentese und Chorionzottenbiopsie gleich ist, unabhängig vom Zugangsweg.

Es besteht eine statistische Häufung von Chorionzottenbiopsien vor 10 vollendeten Schwangerschaftswochen (10^{+0}) und transversalen fetalen Gliedmaßenanomalien, Mikrognathie und Mikroglossie. Es ist daher unbedingt erforderlich, dass Chorionzottenbiopsien erst nach 11 vollendeten Schwangerschaftswochen (11^{+0}) von adäquat ausgebildeten Operateuren durchgeführt werden.

Invasive Diagnostik

- Die Diagnose einer fetalen Chromosomenstörung erfordert einen invasiven Eingriff.
- Nach Chorionzottenbiopsie im ersten Trimenon ist das Risiko einer Fehlgeburt gleich groß, wie nach Amniozentese im zweiten.
- Die Chorionzottenbiopsie sollte nicht vor 11 vollendeten Schwangerschaftswochen (11^{+0}) durchgeführt werden.
- Die Amniozentese sollte nicht vor 15 vollendeten Schwangerschaftswochen (15^{+0}) durchgeführt werden.
- Invasive Eingriffe sollten von ausreichend ausgebildeten und erfahrenen Operateuren durchgeführt werden.

SCREENING FÜR CHROMOSOMENSTÖRUNGEN

Für das pränatale Trisomie 21 Screening wird der Begriff Screening positiv wechselseitig mit der Häufigkeit invasiver Eingriffe verwendet, da sich die meisten Schwangeren mit einem

positiven Testergebnis einem invasiven Eingriff unterziehen, und wechselweise mit der falsch positiv Rate (FPR), da die meisten Feten in dieser Gruppe normal sind.

Die erste Screening Methode für Trisomie 21, welche in den frühen siebziger Jahren eingeführt wurde, basierte auf der Assoziation mit fortgeschrittenem mütterlichen Alter. Es wurde schnell offensichtlich, dass die Fruchtwasseruntersuchung ein Fehlgeburtsrisiko mit sich brachte. Dies und die damit verbundenen Kosten führten zu der Erkenntnis, dass eine Amniozentese nicht der gesamten schwangeren Bevölkerung angeboten werden konnte. Daher wurde initial die Amniozentese nur schwangeren Frauen mit einem mütterlichen Alter von mindestens 40 Jahren angeboten. Nach und nach, als sich die Fruchtwasseruntersuchung weiter verbreitet hatte und ‚sicher‘ zu sein schien, wurde die Gruppe der ‚Hoch-Risiko Patientinnen‘ neu definiert mit einem Mindestalter von 35 Jahren. Diese ‚Hoch-Risiko Gruppe‘ stellte 5% der schwangeren Bevölkerung dar.

In den letzten 30 Jahren haben sich zwei dogmatische politische Strömungen bezüglich des Screenings entwickelt. Die erste, überwiegend in Ländern mit einem privaten Krankenversicherungssystem zu beobachten, dem Dogma von 35 Jahren oder einem äquivalenten Risiko folgend, führt nun zu etwa 15% Patientinnen in der Screening positiven Gruppe, da sich das mütterliche Alter in den meisten Industrieländern erhöhte. Die zweite Vorgehensweise, in Ländern mit einem nationalen Gesundheitssystem institutionalisiert, folgte dem Dogma, denjenigen 5% der Frauen mit dem höchsten Risiko einen invasiven Test anzubieten, wodurch sich der cut-off für invasive Tests in den letzten 20 Jahren von 35 Jahren auf 38 Jahre erhöhte. Screening basierend auf dem mütterlichen Alter, mit einem cut-off von 38 Jahren, bedeutet dass 5% der Population als ‚Hoch-Risiko‘ klassifiziert werden. In dieser Gruppe sind etwa 30% der Trisomie 21 Babys enthalten.

In den späten achtziger Jahren wurde eine neue Screening Methode eingeführt, die nicht nur das mütterliche Alter, sondern auch die Konzentrationen verschiedener feto-plazentarer Produkte im mütterlichen Kreislauf berücksichtigte. Nach 16 Schwangerschaftswochen unterscheiden sich die medianen mütterlichen Serumkonzentrationen für α -Fetoprotein (AFP), unkonjugiertes Östriol (uE_3), humanes Chorion Gonadotropin (hCG) (totales und freies β) und Inhibin-A in Trisomie 21 Schwangerschaften ausreichend von normalen Schwangerschaften, um einige oder ein Kombination dieser Marker zu verwenden, eine Hochrisikogruppe auszuwählen. Diese Screening Methode ist effektiver als das mütterliche Alter allein und für die gleiche Rate invasiver Tests (etwa 5%) kann sie etwa 50–70% der Feten mit Trisomie 21 identifizieren.

In den neunziger Jahren wurde Screening basierend auf dem mütterlichen Alter und der fetalen Nackentransparenzmessung zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen eingeführt. Es wurde gezeigt, dass diese Methode etwa 75% der von Trisomie 21 betroffenen Feten für eine Screening positiv Rate von etwa 5% identifizieren kann.

Anschließend wurde das mütterliche Alter mit der fetalen NT und mütterlichen Serumbiochemie (freies β -hCG und Schwangerschafts assoziiertes Plasma Protein-A (PAPP-A)) im ersten Trimenon kombiniert, um so 85–90% der betroffenen Feten identifizieren zu können. Außerdem hat die Entwicklung von neuen Methoden zur biochemischen Bestimmung von Blutproben innerhalb von 30 Minuten dazu geführt, dass die Einführung von ‚One-Stop Clinics for Assessment of Risks‘ (OSCAR) möglich wurde (Abbildung 3).

Im Jahre 2001 wurde entdeckt, dass bei 60–70% der Trisomie 21 Feten das Nasenbein während der Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen nicht sichtbar ist und

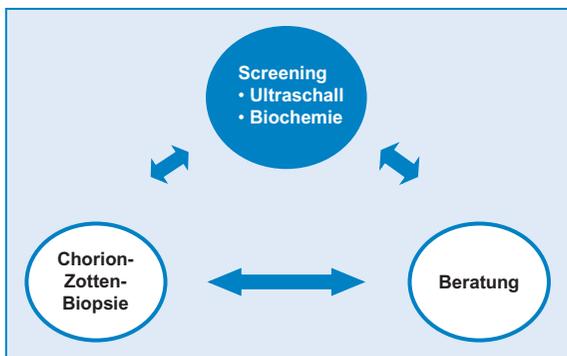


Abbildung 3. Eine Risikoabschätzung für Chromosomenanomalien kann durch eine Kombination von mütterlichem Alter, einer Ultraschalluntersuchung mit Messung der fetalen Nackentransparenz sowie Untersuchung der Anwesenheit/Abwesenheit des Nasenbeins und einer biochemischen Messung des freien β -hCGs und PAPP-As aus dem mütterlichen Serum in einer one-stop-clinic (OSCAR) von 11–13⁶ Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Nach einer Beratung kann die Patientin dann entscheiden, ob sie eine fetale Karyotypisierung wünscht, welche durch eine Chorionzottenbiopsie durchführbar ist, die während des gleichen Besuches durchgeführt werden kann.

vorläufige Ergebnisse legen nahe, dass dieser Befund die Detektionsrate der Ersttrimester Ultraschalluntersuchung und Biochemie auf mehr als 95% erhöhten kann (Tabelle 1).

PATIENTEN-SPEZIFISCHE RISIKEN FÜR CHROMOSOMENSTÖRUNGEN

Jede Frau hat ein Risiko, dass ihr Fetus oder Baby eine Chromosomenanomalie besitzt. Um das individuelle Risiko zu berechnen ist es notwendig, das Hintergrundrisiko oder a priori Risiko zu berücksichtigen, welches vom mütterlichen Alter und dem Schwangerschaftsalter abhängt. Das Hintergrundrisiko wird nun mit einer Serie von Faktoren oder Wahrscheinlichkeitsquotienten multipliziert, welche von einer Serie von Screeninguntersuchungen abhängen, die in Laufe der Schwangerschaft durchgeführt worden sind, um das Patientenspezifische Risiko zu bestimmen.

Tabelle 1. Vergleich der Detektionsraten (DR) verschiedener Methoden des Trisomie 21 Screenings für eine falsch positiv Rate von 5%. Für das pränatale Screening wird der Begriff Screening positiv wechselweise mit der Häufigkeit invasiver Eingriffe verwendet, da sich die meisten Schwangeren mit einem positiven Testergebnis einem invasiven Eingriff unterziehen und mit der falsch positiv Rate (FPR), da die meisten Feten in dieser Gruppe normal sind.

Methoden des Trisomie 21 Screenings	DR (%)
mütterliches Alter (mA)	30
mA und mütterliche Serumbiochemie von 15–18 SSW	50–70
mA und fetale Nackentransparenz (NT) von 11–13 ⁺⁶ SSW	70–80
mA, fetale NT, mütterliches freies β -hCG und PAPP-A von 11–13 ⁺⁶ SSW	85–90
mA und fetale NT und fetales Nasenbein (NB) von 11–13 ⁺⁶ SSW	90
mA, fetale NT und NB, mütterliches freies β -hCG und PAPP-A von 11–13 ⁺⁶ SSW	95

hCG: humanes Chorion Gonadotropin

PAPP-A: Schwangerschafts-assoziiertes Plasma Protein-A

Der Wahrscheinlichkeitsquotient für eine bestimmte Ultraschallmessung oder biochemische Messung wird berechnet, indem der Prozentsatz der chromosomal abnormalen Feten durch den Prozentsatz der normalen Feten mit diesem Meßwert dividiert wird.

Jedesmal wenn ein Test durchgeführt wird, wird das *a priori* Risiko mit dem *Wahrscheinlichkeitsquotienten* des Tests multipliziert, um ein neues Risiko zu erhalten, welches dann das a priori Risiko für den nächsten Test wird (Snijders and Nicolaides 1996). Dieser Prozeß des sequentiellen Screenings setzt voraus, dass die unterschiedlichen Tests von einander unabhängig sind. Wenn die Tests voneinander nicht unabhängig sind, können aufwendigere statistische Methoden wie multivariate Statistiken eingesetzt werden, um den kombinierten Wahrscheinlichkeitsquotienten zu berechnen. Mit der Einführung der OSCAR kann der Prozeß des sequentiellen Screenings in einer einzigen Sitzung etwa nach 12 Schwangerschaftswochen erreicht werden (Abb. 3).

Sequentielles Screening

- Jede Frau hat ein Risiko, daß ihr Fetus/Baby eine Chromosomenstörung besitzt.
- Das Hintergrund oder a priori Risiko hängt vom mütterlichen Alter und vom Schwangerschaftsalter ab.
- Das individuelle Patienten-spezifische Risiko wird berechnet, in dem das a priori Risiko mit einer Serie von Wahrscheinlichkeitsquotienten multipliziert wird, die vom Ergebnis einer Serie von Screening Tests abhängen, welche im Laufe der Schwangerschaft durchgeführt werden.
- Jedes Mal wenn ein Test durchgeführt wird, wird das a priori Risiko mit dem Wahrscheinlichkeitsquotienten dieses Tests multipliziert, um das neue Risiko zu berechnen, welches dann das a priori Risiko für den nächsten Test wird.

Mütterliches Alter und Schwangerschaftsalter

Das Risiko für viele Chromosomenanomalien steigt mit dem mütterlichen Alter (Abb. 4). Außerdem nimmt das Risiko einer Chromosomenstörung im Laufe der Schwangerschaft ab, da

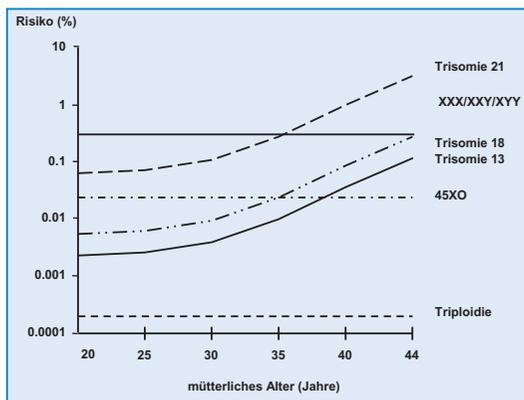


Abbildung 4. Mütterliche Alters-abhängige Risiken für Chromosomenstörungen.

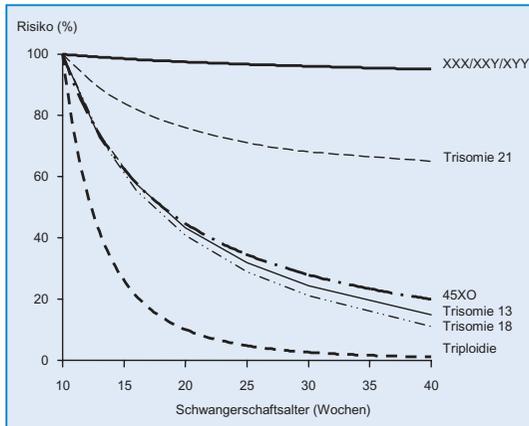


Abbildung 5. Schwangerschaftsalter-abhängige Risiken für Chromosomenanomalien. Die Linien stellen das relative Risiko beginnend mit einem Risiko nach 10 Schwangerschaftswochen dar.

Feten mit Chromosomenstörungen eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen, in utero zu sterben, als normale Feten (Abb. 5).

Schätzungen des mütterlichen alters-entsprechenden Trisomie 21 Risikos bei Geburt basieren auf Erhebungen, welche vor der Einführung von Pränataldiagnostik durchgeführt wurden (Hecht und Hook 1994). In den letzten 15 Jahren ist es notwendig geworden, spezifische Risiken für Chromosomenstörungen in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter und Schwangerschaftsalter zu etablieren, da mütterliche biochemische Serumuntersuchungen und ein Ultraschallscreening für Chromosomenstörungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft eingeführt wurden (Snijders et al, 1995, 1999). Solche Schätzungen wurden angestellt, indem für gleich alte Frauen die Prävalenz der Trisomie 21 bei Geburt mit der Prävalenz von Trisomie 21 bei Zweittrimester Amniozentese oder Ersttrimester Chorionzottenbiopsie verglichen wurde. Der Anteil spontan verstorbener Feten zwischen unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft und Geburt in der 40. Schwangerschaftswoche wurde geschätzt

auf der Basis sowohl der beobachteten Prävalenz in Schwangerschaften, die pränatal karyotypisiert worden waren, als auch der berichteten Prävalenz in Lebendgeburten.

Die Häufigkeit eines spontanen Fruchttodes für Trisomie 21 zwischen 12 Wochen (wenn die Nackentransparenzmessung durchgeführt wird) und 40 Wochen ist etwa 30%, und zwischen 16 Wochen (wenn das Zweittrimester Serumscreening durchgeführt wird) und 40 Wochen ist etwa 20%.

Vergleichbare Methoden wurden angewendet, um Schätzungen der Risiken anderer Chromosomenstörungen zu gewinnen. Das Risiko für die Trisomien 18 und 13 steigt mit dem mütterlichen Alter und sinkt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter. Die Häufigkeit einer Fehlgeburt oder eines intrauterinen Fruchttodes zwischen 12 und 40 Schwangerschaftswochen liegt bei 80% (Tabelle 2). Das Turner Syndrom wird gewöhnlich durch den Verlust des väterlichen X Chromosoms verursacht und daher ist konsequenterweise die Häufigkeit der Empfängnis von 45X0 Embryonen unabhängig vom mütterlichen Alter, im Gegensatz zu Trisomien. Die Prävalenz liegt bei etwa 1 zu 1.500 Schwangerschaften nach 12 Schwangerschaftswochen, 1 zu 3.000 Schwangerschaften nach 20 Wochen und 1 zu 4.000 nach 40 Wochen. Andere geschlechtschromosomale Störungen (47,XXX, 47,XXY und 47,XYY) zeigen keine signifikante Veränderung mit dem mütterlichen Alter. Da die Häufigkeit eines intrauterinen Fruchttods nicht höher ist als bei chromosomal normalen Feten nimmt die gesamte Prävalenz (ungefähr 1 zu 500) nicht mit dem Schwangerschaftsalter ab. Die Polyploidie betrifft etwa 2% der festgestellten Fälle von Empfängnis, aber diese Kondition ist in hohem Maße letal und wird daher sehr selten bei Lebendgeburten beobachtet. Die Prävalenz nach 12 und 20 Schwangerschaftswochen ist jeweils ungefähr 1 zu 2.000 und 1 zu 250.000.

Tabelle 2. Geschätzte Risiken für Trisomie 21, 18 und 13 (1/Zahl aus der Tabelle) im Verhältnis zum mütterlichen Alter und Schwangerschaftsalter.

mütterliches Alter (Jahre)	Trisomie 21 Schwangerschaftsalter (Wochen)			Trisomie 18 Schwangerschaftsalter (Wochen)			Trisomie 13 Schwangerschaftsalter (Wochen)					
	12	16	20	12	16	20	12	16	20			
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

Die Bedeutung des mütterlichen Alters und Schwangerschaftsalters für das Risiko

- Das Risiko für Trisomien steigt mit dem mütterlichen Alter.
- Das Risiko für das Turner Syndrom und die Triploidie ist vom mütterlichen Alter unabhängig.
- Je niedriger das Schwangerschaftsalter, desto höher das Risiko für Chromosomenstörungen.
- Der Fruchttodanteil der Trisomie 21 zwischen 12 Wochen (wenn die Nackentransparenzmessung durchgeführt wird) und 40 Wochen beträgt etwa 30%, und zwischen 16 Wochen (wenn das Zweittrimester Serumscreening durchgeführt wird) und 40 Wochen beträgt etwa 20%.
- Bei den Trisomien 18 und 13 und dem Turner Syndrom sterben etwa 80% der Feten zwischen 12 und 40 Schwangerschaftswochen.

Zuvor betroffene Schwangerschaften

Das Risiko einer Trisomie von Frauen, die bereits einen Fetus oder ein Kind mit einer Trisomie in einer vorrausgegangenen Schwangerschaft hatten, liegt über demjenigen, welches aufgrund des mütterlichen Alters allein erwartet werden kann. Bei Frauen, die bereits ein Kind mit Trisomie 21 gehabt haben, ist das Wiederholungsrisiko in einer weiteren Schwangerschaft 0.75% höher, als das Risiko für die Trisomie 21 basierend auf dem mütterlichen Alter und dem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung. Daher erhöht sich das Risiko für eine 35 jährige Frau mit einer vorrausgegangenen Trisomie 21 Schwangerschaft nach 12 Wochen von 1 zu 249 (0.40%) auf 1 zu 87 (1.15%) und für eine 25 jährige Frau von 1 zu 946 (0.106%) auf 1 zu 117 (0.856%).

Ein möglicher Mechanismus für das erhöhte Risiko kann darin gesucht werden, dass bei einem kleinen Teil der Paare (unter 5%) mit einer zuvor betroffenen Trisomie Schwangerschaft bei einem oder beiden Elternteilen Mosaizismus oder ein genetischer Defekt

gefunden werden, die den normalen Prozess der Dysjunktion stören, wodurch das Wiederholungsrisiko substantiell erhöht ist. Bei der Mehrheit der Paare (über 95%) ist das Wiederholungsrisiko jedoch nicht eigentlich erhöht. Gegenwärtig vorliegende Daten deuten darauf hin, dass eine Wiederholung chromosomenspezifisch ist und daher ist in der Mehrheit der Fälle der wahrscheinlichste Mechanismus Mosaizismus der Eltern.

Wiederholungsrisiko für Chromosomenstörungen

- Wenn eine Frau einen vorrausgehenden Feten oder ein Baby mit einer Trisomie hatte, liegt das Wiederholungsrisiko 0.75% über dem a priori Risiko.
- Ein Wiederauftreten ist Chromosomen-spezifisch.

Die fetale Nackentransparenz

Die fetale Nackentransparenz steigt normalerweise mit dem Schwangerschaftsalter (Scheitel-Steiß-Länge). Bei einem Feten mit vorgegebener Scheitel-Steiß-Länge stellt jeder Nackentransparenz Meßwert einen Faktor dar, mit dem das a priori mütterliche und Schwangerschaftsalter spezifische Risiko multipliziert wird, um ein neues Risiko zu berechnen. Je größer die Nackentransparenz, desto höher wird der Wahrscheinlichkeitsquotient und daher desto größer das neue Risiko (Abb. 6).

Das Nasenbein und andere Ersttrimester Ultraschallmarker

Das Nasenbein ist bei 60–70% der Trisomie 21 Feten und bei etwa 2% der chromosomal normalen Feten von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen nicht im Ultraschall sichtbar. Anomalien des Flußgeschwindigkeitsprofils des Duktus venosus können bei etwa 80% der Trisomie 21 Feten und 5% der chromosomal normalen Feten beobachtet werden.

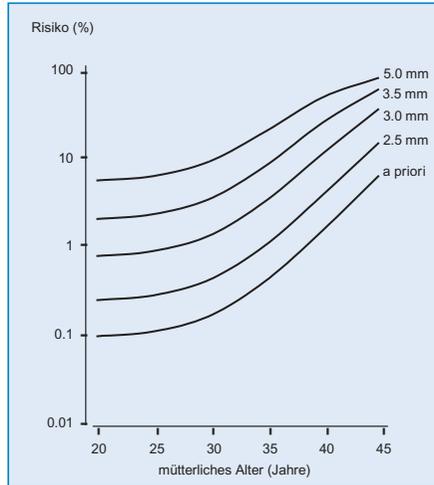


Abbildung 6. Mütterliche altersentsprechende Trisomie 21 Risiken von 12 Schwangerschaftswochen (a priori) und die Bedeutung der fetalen Nackentransparenz (NT).

In gleicher Weise ist die Prävalenz anderer Ultraschallmarker wie der Omphalozele, Megablase und singulären Umbilikalarterie bei bestimmten Chromosomenstörungen höher als bei chromosomal normalen Feten. Jeder dieser sonographischen Marker ist mit einem Wahrscheinlichkeitsquotienten assoziiert, welcher mit einem a priori Risiko multipliziert werden kann, um eine neues Risiko zu berechnen.

Die mütterliche Serumbiochemie im ersten Trimenon

Die Höhe des freien β -hCGs im mütterlichen Blut fällt normalerweise im Laufe der Schwangerschaft. Bei Trisomie 21 Schwangerschaften ist das freie β -hCG erhöht. Der PAPP-A Spiegel im mütterlichen Blut steigt normalerweise im Laufe der Schwangerschaft und ist bei Trisomie 21 Schwangerschaften erniedrigt. Für ein vorgegebenes Schwangerschaftsalter repräsentieren sowohl der β -hCG als auch der PAPP-A Spiegel einen Wahrscheinlichkeitsquotienten, der mit einem a priori Risiko

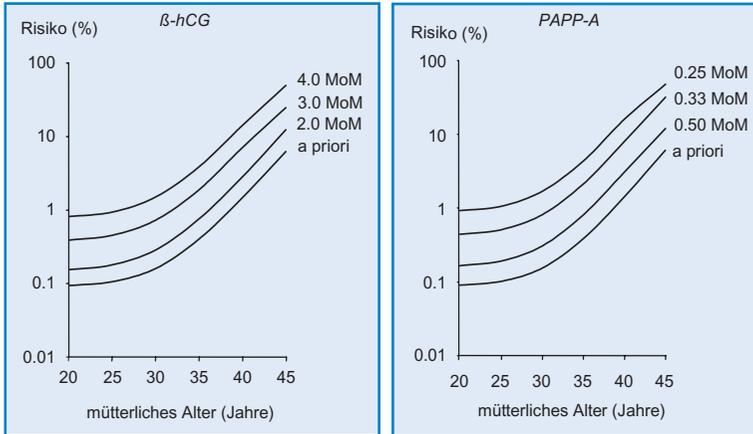


Abbildung 7. Mütterliches altersentsprechendes Trisomie 21 Risiko von 12 Schwangerschaftswochen (a priori) und die Bedeutung des freien β -hCG (links) und PAPP-A (rechts) im mütterlichen Serum.

multipliziert wird, um ein neues Risiko zu bekommen. Je höher der Spiegel des β -hCG und je niedriger der des PAPP-As, desto höher ist das Trisomie 21 Risiko (Abbildung 7).

DIE NACKENTRANSPARENZDICKE

Zystisches Hygrom, Nackenödem und Nackentransparenz

Während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kann eine abnormale Flüssigkeitsansammlung in der fetalen Nackenhaut als zystisches Nackenhygrom oder Nackenödem klassifiziert werden. Bei etwa 75% der Feten mit zystischen Nackenhygromen findet sich eine Chromosomenanomalie und bei etwa 95% ist dies ein Turner Syndrom. Das Nackenödem besitzt eine unterschiedliche Ätiologie. Chromosomenanomalien werden bei etwa einem Drittel der Feten gefunden und bei etwa 75% der Fälle ist dies eine Trisomie 21 oder Trisomie 18. Das Nackenödem ist außerdem mit fetalen kardiovaskulären und pulmonalen Störungen, Skelettdysplasien, angeborenen Infektionen, metabolischen und hämatologischen Erkrankungen assoziiert. Daher ist

die Prognose für chromosomal normale Feten mit ausgeprägtem Nackenödem schlecht.

Im ersten Trimenon wird der Begriff Transparenz verwendet, unabhängig davon, ob sie septiert ist oder nicht und ob sie auf den Nacken beschränkt ist, oder den ganzen Fetus einhüllt. Im zweiten Trimenon löst sich die Transparenz üblicherweise auf. In wenigen Fällen entwickelt sie sich entweder zu einem Nackenödem oder einem zystisches Hygrom mit oder ohne generalisierten Hydrops. Weder die Inzidenz der Chromosomenstörungen noch die Prognose kann durch das im Ultraschall erkennbare Aussehen der Läsion vorhergesagt werden.

Eine erhöhte NT ist mit Trisomie 21, dem Turner Syndrom und anderen Chromosomenstörungen sowie mit vielen fetalen Fehlbildungen und genetischen Syndromen vergesellschaftet. Die Inzidenz dieser Anomalien hängt von der Dicke der NT ab, nicht vom Erscheinungsbild. Außerdem ist es möglich, die Ergebnisse einer Messung zu standardisieren und zu auditieren, nicht jedoch die eines subjektiven Erscheinungsbildes.

Die Nackentransparenz – Definition

- Die Nackentransparenz ist das sonographische Erscheinungsbild einer kutanen Flüssigkeitsansammlung im Bereich des fetalen Nackens im ersten Schwangerschaftstrimenon.
- Der Terminus Nackentransparenz wird verwendet, unabhängig davon ob diese septiert ist oder nicht und auf den Nacken beschränkt ist oder den ganzen Fetus einhüllt.
- Die Inzidenz von chromosomalen Störungen oder anderen Anomalien hängt von der Größe und nicht vom Erscheinungsbild der Nackentransparenz ab.
- Im zweiten Trimenon löst sich die Nackentransparenz üblicherweise auf und entwickelt sich in wenigen Fällen in entweder ein Nackenödem oder ein zystisches Hygrom mit oder ohne generalisierten Hydrops weiter.

Die Messung der Nackentransparenz

Die Fähigkeit, verlässlich einen Meßwert für die NT zu erzielen, hängt von einer angemessenen Ausbildung und Beibehaltung einer Standardtechnik ab, um Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Ultraschalldiagnostikern zu erzielen.

Schwangerschaftsalter und Scheitel-Steiß-Länge

Das optimale Schwangerschaftsalter zur Messung der fetalen Nackentransparenz ist 11 vollendete Wochen bis 13 vollendete Wochen und sechs Tage (11^{+0} bis 13^{+6} Schwangerschaftswochen). Die minimale fetale Scheitel-Steiß Länge beträgt 45 mm, die maximale 84 mm.

Es gibt zwei Gründe, 11 vollendete Wochen als den frühesten Zeitpunkt für die Messung der NT festzulegen. Erstens erfordert Screening die Verfügbarkeit einer diagnostischen Untersuchung und eine Chorionzottenbiopsie vor diesem Zeitpunkt ist mit transversalen Reduktionsdefekten der Extremitäten verbunden. Zweitens können viele fetale Fehlbildungen durch die Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen diagnostiziert werden, vorausgesetzt, das minimale Schwangerschaftsalter ist 11 vollende Wochen. Die Diagnose oder der Ausschluß eines Akranium und damit der Anecephalie können beispielsweise nicht vor 11 vollendeten Wochen gestellt bzw. durchgeführt werden, da die sonographische Beurteilung der Verknöcherung des fetalen Schädels vor dieser Woche nicht sicher ist. Die Untersuchung des Vierkammerblicks des Herzens und der großen Arterien ist erst nach 10 Wochen möglich. Von 8 bis 10 Wochen zeigen alle Feten eine Hernie des Mitteldarmes, welches sich als hyperechogene Masse in der Basis der Nabelschnur darstellt. Die Diagnose oder der Ausschluß einer Omphalozele sind daher zu diesem Zeitpunkt nicht sicher möglich. Die fetale Blase ist bei 50% der Feten von 10 Wochen, bei 80% von 11 Wochen und in allen Fällen nach 12 Wochen darstellbar.

Die Gründe, 13 Wochen und 6 Tage als obere Grenze zu setzen bestehen ersten darin, Frauen mit betroffenen Feten die Möglichkeit zu geben, einen Ersttrimester Abbruch und keine Zweittrimester Abtreibung zu wählen. Zweitens ist die Inzidenz einer abnormalen Flüssigkeitsansammlung bei chromosomal abnormalen Feten zwischen 14 und 18 Schwangerschaftswochen niedriger als vor 14 Wochen, und drittens ist die Rate einer erfolgreichen Messung von 10–13 Wochen 98–100%, nach 14 Wochen auf 90% fallend, da der Fetus eine vertikale Position einnimmt, was es erschwert, ein geeignetes Bild zu gewinnen.

Bild und Messung

Zur Untersuchung der fetalen NT sollte ein hoch auflösendes Ultraschallgerät mit einer Video-Loop Funktion verwendet werden, die Meßkreuze sollen einen Meßunterschied von 0.1 mm ermöglichen. Die fetale NT kann erfolgreich bei etwa 95% der Feten durch eine transabdominale Ultraschalluntersuchung gemessen werden. In einigen Fällen mag es notwendig sein, eine transvaginale Ultraschalluntersuchung durchzuführen. Die Ergebnisse einer transabdominalen und transvaginalen Ultraschalluntersuchung sind vergleichbar.

Das Bild der NT Messung sollte nur den fetalen Kopf und oberen Brustkorb zeigen (Abb. 8a). Die Vergrößerung sollte so groß wie möglich gewählt werden. In jedem Fall muss die Vergrößerung so hoch sein, dass die kleinst mögliche Bewegung des Meßkreuzes nur einen 0.1 mm großen Meßunterschied produziert. Bei der Vergrößerung des Bildes, dem Einzoomen vor oder nach dem Anhalten des Bildes, ist es wichtig, das Gain herunter zu drehen. Dies vermeidet den Fehler, die Meßkreuze auf der ausgefranst uncharfen Kante der Linien zu plazieren, was eine Unterschätzung der Nackentransparenz nach sich ziehen kann.

Eine gute sagittale Schnittebene des Fetus, wie bei der Messung der Scheitel-Steiß-Länge sollte eingestellt werden und die NT

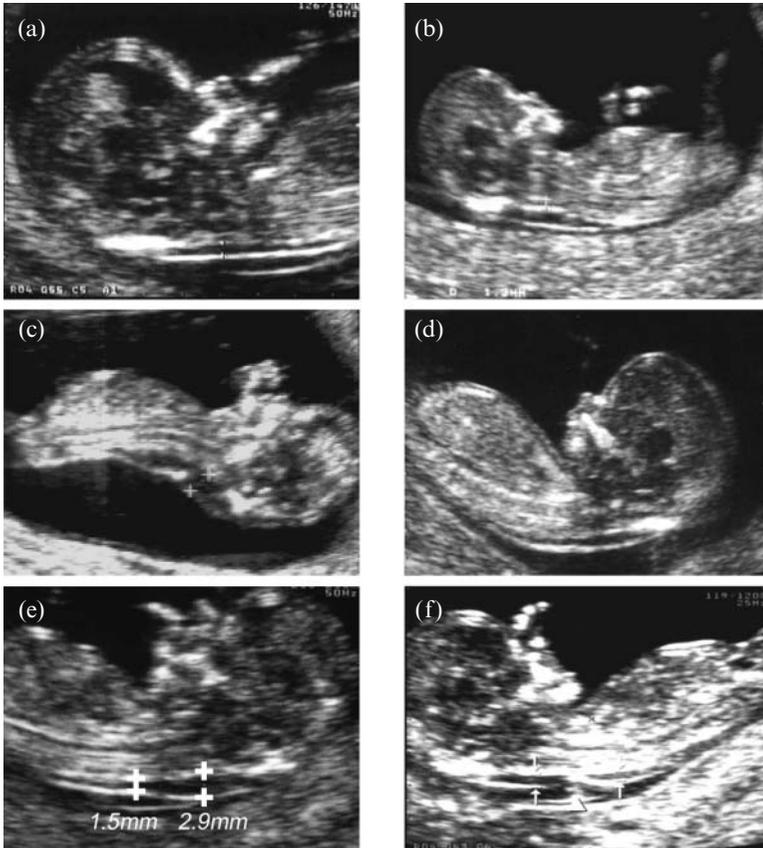


Abbildung 8. Ultraschallbilder eines 12 Wochen alten Fetus. Bei allen sechs Messungen ist eine gute sagittale Schnittebene des Feten zu sehen. Bild (a) ist für eine Nackentransparenzmessung geeignet, da nur der fetale Kopf und obere Thorax eingeschlossen sind und die dünne Haut der Nackenregion vom Amnion unterscheidbar ist. Bei Bild (b) ist die Vergrößerung zu klein, um eine genaue NT Messung durchführen zu können. Bei (c) ist der fetale Nacken überstreckt und bei (d) zu stark gebeugt. Bei (e) sollte der größtmögliche Meßwert gemessen werden. Bei (f) liegt die Nabelschnur um den Nacken (▲). In diesem Fall sollte die NT sowohl oberhalb als auch unterhalb der Nabelschnur gemessen werden und der Mittelwert zwischen beiden für die Risikoberechnung verwendet werden.

sollte bei einem Feten mit neutraler Kopfhaltung gemessen werden. Wenn der fetale Nacken überstreckt ist, kann die NT um 0.6 mm erhöht gemessen werden, wenn er zu stark gebeugt ist, um 0.4 mm zu klein sein.

Es sollte sorgfältig darauf geachtet werden, dass die fetale Nackenhaut vom Amnion sicher unterscheidbar ist, da zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt beide Strukturen als dünne Membranen imponieren (Abb. 8a). Dies kann erreicht werden, wenn abgewartet wird, bis sich der Fetus spontan von der Eihaut weg bewegt. Alternativ kann der Fetus auch von der Eihaut weg bewegt werden, wenn die Mutter gebeten wird, zu husten, oder wenn zart auf den Bauch der Mutter geklopft wird.

Bei der Messung des echoarmen Bereiches zwischen der Hautoberfläche und den der Halswirbelsäule aufliegenden Weichteilen sollte die maximal mögliche größte Strecke gemessen werden (Abb. 8e). Die Meßkreuze sollten auf den Linien plaziert werden, welche die Nackentransparenz begrenzen. Dabei sollte der horizontale Balken der Meßkreuze kaum sichtbar sein, da er mit der weißen Begrenzungslinie verschmilzt, nicht jedoch im schwarzen Bereich der Nackentransparenz liegen (so nah zu dem schwarzen Bereich wie möglich, ohne selbst im schwarzen Bereich zu liegen). Während der Ultraschalluntersuchung sollten mehrere Messungen durchgeführt werden und der größte Meßwert aufgezeichnet werden.

Die Nabelschnur liegt in 5–10% der Fälle um den fetalen Nacken, was eine falsch zu hohe Nackentransparenz verursachen kann. In solchen Fällen ist die NT oberhalb und unterhalb unterschiedlich. Für die Risikoberechnung ist es daher angebracht, den Mittelwert beider Messungen zu verwenden (Abb. 8f).

Es gibt keine klinisch relevanten Auswirkungen von ethnischer Zugehörigkeit auf die NT, von der Zahl der vorausgegangenen Schwangerschaften oder Geburten, Zigarettenrauchen, Einstellung eines Diabetes, durch assistiert reproduktive Techniken eingetretene Konzeption, Blutungen in der Frühschwangerschaft oder das fetale Geschlecht.

Die intra-observer und inter-observer Variabilität der fetalen NT Messungen beträgt in 95% der Fälle weniger als 0.5 mm.

Abweichungen der Messungen vom Normbereich

Die fetale NT steigt mit der Scheitel-Steiß-Länge und daher ist die Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters für die Beurteilung wesentlich, ob eine vorgegebene NT erhöht ist. In einer Studie an 96.127 Schwangerschaften betrug der Median und die 95. Perzentile bei einer SSL von 45 mm 1.2 mm und 2.1 mm, die entsprechenden Werte bei einer SSL von 84 mm waren 1.9 mm und 2.7 mm (Snijders et al 1998).

Bei einer Screeninguntersuchung für Chromosomenstörungen werden patienten-spezifische Risiken gewonnen, in dem ein a priori auf dem mütterlichen und Schwangerschaftsalter beruhenden Risiko mit einem Wahrscheinlichkeitsquotient multipliziert wird, welcher auf dem Unterschied (Delta Wert in mm) der fetalen NT Messung vom erwarteten normalen Medianwert derselben SSL beruht (Abb. 9–11).

Für Screening, welches mütterliche Serumbiochemie verwendet, ist ein anderer Ansatz verwendet worden, der die schwangerschafts-abhängigen Veränderungen der Spiegel berücksichtigt. Diese Methode konvertiert die gemessene Konzentration in einen Multiplen des Medianwertes (MoM) nicht betroffener Schwangerschaften des gleichen Schwangerschaftsalters. Im Wesentlichen

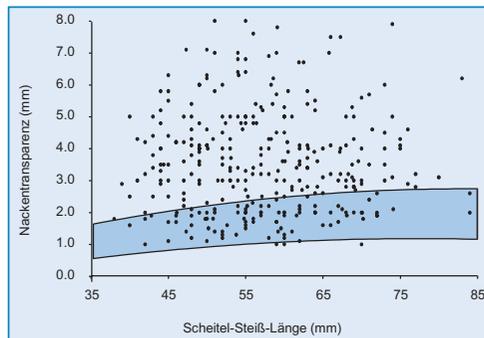


Abbildung 9. Nackentransparenzmessungen bei 326 Trisomie 21 Feten auf dem Normbereich für die SSL (95. und 5. Perzentilen).

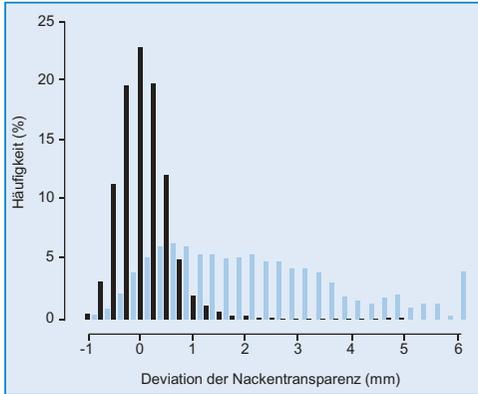


Abbildung 10. Verteilung der fetalen Nackentransparenzdicke, ausgedrückt als Abweichung vom normalen Medianwert, abhängig von der SSL, bei chromosomal normalen Feten (schwarze Balken) und bei 326 Trisomie 21 Feten (blaue Balken).

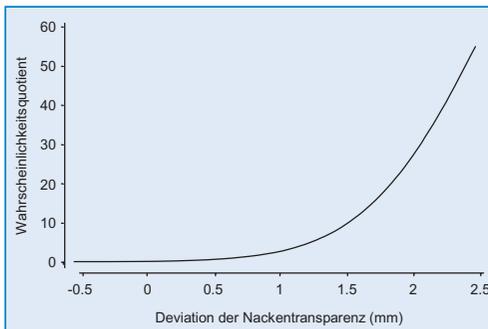


Abbildung 11. Wahrscheinlichkeitsquotient für Trisomie 21 basierend auf der Abweichung der fetalen Nackentransparenzdicke vom normalen Medianwert, abhängig von der SSL.

werden die Gauss'schen Verteilungen der Zehnerlogarithmen $\text{Log}_{10}(\text{NT MoM})$ von Trisomie 21 und nicht betroffenen Schwangerschaften gewonnen und die Höhe der Verteilung eines bestimmten MoM Wertes, welcher dem Wahrscheinlichkeitsquotient für Trisomie 21 entspricht, wird benutzt, um das a priori mütterliche altersentsprechende Risiko zu modifizieren, was ein patienten-spezifisches Risiko liefert.

Für Screening basierend auf der NT liefert der Delta Ansatz genaue patientenspezifische Risiken (Spencer et al 2003a). Für

diesen Zweck hat sich der MoM Ansatz als ungeeignet heraus gestellt, da keine der drei zugrundeliegenden Annahmen, die diese Methode unterstützen, valide sind. Erstens sind bei einer nicht erkrankten Population die NT MoM und Log_{10} (NT MoM) Werte nicht einer Gauss'schen Verteilung folgend, zweitens bleiben die Standardabweichungen mit steigendem Schwangerschaftsalter nicht konstant und drittens ist der mediane MoM der Trisomie 21 Schwangerschaften kein konstanter Anteil der Mediane der nicht betroffenen Schwangerschaften. Der MoM Ansatz für die NT führt dazu, dass Frauen nach 11 Wochen eine Überschätzung des Trisomie 21 Risikos und nach 13 Wochen eine beachtliche Unterschätzung erhalten.

Die Nackentransparenz – Messung

- Das Schwangerschaftsalter ist 11–13⁺⁶ Wochen und die fetale Scheitel-Steiß-Länge ist 45–84 mm.
- Eine mediansagittale Schnittebene des Feten sollte gewonnen werden und die NT dann gemessen werden, wenn sich der Fetus in einer neutralen Position befindet.
- Nur der fetale Kopf und obere Thorax sollten in das Bild einbezogen werden. Die Vergrößerung sollte so groß wie möglich sein und immer so, daß die geringst mögliche Bewegung der Meßkreuze einen Meßunterschied von 0.1 mm hervorruft.
- Die maximale Dicke der subkutanen Transparenz zwischen der Haut und den die Halswirbelsäule bedeckenden Weichteilen sollte gemessen werden. Besondere Sorgfalt muss darauf verwendet werden, zwischen der fetalen Haut und dem Amnion zu unterscheiden.
- Die Meßkreuze sollten auf den Linien, die die NT Dicke definieren, plaziert werden. Der horizontale Balken der Meßkreuze darf kaum sichtbar sein, da er mit der weißen Grenzlinie verschmilzt: so nah zu dem schwarzen Bereich wie möglich, ohne jedoch im schwarzen Bereich der Nackentransparenz selbst zu liegen.
- Während der Ultraschalluntersuchung sollten mehr als eine Messung durchgeführt werden und der größte Meßwert festgehalten werden.

Ausbildung und Qualitätssicherung für die NT Messung

Wesentliche Vorbedingungen für eine gute klinische Praxis sind eine angemessene Ausbildung der Ultraschalldiagnostiker sowie die Beibehaltung einer Standardtechnik für die NT Messung. Außerdem macht der Erfolg eines Screening Programmes das Vorhandensein eines Systems zur wiederholten Auditierung der Ergebnisse und andauernden Überprüfung der Qualität der Ultraschallbilder aus.

Alle Ultraschalldiagnostiker, die fetale Ultraschalluntersuchungen durchführen, sollten fähig sein, verlässlich die Scheitel-Steiß-Länge zu messen und die fetale Wirbelsäule gut sagittal einzustellen. Für solche Ultraschalldiagnostiker ist es einfach, innerhalb einiger Stunden die Fähigkeit zu erwerben die NT Dicke zu messen. Die Fähigkeit jedoch, die NT zu messen und reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen, verbessert sich mit zunehmender Übung. Gute Ergebnisse können nach 80 transabdominalen und 100 transvaginalen Ultraschalluntersuchungen erzielt werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine andauernde und wiederkehrende Auditierung von Bildern und der NT Meßwertverteilung wesentlich dafür ist, die Qualität eines Zentrums zu beurteilen. Dies ist außerdem hilfreich, individuelle Ultraschalldiagnostiker zu identifizieren, deren Ergebnisse von der durchschnittlichen Leistung abweichen. Die Variation der Meßwerte zwischen unterschiedlichen Untersuchungen verringert sich nach einer initialen Lernphase erheblich, besonders nach feedback an den Ultraschalldiagnostiker über die Verteilung seiner Meßwerte und die Qualität seiner Bilder.

Die Fetal Medicine Foundation (FMF), eine in Großbritannien registrierte gemeinnützige Organisation, hat einen Prozeß von

Ausbildung und Qualitätssicherung etabliert, um das NT Screening angemessen in die klinische Praxis einzuführen. Die Ausbildung besteht aus einem theoretischen Kurs, einer praktischen Unterweisung wie die richtige Einstellung erzielt werden kann und eine richtige NT Messung durchgeführt wird und der Vorlage eines Logbuches mit Ultraschallbildern. Diese werden untersucht, um festzustellen, ob die Vergrößerung ausreichend ist, eine wirklich sagittale Schnittebene vorliegt und sich der Kopf in Neutralposition befindet, das Amnion von der Nackenhaut unterschieden werden kann und die Meßkreuze korrekt plaziert wurden. Die andauernde Qualitätssicherung basiert auf der Analyse der Verteilung der fetalen NT Meßwerte (Abbildung 12) sowie der Überprüfung von zufällig ausgewählten Ultraschallbildern von jedem Ultraschalldiagnostiker, der am Screening teilnimmt.

Die Nackentransparenz – Ausbildung und Qualitätssicherung

- Eine angemessene Ausbildung von Ultraschalldiagnostikern und die Beibehaltung einer Standardtechnik für die Messung der NT sind wesentliche Vorbedingungen für gute klinische Praxis.
- Der Erfolg eines Screeningprogramms hängt von der Präsenz eines Systems von wiederkehrender Auditierung der Ergebnisse und andauernden Beurteilung der Ultraschallbilder ab.
- Die Ausbildung besteht aus einem theoretischen Kurs, einer praktischen Unterweisung, wie die richtigen Bilder gewonnen werden und die korrekte Messung der NT durchgeführt wird sowie der Vorlage eines Logbuches mit Bildern.
- Die andauernde Qualitätssicherung besteht aus der Analyse der Verteilung der fetalen NT Meßwerte sowie aus der Untersuchung von zufällig ausgewählten Ultraschallbildern von jedem Ultraschalldiagnostiker, der am Screening teilnimmt.

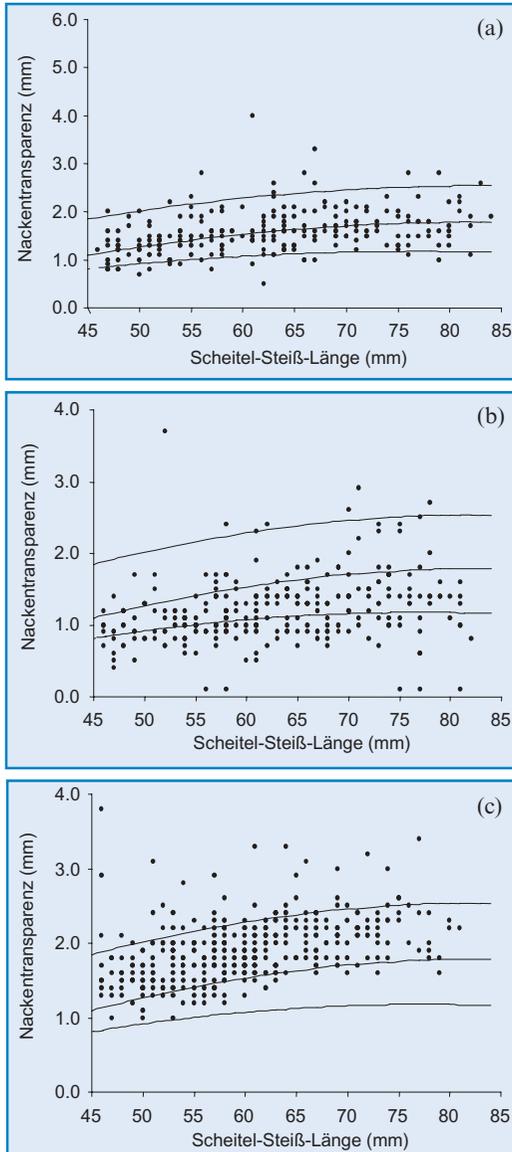


Abbildung 12. Verteilung der fetalen Nackentransparenz Dicke. Bei (a) ist die Verteilung gut, bei (b) werden die Meßwerte unterschätzt und bei (c) die Meßwerte überschätzt.

Die Nackentransparenzdicke und das Risiko für Chromosomenstörungen

Im Jahre 1992 ergab eine Studie, bei der die fetale NT vor Chorionzottenbiopsien für eine Karyotypisierung gemessen wurde, dass bei einem hohen Prozentsatz der chromosomal abnormalen Feten die NT erhöht war (Nicolaidis et al 1992).

Diese Assoziation wurde anschließend in mehreren anderen Studien in den frühen 90iger Jahren bestätigt. Bei den kombinierten Daten aus 17 Studien einschließlich 1.690 Patienten mit erhöhter NT betrug die Inzidenz von Chromosomenstörungen 29% (Nicolaidis 2004). Die Inzidenz der Chromosomenstörungen variierte jedoch erheblich zwischen den einzelnen Studien, von 11% bis 88% reichend, da die mütterliche Altersverteilung der untersuchten Populationen sehr unterschiedlich war und die Definition einer minimalen abnormalen NT Dicke von 2 mm bis 10 mm reichte.

Studien aus der Mitte der 90iger Jahre zeigten, dass erstens in normalen Schwangerschaften die fetale NT Dicke mit dem Schwangerschaftsalter ansteigt, zweitens bei der Trisomie 21 und andere schweren Chromosomenstörungen die NT erhöht ist und drittens, dass das Risiko für Trisomien abgeleitet werden kann, indem das a priori mütterliche Alters-entsprechende und Schwangerschaftsalter-entsprechende Risiko mit einem Wahrscheinlichkeitsquotienten multipliziert wird, welcher vom Grad der Abweichung der fetalen NT Messung vom normalen Medianwert für diese Scheitel-Steiß-Länge abhängt (Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995).

Es wurde geschätzt, dass in einer schwangeren Population, mit einem mittleren mütterlichen Alter von 28 Jahren, die Verwendung eines Risiko cut-off von 1 zu 300 um eine

Screening positive Gruppe zu definieren, etwa 80% der Trisomie 21 Feten entdecken würde, für eine falsch positiv Rate von 5%.

Die Nackentransparenz – Berechnung Patientenspezifischer Risiken

- Das Risiko für Trisomien wird berechnet, indem das a priori mütterliche Alter und Schwangerschaftsalter spezifische Risiko mit dem NT Wahrscheinlichkeitsquotienten multipliziert wird.
- Der NT Wahrscheinlichkeitsquotient hängt vom Grad der Abweichung der fetalen NT Messung vom normalen Median für dieselbe Scheitel-Steiß-Länge ab.

Einführung des Nackentransparenz Screenings in die Routine Praxis

Mehrere prospektive interventionelle Studien haben die Einführung des NT Screenings in die Routine Praxis untersucht (Nicolaidis 2004).

Bei einigen der Studien wurde die Screening positive Gruppe durch einen cut-off der fetalen NT definiert oder durch ein kombiniertes Risiko, welches vom mütterlichen Alter und der Abweichung der fetalen NT vom normalen Medianwert für diese Scheitel-Steiß-Länge abgeleitet wurde.

Die wichtigsten Befunde dieser Studien sind erstens, dass die fetale Nackentransparenz in mehr als 99% der Fälle erfolgreich gemessen werden konnte. Unvermeidlich war zweitens, dass Unterschiede der falsch positiv Raten und Erkennungsraten zwischen den Studien, bedingt durch Unterschiede der mütterlichen Altersverteilung der Populationen oder der NT cut-off bzw. Risiko cut-off Werte, auftraten. Drittens zeigten die kombinierten Daten von mehr als 200.000 Schwangerschaften einschließlich mehr als 900 Trisomie 21 Feten, dass das fetale NT Screening mehr als 75% der Feten mit Trisomie 21 und anderen

schweren Chromosomenstörungen bei einer falsch positiv Rate von 5% entdeckte, alternativ betrug die Detektionsrate 60% für eine falsch positiv Rate von 1% (Nicolaidis 2004).

In der größten Studie, koordiniert durch die FMF, wurden 100.311 Einlingsschwangerschaften durch 306 adäquat ausgebildete Ultraschalldiagnostiker an 22 Zentren in Großbritannien untersucht (Snijders et al 1998). In allen Fällen wurde die fetale NT und Scheitel-Steiß-Länge gemessen, individuelle Risiken, basierend auf dem mütterlichen Alter, dem Schwangerschaftsalter und der fetalen NT, wurden berechnet. Ein follow up war von 96.127 Fällen verfügbar, einschließlich 326 Trisomie 21 Feten und 325 Feten mit anderen Chromosomenstörungen (Tabelle 3). Das mediane Schwangerschaftsalter betrug 12 Wochen (Bereich 10–14 Wochen) und das mediane mütterliche Alter 31 Jahre.

Das geschätzte Trisomie 21 Risiko war größer als 1 zu 300 bei 8% der normalen Schwangerschaften, bei 82% derjenigen mit

Tabelle 3. Ergebnisse der von der Fetal Medicine Foundation koordinierten Multicenter Studie. Zahl der Schwangerschaften mit einer Nackentransparenzdicke (NT) oberhalb der 95. Perzentile und einem geschätzten Trisomie 21 Risiko, basierend auf dem mütterlichen Alter, der fetalen Nackentransparenz und Scheitel-Steiß-Länge, von 1 zu 300 oder höher (Snijders et al 1998).

Fetaler Karyotyp	N	NT >95. Perzentile	Risiko >1 zu 300
Normal	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Trisomie 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomie 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomie 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Turner Syndrom	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidie	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Andere*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Gesamt	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

*Deletionen, partielle Trisomien, unbalanzierte Translokationen, geschlechtschromosomale Aneuploidien

Trisomie 21 und bei 78% derer mit anderen Chromosomenanomalien. Für eine Screening positiv Rate von 5% betrug die Detektionsrate 77% (95% Konfidenzintervall 72–82%).

Das Thema des spontanen Fruchttodes

Ein Screening für Chromosomenstörungen im ersten, statt im zweiten Trimenon, hat den Vorteil einer früheren Pränataldiagnostik und daher eines weniger traumatischen Schwangerschaftsabbruches bei denjenigen Paaren, die sich für diesen Weg entscheiden. Ein potentieller Nachteil besteht darin, dass ein früheres Screening bevorzugt solche Chromosomenstörungen identifiziert, die in einem Spontanabort enden werden. Etwa 30% der von einer Chromosomenstörung betroffenen Feten sterben zwischen 12 Wochen und dem Geburtstermin. Dieses Thema des bevorzugten intrauterinen Fruchttodes bei Feten mit Chromosomenstörungen ist natürlich ein potentieller Kritikpunkt aller pränataldiagnostischer Screeningmethoden einschließlich der Serumbiochemie im zweiten Trimenon, da der Anteil fetaler Fruchttode zwischen 16 Wochen und dem Geburtstermin immer noch etwa 20% beträgt.

Es ist unmöglich, durch pränatale Screeningstudien herauszufinden, wie viele der abgetriebenen Trisomie 21 Schwangerschaften in einer Lebendgeburt resultiert hätten. Es ist jedoch möglich, die Bedeutung des pränatalen Screenings auf die Prävalenz der Trisomie 21 in Lebendgeburten abzuschätzen. Dies kann erreicht werden, indem die Zahl der betroffenen Lebendgeburten verglichen wird mit der Anzahl, welche auf der Basis der mütterlichen altersbezogenen Prävalenz für die Trisomie 21 in Lebendgeburten sowie der mütterlichen Altersverteilung der gescreenten Population geschätzt wurde. In der FMF Screening Studie, durch die Kombination des mütterlichen Alters mit der fetalen NT, war eine Risiko cut-off von 1 zu 300 mit einer falsch positiv Rate von 8% und einer Detektionsrate von 82%

vergesellschaftet (Snijders et al 1998). Es wurde geschätzt, dass pränatales Screening gefolgt von einem invasiven Eingriff und dem selektiven Fetozid betroffener Feten die potentielle Prävalenz der Trisomie 21 bei Lebendgeburten um 78–82% reduziert hätte.

Die Nackentransparenz – Effektivität des Trisomie 21 Screenings

- Prospektive Studien an mehr als 200.000 Schwangerschaften mit mehr als 900 Feten mit Trisomie 21 haben gezeigt, dass das NT Screening mehr als 75% der Feten mit Trisomie 21 identifizieren kann, bei einer falsch positiv Rate von 5%.
- Eine erhöhte NT identifiziert nicht zwangsläufig diejenigen trisomischen Feten, welche vorbestimmt sind, in utero zu sterben.
- Die beobachtete Detektionsrate für Trisomie 21 durch das Ersttrimester NT Screening ist nur 2–3% höher als die Detektionsrate betroffener Schwangerschaften die potentiell in einer Lebendgeburt resultieren würden.

Beobachtende Studien

Die Fähigkeit, eine verlässliche NT Messung zu erzielen, hängt von angemessener Ausbildung, der Beibehaltung einer Standardtechnik und der Motivation der Ultraschalldiagnostiker ab. Alle drei Komponenten werden gut durch die Unterschiede der Ergebnisse zwischen interventionellen und beobachtenden Studien illustriert, bei denen die Ultraschalldiagnostiker gebeten werden, die fetale NT aufzuzeichnen, jedoch nicht auf die Ergebnisse zu reagieren (Nicolaidis 2004). So konnte eine erfolgreiche NT Messung bei mehr als 99% der Fälle in den interventionellen Studien erzielt werden, jedoch nur in 75% der Fälle in den beobachtenden Studien. Außerdem zeigte sich in den interventionellen Studien eine erhöhte NT bei 76.8% der Trisomie 21 und 4.2% der chromosomal normalen Feten, im Vergleich zu den entsprechenden Raten von 38.4% und 5% in den beobachtenden

Studien. In den beobachtenden Studien wurden die Ultraschalluntersuchungen häufig zum falschen Schwangerschaftszeitpunkt durchgeführt und die Ultraschalldiagnostiker waren entweder nicht adäquat ausgebildet oder waren unzureichend motiviert, die NT zu messen. Beispielsweise wurden in einer der Studien die Ultraschalldiagnostiker angehalten, keine zusätzliche Zeit für Ultraschall zu verwenden, außer für die Messung der Scheitel-Steiß-Länge, wodurch die fetale NT in nur 66% der Fälle erfolgreich gemessen wurde (Roberts et al 1995). In einer weiteren Studie betrug die Scheitel-Steiß-Länge in 54% der Fälle weniger als 33 mm und die Ultraschalldiagnostiker, welche instruiert worden waren, die NT innerhalb von drei Minuten zu messen, konnten dies in 42% der Fälle nicht bewerkstelligen (Kornman et al 1996). Diese methodischen Probleme werden zusätzlich durch eine Studie an 47.053 Einlingsschwangerschaften zwischen 6 und 16 Wochen hervorgehoben (Wald et al, 2003a). Bei 23% der Patientin wurde keine valide NT Messung durchgeführt, da die Ultraschalluntersuchungen zum falschen Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt wurden, oder die Ultraschalldiagnostiker waren unfähig, eine Messung durchzuführen, oder keines der Bilder schien von akzeptabler Qualität zu sein. Weitere Beweise für die Unterschiede zwischen beobachtenden und interventionellen Studien kommen aus der Studie von Crossley et al (2002). In dieser beobachtenden Studie wurden 17.229 Schwangerschaften rekrutiert und die fetale NT erfolgreich in 73% der Fälle gemessen. In einer anschließend durchgeführten Studie von mehr als 2.000 Schwangerschaften, in der die Ergebnisse der Untersuchung den Müttern mitgeteilt wurden, wurde die fetale NT erfolgreich in 99.7% der Fälle gemessen.

Nackentransparenz und mütterliche Serumbiochemie

Von Trisomien betroffenen Schwangerschaften sind mit veränderten Konzentrationen verschiedenster fetoplazentarer

Produkte des mütterlichen Serums assoziiert, einschließlich des AFP, des freien β -hCG, des unkonjugierten Östriol (uE3), des Inhibin A und des Schwangerschafts-assoziierten Plasma Protein-A (PAPP-A). Screening im zweiten Trimenon basierend auf dem mütterlichen Alter und verschiedenster Kombinationen des freien β -hCG, AFP, uE3 und Inhibin A kann etwa 50–70% der Trisomie 21 Feten identifizieren, für eine falsch positiv Rate von 5%. Screening im ersten Trimenon basierend auf dem mütterlichen Alter, dem freien β -hCG und PAPP-A kann etwa 60% der betroffenen Schwangerschaften identifizieren, für eine falsch positiv Rate von 5%. Eine wesentliche Komponente des biochemischen Screenings ist jedoch eine genaue Datierung der Schwangerschaft durch Ultraschall, da andernfalls die Detektionsrate um etwa 10% verringert ist.

Die fetale NT und das mütterliche Serumscreening im ersten Trimenon

Bei Trisomie 21 Schwangerschaften nach 12 Wochen ist die mütterliche Serumkonzentration des freien β -hCG (etwa 2 MoM) höher als bei chromosomal normalen Feten, während PAPP-A niedriger ist (etwa 0.5 MoM). Die Abweichung des freien β -hCG im mütterlichen Serum zwischen normalen und Trisomie 21 Schwangerschaften steigt und die Differenz im PAPP-A fällt mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter. Diese zeitlichen Veränderungen der Spiegel dieser Marker, ihre gegenseitige Beeinflussung und ihre Assoziation mit dem mütterlichen Gewicht sollten berücksichtigt werden, wenn Risikoalgorithmen entwickelt werden, um genaue Patientin-spezifische Risiken zu erstellen.

Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen der fetalen NT und mütterlichen Serumspiegeln an freiem β -hCG oder PAPP-A weder bei Trisomie 21 noch bei chromosomal normalen Schwangerschaften, weshalb die sonographischen und biochemischen Parameter kombiniert werden können, um ein effektiveres

Screening zu erzielen, als durch jede Methode für sich (Spencer et al 1999). Sechs prospektive Screening Studien haben die Durchführbarkeit und Effektivität des kombinierten fetalen NT und mütterlichen Serumscreenings mit freiem β -hCG und PAPP-A bestätigt. In den kombinierten Daten mit einer Gesamtzahl von 38.804 Schwangerschaften, einschließlich 182 Trisomie 21 Schwangerschaften, betrug die Detektionsrate für Trisomie 21 86.3%, für eine falsch positiv Rate von 5% (Nicolaides 2004).

Bei den Trisomien 18 und 13 sind die mütterlichen Serumspiegel des freien β -hCG und PAPP-A verringert. Bei geschlechtschromosomalen Störungen ist das freie β -hCG im mütterlichen Serum normal und das PAPP-A ist niedrig. Bei der paternalen Form der Triploidie (zwei Chromosomen stammen vom Vater; das dritte von der Mutter) ist das freie β -hCG im mütterlichen Serum massiv erhöht, während das PAPP-A leicht verringert ist. Die maternale Form der Triploidie (zwei Chromosomen stammen von der Mutter, das dritte vom Vater) zeigt ein deutlich verringertes freies β -hCG und PAPP-A im mütterlichen Serum. Screening durch eine Kombination aus fetaler NT und mütterlichen Serumspiegeln an freiem β -hCG und PAPP-A kann etwa 90% all dieser Chromosomenstörungen für eine falsch positiv Rate von 1% identifizieren, zusätzlich zu der 5% falsch positiv Rate, die für die Trisomie 21 notwendig ist.

Eine wichtige Entwicklung biochemischer Analysen war die Einführung einer neuen Technik (random access immunoassay analyzer unter Verwendung der real-time-resolved-amplified-cryptate-emission), die automatisierte, präzise und reproduzierbare Messungen innerhalb von 30 Minuten nach Abnahme einer Blutprobe liefert. Dies machte es möglich, Ultraschall und biochemische Untersuchungen zu kombinieren und die Patientinnen zu beraten (one-stop clinics for assessment of risks, OSCAR) (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b).

Fetale NT und das mütterliche Serumscreening im zweiten Trimenon

Bei Frauen, bei denen nach Ersttrimester Screening Zweittrimester Serumbiochemie durchgeführt wird ist es notwendig, dass a priori Risiko anzupassen, um die Ersttrimester Screening-ergebnisse zu berücksichtigen. Prospektive Studien, die Screening basierend auf fetaler NT im ersten Trimenon und mütterliche Serumbiochemie im zweiten untersuchten, berichteten, dass für eine falsch positiv Rate von 5% die Detektionsrate für die Trisomie 21 (85–90%) der eines kombinierten Screening im ersten Trimenon vergleichbar sei (Nicolaidis 2004).

Die Integration der Untersuchungen des ersten und zweiten Trimenons

Ein statistisches Modell, welches die fetale NT und das PAPP-A des ersten Trimenons mit freiem β -hCG, uE₃ und Inhibin A im zweiten Trimenon kombinierte, schätzte, dass bei einer falsch positiv Rate von 5% die Trisomie 21 Detektionsrate 94% betragen könnte (Wald et al 1999). Dieser Test geht von der Annahme aus, dass die Schwangere völlige Compliance zeigt, erstens, bei einem durch einen Monat getrennten Zwei-Stufen-Prozeß, zweitens, eine Ultraschalluntersuchung durchführen zu lassen, ohne ein Ergebnis darüber zu erhalten, ob der Fetus normal aussieht, oder nicht und drittens, einer Diagnostik und ggfs. Interruptio im zweiten Trimenon zuzustimmen, im Gegensatz zur Ersttrimester Diagnostik. Es ist daher wahrscheinlich, dass dieser Test keine weit verbreitete klinische Akzeptanz erfahren wird, selbst wenn die Schätzungen dieser hypothetischen Untersuchung in prospektiven Untersuchungen bestätigt werden sollten. Einige der logistischen Probleme bei der Einführung des Integrated Test werden durch die Ergebnisse einer beobachtenden Multizenterstudie verdeutlicht (SURUSS), welche Screening für Trisomie 21 im ersten und zweiten Trimenon untersucht (Wald et al 2003a).

Ziel war, im ersten Trimenon eine fetale NT zu messen und mütterliches Serum und Urin im ersten und zweiten Trimenon zu messen. Eine Intervention wurde auf den Ergebnissen des Zweittrimester Screenings basierend durchgeführt und alle anderen Daten wurden retrospektiv analysiert. Von den 47.053 rekrutierten Frauen vollendeten jedoch nur 60% alle Komponenten des Protokolls. In dieser Studie waren 101 Feten mit Trisomie 21 und zufriedenstellende NT Bilder lagen nur von 75 Fällen vor. Die Daten wurden verwendet um ein statistisches Modell zu berechnen, welches für eine falsch positiv Rate von 5% durch den integrierten Test eine Erkennung von 93% der Trisomie 21 Feten ermöglicht. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass dieses Modell ungenau ist. Beispielsweise ist die vorhergesagte Detektionsrate, für 5% falsch positive, 71% für den Double Test, 77% für den Triple Test und 83% für den Quadruple Test, was wesentlich höher ist als die entsprechenden Raten von 61%, 66% und 75%, welche von denselben Autoren in ihren prospektiven Screeningstudien berichtet werden (Wald et al 2003b).

Eine ähnliche Studie in den U.S.A. (FASTER Trial) berichtete Befunde aus einer Untergruppe von 33.557 Schwangerschaften mit vollständigen Daten des ersten und zweiten Trimenons, einschließlich 84 Fällen mit Trisomie 21 (Malone et al 2004). Es wurde geschätzt, dass für eine 5.4% falsch positiv Rate 90% der Trisomie 21 Feten erkannt werden würden.

Prospektive Studien konnten zeigen, dass solche Ergebnisse durch die fetale NT und das mütterliche Serumscreening mit freiem β -hCG und PAPP-A im ersten Trimenon erzielbar sind (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b). Es ist daher wesentlich, dass für das Screening besondere Aufmerksamkeit auf die Bereitstellung qualitativ hochwertiger Ultraschallbilder und eines exzellenten biochemischen Service für die frühe Diagnose von Chromosomenstörungen gerichtet wird, anstatt theoretische

Modelle zu entwickeln, welche die Diagnosestellung bis ins zweite Trimenon verzögern und für die eine geringe Wahrscheinlichkeit der Einführung in die klinische Praxis besteht.

Screening durch Nackentransparenz und Serumbiochemie

- In Trisomie 21 Schwangerschaften von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen ist die mütterliche Serumkonzentration des freien β -hCGs höher (etwa 2 MoM) und PAPP-A ist niedriger (etwa 0.5 MoM) als bei chromosomal normalen Feten.
- Es besteht keine signifikante Assoziation zwischen der fetalen NT und dem freien β -hCG und PAPP-A im mütterlichen Serum weder bei der Trisomie 21 noch bei chromosomal normalen Schwangerschaften. Die ultrasonographischen und biochemischen Marker sind kombinierbar, um ein effektiveres Screening als durch jede Methode für sich zu erreichen.
- Prospektive Studien an mehr als 50.000 Schwangerschaften, einschließlich 250 Trisomie 21 Feten, haben gezeigt, dass Screening durch eine Kombination von fetaler NT und entweder Erst oder Zweittrimester Serumbiochemie etwa 85–90% der Trisomie 21 Schwangerschaften identifizieren kann, für eine falsch positiv Rate von 5%.
- Bei den Trisomien 18 und 13 ist das freie β -hCG und PAPP-A erniedrigt. Bei geschlechtschromosomalen Störungen ist das freie β -hCG normal und das PAPP-A niedrig. Bei der paternal verursachten Form der Triploidie ist das freie β -hCG des mütterlichen Serums massiv erhöht, während das PAPP-A leicht erniedrigt ist. Bei der maternal verursachten Form der Triploidie sind sowohl das freie β -hCG als auch das PAPP-A deutlich verringert. Screening durch eine Kombination aus fetaler NT und freiem β -hCG und PAPP-A im mütterlichen Serum kann etwa 90% all dieser Chromosomenanomalien für eine falsch positiv Rate von 1% entdecken, zusätzlich zu der 5% falsch positiv Rate, die für die Trisomie 21 notwendig ist.

EINSTELLUNGEN VON FRAUEN BEZÜGLICH DES SCREENING IM ERSTEN GEGENÜBER DEMJENIGEN IM ZWEITEN TRIMENON

Studien, welche untersuchten, welcher Screeningmethode Schwangere den Vorzug geben, fanden, dass die weitaus größte Mehrheit wünscht, dass Screening im ersten anstatt im zweiten Trimenon durchgeführt wird. Ein Kritikpunkt des NT Screenings ist, dass einige der Frauen mit erhöhter NT unnötigerweise vor die Frage gestellt werden, ob sie einen invasiven Test und letztlich einen Schwangerschaftsabbruch einer betroffenen Schwangerschaft wünschen, welche andernfalls in einem Spontanabort geendet wäre. In einer Umfrage bezüglich der Wünsche von Schwangeren gaben 70% der Frauen an, dass sie trotzdem das NT Screening wählen würden, selbst wenn alle durch diese Methode identifizierten Down Syndrom Schwangerschaften vor dem zweiten Trimenon in einer Fehlgeburt münden würden (Mulvey and Wallace 2000). Die Frauen wünschten unabhängig vom Schwangerschaftsausgang zu wissen, ob ihr Fetus Down Syndrom hat und im Falle einer Fehlgeburt wurde die Kenntnis der zugrunde liegenden Ursache hoch geschätzt.

Die klinische Bedeutung des Respektes vor Autonomie

Respekt vor Autonomie stellt ein zentrales Prinzip der medizinischen Ethik und Gesetzgebung dar. Erstens sind eine frühe Diagnose einer fetalen Fehlbildung und die Möglichkeit eines frühen Schwangerschaftsabbruches für viele Frauen wichtig. Zweitens liefert das Ersttrimester Screening in vielen Fällen beruhigende Ergebnisse, so dass viele Frauen es vorziehen, keinen invasiven Eingriff durchführen zu lassen, wenn das Risiko niedrig ist. Daher stellt das zur Verfügung stellen eines hoch qualifizierten Ersttrimester Screening Service eine signifikante Erhöhung der Autonomie der Schwangeren dar (Chasen et al 2001).

Die weitaus größte Mehrheit der Schwangeren wünscht Screening und Pränataldiagnostik im ersten anstatt im zweiten Trimenon.

LITERATURSTELLEN

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004*, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

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

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995; 102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

SONOGRAPHISCHE MERKMALE VON CHROMOSOMENSTÖRUNGEN

Jede Chromosomenstörung besitzt ihr eigenes syndromales Muster erkennbarer Anomalien. Dieses Kapitel beschreibt die sonographischen Merkmale der Trisomie 21 und anderer schwerwiegender Chromosomenanomalien im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft.

ERSTTRIMESTER ULTRASCHALL

Alle schweren Chromosomenstörungen sind von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen mit erhöhter Nackentransparenzdicke (NT) assoziiert (Snijders et al 1998). Für die Trisomien 21, 18 und 13 ist das Muster der NT Erhöhung vergleichbar. Die durchschnittliche NT Erhöhung dieser Chromosomenanomalien liegt etwa 2.5 mm oberhalb des normalen Medianwertes, abhängig von der SSL. Das Turner Syndrom zeigt eine mediane NT, die etwa 8 mm oberhalb des normalen Medianwertes liegt.

Zusätzlich zu der erhöhten NT haben etwa 60–70% der Trisomie 21 Feten ein fehlendes Nasenbein, einen kurzen Oberkiefer (25%) und weisen im Duktus venosus ein abnormales Dopplerflußprofil auf (80%). Die Trisomie 18 zeichnet sich durch eine früh einsetzende fetale Wachstumsretardierung, eine Tendenz zur Bradykardie, eine Omphalozele (30%), ein fehlendes Nasenbein

(55%) und durch eine singuläre Umbilikalarterie (85%) aus. Bei Trisomie 13 findet sich eine Tachykardie (70%), eine früh auftretende Wachstumsretardierung, eine Megablase, eine Holoprosenzephalie oder eine Omphalozele (40%). Das Turner Syndrom zeigt eine Tachykardie (50%) sowie eine früh auftretende fetale Wachstumsretardierung. Die Triploidie zeichnet sich durch eine frühe schwere asymmetrische Wachstumsretardierung, eine Bradykardie (30%), eine Holoprosenzephalie, eine Omphalozele oder eine Zyste der Zisterna magna (40%) und durch molare Veränderungen der Plazenta (30%) aus.

Fehlendes Nasenbein

Bereits im Jahre 1866 wurde von Langdon Down beschrieben, dass bei Trisomie 21 Patienten häufig eine kleine Nase zu beobachten ist. Anthropometrische Studien an Down Syndrom Patienten berichteten, dass die Nasenwurzel bei 50% der Fälle abnormal kurz ist (Farkas et al 2001). Radiologische Studien im Rahmen einer Obduktion abortierter Trisomie 21 Feten berichteten über Fehlen von Ossifikation oder Hypoplasie des Nasenbeins in 50%. Sonographische Studien zwischen 15 und 24 Schwangerschaftswochen berichteten, dass etwa 65% der Trisomie 21 Feten ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein aufweisen.

Das fetale Nasenbein kann im Ultraschall von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen sichtbar gemacht werden (Cicero et al 2001). Mehrere Studien konnten von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen eine hohe Assoziation zwischen fehlendem Nasenbein und sowohl Trisomie 21 als auch anderen Chromosomenstörungen zeigen (Nicolaidis 2004). Die kombinierten Daten dieser Studien mit einer Gesamtzahl von 15.822 Feten, bei denen das fetale Profil erfolgreich in 97.4% der Fälle untersucht werden konnte, zeigen Abwesenheit des fetalen Nasenbeins bei 1.4% der chromosomal normalen Feten, jedoch bei 69% derjenigen mit Trisomie 21.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studien war, dass die Inzidenz des fehlenden Nasenbeins mit steigender Scheitel-Steiß-Länge abnahm, mit zunehmender NT Dicke zunahm und bei afrokaribischen Patienten wesentlich häufiger als bei Kaukasiern war. Daher muss für die Berechnung der Wahrscheinlichkeitsquotienten im Rahmen des Trisomie 21 Screenings für diese verwirrenden Einflußfaktoren eine Anpassung durchgeführt werden (Cicero et al 2004).

Integriertes sonographisches und biochemisches Ersttrimester Screening

Eine Fall-Kontrollstudie bestehend aus 100 Trisomie 21 und 400 chromosomal normalen Einlingsschwangerschaften von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen untersuchte die potentielle Leistungsfähigkeit einer Trisomie 21 Screeninguntersuchung durch die Kombination von Ultraschall mit der Messung der fetalen NT und Untersuchung des Vorhandenseins oder Fehlens des fetalen Nasenbeins mit den Hormonen freies β -hCG und PAPP-A im mütterlichen Serum (Cicero et al 2003). Es wurde geschätzt, dass für eine falsch positiv Rate von 5% die Trisomie 21 Detektionsrate 97% ist.

Die Untersuchung des Nasenbeins

- Das Schwangerschaftsalter ist 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen und die Scheitel-Steiß-Länge 45–84 mm.
- Das Bild sollte so vergrößert werden, daß nur der obere Thoraxbereich und Kopf zu sehen sind.
- Eine median-sagittale Ansicht des fetalen Profils ist einzustellen, der Schallkopf ist dabei parallel zum Nasenrücken.
- Das Bild der Nase muß drei klar erkennbare Linien zeigen. Die oberste Linie entspricht der Haut, die untere, welche dicker und echogener als die darüber liegende Haut ist, entspricht dem Nasenbein. Eine dritte Linien, nahezu in Fortsetzung zur Haut, jedoch auf einem höheren Niveau, entspricht der Nasenspitze.

- Von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen kann das fetale Profil erfolgreich bei mehr als 95% der Feten eingestellt werden.
- Chromosomal normale Feten zeigen ein fehlendes Nasenbein mit einer Inzidenz von 1% in einer kaukasischen, jedoch in 10% bei einer afro-karibischen Population.
- Das Nasenbein fehlt bei 60–70% der Trisomie 21 Feten, bei etwa 50% der Trisomie 18 und bei 30% der Trisomie 13 Feten.
- Für eine falsch positiv Rate von 5% kann eine Screeninguntersuchung basierend auf einer Kombination von Ultraschall der fetalen NT und des Nasenbeins sowie der mütterlichen Serum Hormone freies β -hCG und PAPP-A potentiell mehr als 95% der Trisomie 21 Schwangerschaften identifizieren.
- Es ist unbedingt erforderlich, daß Ultraschalldiagnostiker, welche basierend auf der Untersuchung des fetalen Profils eine Risikoberechnung durchführen, eine angemessene Ausbildung und Zertifizierung ihrer Kompetenz für die Durchführung einer solchen Ultraschalluntersuchung erhalten.

Scheitel-Steiß-Länge

Die Trisomie 18 und Triploidie sind mit einer mittelgradig schweren Wachstumsretardierung, die Trisomie 13 und das Turner Syndrom mit einer milden Wachstumsretardierung vergesellschaftet, während bei der Trisomie 21 das Wachstum im Wesentlichen normal ist (Abbildung 1; Nicolaides et al 1996).

Scheitel-Steiß-Länge und Chromosomenstörungen

- Die Trisomie 18 und Triploidie sind mit einer mittelgradig schweren Wachstumsretardierung assoziiert.
- Die Trisomie 13 und das Turner Syndrom sind mit einer milden Wachstumsretardierung vergesellschaftet.
- Trisomie 21 Feten zeigen im Wesentlichen ein normales Wachstum.

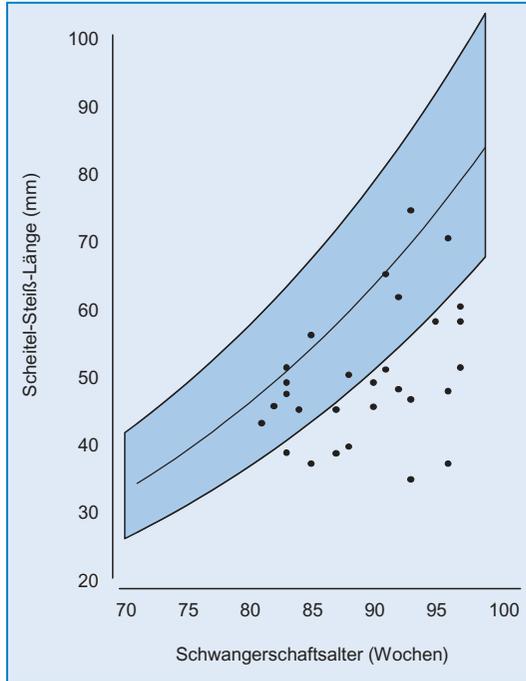


Abbildung 1. Die fetale Scheitel-Steiß-Länge bei Feten mit Triploidie aufgetragen auf dem Referenzbereich chromosomal normaler Feten (Mittelwert, 95. und 5. Perzentilen) in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter.

Oberkieferlänge

Bereits Langdon Down hat beobachtet, dass bei Individuen mit Trisomie 21, das Gesicht flach ist. Dies ist Folge einer Unterentwicklung des Oberkiefers. Anthropometrische und radiologische Studien von Patienten mit Down Syndrom konnten zeigen, dass bei mehr als der Hälfte der Fälle die Maxilla unterentwickelt war (Farkas et al 2001).

Der fetale Oberkiefer kann im Ultraschall leicht zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen dargestellt und gemessen werden (Cicero et al 2004). Zunächst wird eine median sagittale

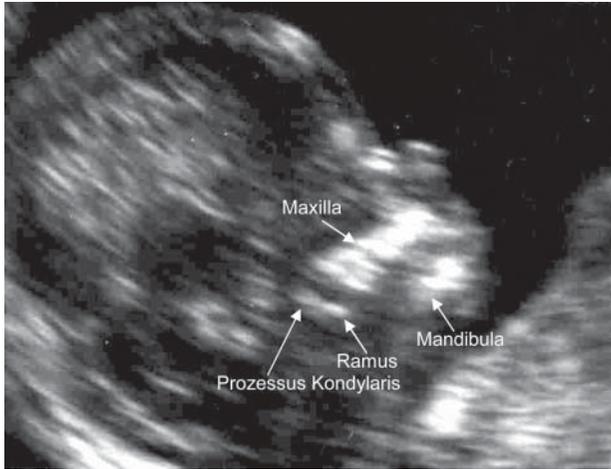


Abbildung 2. Ultraschallbild eines 12 Wochen alten Fetus mit Darstellung der Maxillalängenmessung.

Einstellung des fetalen Profils gewonnen, der Ultraschallkopf wird dann sanft nach lateral geführt, so dass sowohl die Maxilla, als auch die Mandibula einschließlich des Ramus und Prozessus Kondylaris sichtbar sind (Abbildung 2). Bei chromosomal normalen Feten steigt die Maxillalänge linear mit dem Schwangerschaftsalter um etwa 0.1 mm pro 1 mm Zuwachs in der Scheitel-Steiß-Länge. Bei Trisomie 21 Feten liegt die mediane Maxillalänge um etwa 0.7 mm signifikant unter dem normalen Median, abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge. Es besteht jedoch eine signifikante Assoziation zwischen der Maxillalänge und der NT Dicke und bei Feten mit einem fehlenden Nasenbein ist die Maxilla kürzer als bei solchen Feten mit einem vorhandenen Nasenbein. Daher muss der unabhängige Beitrag der Maxillalänge für das Trisomie 21 Screening noch bestätigt werden. Bei Feten mit anderen Chromosomenstörungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Maxillalänge, verglichen mit normalen.

Ohrlänge

Nach der Geburt stellen kleine Ohren eines der beständigsten klinischen Merkmale für Down Syndrom Patienten dar. Die fetalen Ohren können von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen durch Ultraschall leicht dargestellt und gemessen werden (Sacchini et al 2003). Obgleich Trisomie 21 Feten einen signifikant verringerten Medianwert der Ohrlänge verglichen mit dem Scheitel-Steiß-Längen abhängigen normalen Median aufweisen, ist die Abweichung vom Normwert zu gering, um für ein Trisomie 21 Screening geeignet zu sein.

Oberschenkel und Oberarmlängen

Die Trisomie 21 zeichnet sich durch eine kleine Statur aus und im zweiten Trimenon ist das Syndrom mit einer relativen Verkürzung des Oberschenkels und besonders des Oberarms vergesellschaftet. Von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen sind die Mediane für Femur und Humeruslängen unterhalb des Medianwertes normaler Schwangerschaften, abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge. Der Grad der Abweichung vom Normbereich ist jedoch zu gering, um für ein Trisomie 21 Screening geeignet zu sein (Longo et al 2004).

Singuläre Umbilikalarterie

Eine singuläre Umbilikalarterie wird bei etwa 1% aller Geburten gefunden und ist mit Fehlbildungen aller großen Organsysteme und Chromosomenstörungen assoziiert. Im ersten Trimenon kann die Umbilikalarterie durch Farbdoppler auf beiden Seiten der Blase und in Fortsetzung des Ansatzes der Nabelschnur in einer schrägen transversalen Schnittebene des fetalen Abdomens dargestellt werden. Von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen wird eine singuläre Umbilikalarterie bei etwa 3% der chromosomal normalen Feten und bei 80% der Feten mit Trisomie 18 gefunden (Rembouskos et al 2003). Bei Feten mit einer singulären

Umbilikalarterie unterscheidet sich die gefundene Zahl der Trisomie 21 Schwangerschaften nicht signifikant von derjenigen Zahl, welche aufgrund des mütterlichen Alters und der fetalen NT geschätzt wird. Im Gegenteil, eine singuläre Umbilikalarterie bedeutet einen siebenfachen Anstieg des Trisomie 18 Risikos. Ein hoher Prozentsatz der Trisomie 18 Feten hat jedoch andere schwerwiegende Fehlbildungen, welche zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen im Ultraschall leicht erkennbar sind, sowie viele weitere Fehlbildungen, die während der Ultraschalluntersuchung von 18–23 Schwangerschaftswochen erkannt werden können. Es ist daher unwahrscheinlich, dass der isolierte Befund einer singulären Umbilikalarterie per se eine Indikation zur fetalen Karyotypisierung darstellt.

Megablase

Die fetale Blase kann bei etwa 80% der Feten von 11 Schwangerschaftswochen und bei allen Feten von 13 Wochen dargestellt werden. In dieser Woche ist die fetale Blasenlänge üblicherweise weniger als 6 mm. Eine fetale Megablase im ersten Trimenon, welche durch einen Blasenlängsdurchmesser von mehr als 7 mm definiert ist, wird bei etwa 1 zu 1.500 Schwangerschaften gefunden (Abbildung 3). Beträgt der Blasenlängsdurchmesser 7–15 mm, dann ist die Inzidenz von Chromosomenstörungen, vorwiegend der Trisomien 13 und 18, etwa 20%; in der chromosomal normalen Gruppe kommt es jedoch bei etwa 90% zu einer Auflösung der Megablase (Liao et al 2003). Beträgt der Blasendurchmesser der Megablase mehr als 15 mm, dann ist die Inzidenz von Chromosomenstörungen nur etwa 10% und in der chromosomal normalen Gruppe kommt es immer zu einer fortschreitenden obstruktiven Uropathie. Eine Megablase ist mit einer erhöhten NT assoziiert, welche bei etwa 75% derjenigen mit Chromosomenstörungen und bei etwa 30% derjenigen mit normalen Karyotyp beobachtet wird. Unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters und der NT erhöht die Gegenwart einer

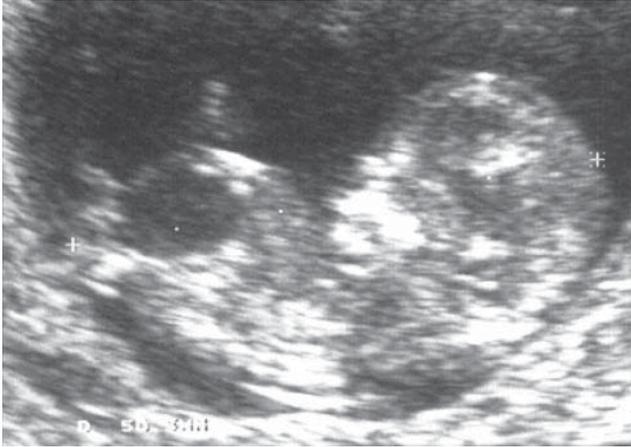


Abbildung 3. Ultraschallbild eines 12 Wochen alten Fetus mit Megablase.

Megablase die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 13 oder 18 um den Faktor 6.7.

Omphalozele

Von 11–13⁺⁶ Wochen beträgt die Prävalenz der Omphalozele (Abbildung 4) etwa 1 zu 1000, was vierfach höher als bei Lebendgeburten ist. Die Inzidenz von Chromosomenstörungen ist etwa 60%, hauptsächlich bestehend aus der Trisomie 18, verglichen mit 30% in der 20. Woche und 15% bei Neugeborenen. Das Risiko für Trisomie 18 steigt mit dem mütterlichen Alter und da diese Trisomie häufig mit einem intrauterinen Fruchttod assoziiert ist, nimmt die Prävalenz mit steigendem Schwangerschaftsalter ab. Im Gegensatz hierzu ist die Häufigkeit intrauteriner Fruchttode chromosomal normaler Feten mit Omphalozele nicht höher als bei Feten ohne diese Fehlbildung. Daher steigen die Prävalenz für eine Omphalozele und die damit verbundenen Risiken für Chromosomenstörungen mit dem mütterlichen Alter, sinken jedoch mit zunehmendem Schwangerschaftsalter (Snijders et al 1995).



Abbildung 4. Ultraschallbild eines 12 Wochen Feten mit Trisomie 18, Omphalozele und erhöhter Nackentransparenz.

Plexus chorioideus Zysten, Nierenbeckenerweiterung und kardiale echogene Foci

Von 11–13⁺⁶ Wochen beträgt die Prävalenz von Plexus chorioideus Zysten, Nierenbeckenerweiterung und kardialer echogener Foci 2.2, 0.9 und 0.6% (Whitlow et al 1998). Vorläufige Ergebnisse lassen vermuten, dass bei Zweittrimester Feten die Prävalenz dieser Marker bei chromosomal abnormalen Feten höher ist, als bei normalen. Die Berechnung von Wahrscheinlichkeitsquotienten erfordert jedoch, eine erheblich höhere Zahl chromosomal abnormaler Feten zu untersuchen, um die Prävalenz dieser Marker zu bestimmen.

Plazentavolumen

Das von 11–13⁺⁶ Wochen durch 3D Ultraschall bestimmte Plazentavolumen nimmt mit der Scheitel-Steiß-Länge zu. Das Plazentavolumen von Trisomie 21 Feten unterscheidet sich nicht von normalen, bei Trisomie 18 Schwangerschaften ist das Plazentavolumen jedoch erheblich verringert.

Fetale Herzfrequenz

Bei normalen Schwangerschaften nimmt die fetale Herzfrequenz von etwa 100 SPM von 5 Wochen auf 170 SPM nach 10 Wochen zu und verringert sich dann auf 155 SPM nach 14 Wochen. Zwischen 10–13⁺⁶ Wochen sind die Trisomie 13 und das Turner Syndrom mit Tachykardie, die Trisomie 18 und Triploidie jedoch mit Bradykardie assoziiert (Abbildung 5; Liao et al 2001). Bei der Trisomie 21 besteht ein leichter Anstieg der Herzfrequenz. Die Messung der fetalen Herzfrequenz wird das Ersttrimester Screening für Trisomie 21 wahrscheinlich nicht verbessern, stellt jedoch ein nützliches Instrument zur Identifikation von Trisomie 13 Schwangerschaften dar.

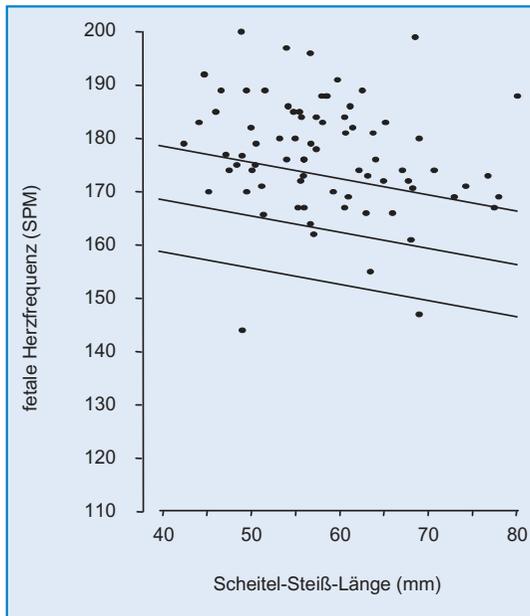


Abbildung 5. Die fetale Herzfrequenz von Trisomie 13 Feten vor dem Referenzbereich (Mittelwert, 95. und 5. Perzentilen) und Scheitel-Steiß-Länge chromosomal normaler Feten.

Duktus Venosus Doppler

Der Duktus venosus ist ein einzigartiger Shunt, der hoch oxygeniertes Blut aus der Umbilikalvene zu den Koronarien und zur zerebralen Zirkulation durch vorwiegenden Blutstrom durch das Foramen Ovale in den linken Vorhof dirigiert. Der Blutfluß im Duktus hat eine charakteristische Wellenform mit hoher Flußgeschwindigkeit während der Ventrikelsystole (S-Welle) und Diastole (E-Welle), sowie Vorwärtsfluß während der Vorhofkontraktion (a-Welle). Im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wird ein abnormaler Fluß mit fehlender oder reverser a Welle bei drohender oder eingetretener Herzinsuffizienz beobachtet.

Zwischen 11–13⁺⁶ Wochen ist ein abnormaler Duktusfluss (Abbildung 6) mit Chromosomenstörungen, Herzfehlern sowie

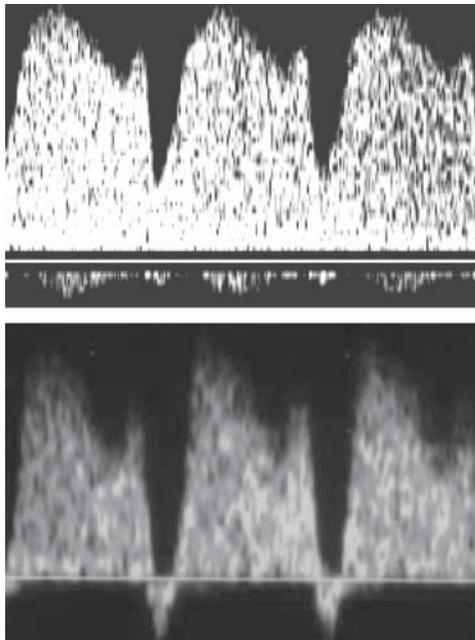


Abbildung 6. Flußgeschwindigkeitsprofile des fetalen Duktus venosus von 12 Schwangerschaftswochen mit normalem Fluß (oben) sowie abnormaler A-Welle (unten).

einem ungünstigen Schwangerschaftsausgang assoziiert (Matias et al 1998, Borrell et al 2003). Studien an 5.000 Schwangerschaften, einschließlich 280 Feten mit Trisomie 21, welche an spezialisierten Zentren durchgeführt wurden, konnten zeigen, dass zwischen 11–13⁺⁶ Wochen bei etwa 80% der Trisomie 21 Feten und 5% der chromosomal normalen Feten ein abnormaler Duktusfluß vorliegt (Nicolaidis 2004). Zwischen der Häufigkeit eines abnormalen Duktusflusses und einer erhöhten NT besteht keine bzw. nur eine geringe Assoziation. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Untersuchung des Duktus venosus mit der Messung der fetalen NT kombiniert werden kann, um die Effektivität eines frühen Ultraschall Screenings für Trisomie 21 zu verbessern.

Die Untersuchung des Duktusflusses ist jedoch zeitaufwendig und erfordert sehr fähige Untersucher. Daher ist es gegenwärtig unsicher, ob diese Untersuchung in die Routine des Ersttrimester Ultraschalls aufgenommen werden wird. Diese Messung könnte jedoch in hoch spezialisierten Zentren Einsatz finden, um das Risiko von Patientinnen mit grenzwertigen Ergebnissen nach Ersttrimester Screening aus NT und Ersttrimester Serumbiochemie zu re-evaluieren.

Abnormaler Fluß im Duktus venosus und Chromosomenstörungen

- Zwischen 11+13⁺⁶ Wochen wird ein abnormaler Duktusfluss bei 5% der chromosomal normalen Feten und bei etwa 80% der Feten mit Trisomie 21 beobachtet.
- Die Untersuchung des Duktus venosus kann mit der Messung der fetalen NT kombiniert werden, um die Effektivität eines frühen sonographischen Screenings für Trisomie 21 zu verbessern.
- Die Untersuchung des Duktusflusses ist zeitaufwendig und erfordert sehr fähige Untersucher. Daher ist es unwahrscheinlich, daß diese Untersuchung in die Routine des Ersttrimester Ultraschalls aufgenommen werden wird. Sie könnte jedoch in hoch spezialisierten Zentren Einsatz finden, um das Risiko von Patientinnen mit grenzwertigen Ergebnissen nach Ersttrimester Screening aus NT und Ersttrimester Serumbiochemie zu re-evaluieren.

Doppler anderer Gefäße

Aa. uterinae

Studien der Aa. uterinae zwischen 11–13⁺⁶ Wochen haben keinen signifikanten Unterschied des Pulsatilitäts Index zwischen chromosomal normalen und abnormalen Feten gefunden. Daraus ergibt sich, dass die hohe intrauterine Letalität und fetale Wachstumsretardierung schwerer Chromosomenstörungen wahrscheinlich nicht die Folge einer erschwerten Plazentation im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist. Screening der uterinen Arterien ist keine hilfreiche Screeninguntersuchung für Chromosomenstörungen.

A. umbilicalis

Die Dopplersonographie der A. umbilicalis ist keine hilfreiche Screeninguntersuchung für Trisomie 21. Bei der Trisomie 18 ist jedoch der Flußwiderstand erhöht und bei etwa 20% der Fälle besteht eine andauernde Umkehr des enddiastolischen Flußes (REDF).

Vena Umbilicalis

Bei Feten des zweiten und dritten Trimenon stellt ein pulsatile Flußprofil der V. umbilicalis ein spätes und lebensbedrohliches Zeichen dar. Zwischen 11–13⁺⁶ Wochen besteht bei etwa 25% der chromosomal normalen und 90% der Feten mit Trisomie 18 oder 13 ein pulsatile Fluß der Umbilikalvene. Bei Trisomie 21 Feten ist jedoch die Prävalenz eines pulsatilen Flußes nicht signifikant von chromosomal normalen Feten unterschiedlich.

Jugularvene und A. carotidea

Es bestehen keine signifikante Assoziation zwischen dem Pulsatilitätsindex der fetalen Jugularvene bzw. A. carotidea und der fetalen NT und keine signifikanten Unterschiede zwischen den chromosomal normalen und abnormalen Gruppen.

Die phänotypische Expression von Chromosomenstörungen im Zweittrimester Ultraschall

- Die **Trisomie 21** ist mit einem fehlenden Nasenbein, mit einem persistierenden Nackenödem, mit Herzfehlern, echogenen Foci des Herzens (Golfbällen), Duodenalatresie und hyperechogenem Darm, milder Hydronephrose, Verkürzung des Oberschenkels und besonders des Oberarms, Sandalenlücke und Klinodaktylie oder Hypoplasie der Mittelphalanx des kleinen Fingers assoziiert.
- Die **Trisomie 18** ist mit einer erdbeeförmigen Kopfform, Plexus chorioideus Zysten, Balkenagenesie, vergrößerter Cisterna magna, Gesichtsspalten, Mikrognathie, einem persistierenden Nackenödem, Herzfehlern, Zwerchfellhernie, Ösophagusatresie, Omphalozele mit vorwiegend nur Darm ohne Leber, singulärer Nabelschnurarterie, Nierenfehlbildungen, hyperechogenem Darm, Myelomeningozele, intrauteriner Wachstumsretardierung und Verkürzung der Extremitäten, Radiusaplasie, überlappenden Fingern und Klumpfüßen oder Wiegenkufenfüßen assoziiert.
- Die **Trisomie 13** ist mit Holoprosenzephalie, Mikrozephalie, Mittelgesichtsfehlbildungen (Proboscis oder medianen Gesichtsspalten), Herzfehlbildungen, vergrößerten echogenen Nieren, Omphalozele und postaxialer Polydaktylie assoziiert.
- Die **Triploidie**, bei der der zusätzliche Chromosomensatz väterlichen Ursprungs ist, ist mit einer molaren Plazenta assoziiert und die Schwangerschaft dauert selten über die 20. Woche hinaus an. Wenn ein doppelter mütterlicher Chromosomensatz beigetragen wurde, kann die Schwangerschaft in das dritte Trimenon andauern. Die Plazenta sieht normal aus, ist jedoch sehr dünn und der Fetus zeigt eine schwere asymmetrische Wachstumsretardierung. Meist besteht eine milde Ventrikulomegalie, Mikrognathie, Herzfehler, Myelomeningozele, Syndaktylie und eine 'hitch-hiker' Zehenfehlstellung.
- Das **Turner Syndrom** ist mit großen zystischen Nackenhygromen, einem generalisierten Ödem, milden Pleuraergüssen und Aszites, Aortenisthmusstenose und Hufeisennieren vergesellschaftet, welche im Ultraschall durch das Erscheinungsbild einer beidseitigen milden Hydronephrose vermutet werden können.

ZWEITRIMESTER ULTRASCHALL

Sowohl während des ersten, als auch während des zweiten Trimenons, hat jede Chromosomenstörung im Ultraschall ihr eigenes syndromales Muster erkennbarer Fehlbildungen (Tabelle 1; Snijders und Nicolaides 1996, Nicolaides et al 1992). Es wird daher empfohlen, dass wenn eine der Fehlbildungen bzw. ein Marker während einer Routine Ultraschalluntersuchung entdeckt wird, eine sorgfältige Untersuchung auf alle anderen Hinweiszeichen für Chromosomenstörungen, die mit diesem

Tabelle 1. Häufige Chromosomenanomalien bei Feten mit sonographischen Fehlbildungen.

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Triploidie	Turner
Ventrikulomegalie	+	+	+	+	
Holoprosenzephalie			+		
Plexus chorioideus Zysten		+			
Dandy Walker Komplex		+	+		
Gesichtsspalte		+	+		
Mikrognathie		+		+	
Nasenhypoplasie	+				
Nackenödem	+	+	+		
zystisches Hygrom					+
Zwerchfellhernie		+	+		
Herzfehler	+	+	+	+	+
Omphalozele		+	+		
Duodenalatresie	+				
Ösophagusatresie	+	+			
Nierendefekte	+	+	+	+	+
Kurze Extremitäten	+	+		+	+
Klinodaktylie	+				
überlappende Finger		+			
Polydaktylie			+		
Syndaktylie				+	
Klumpfüße		+	+	+	
Wachstumsretardierung		+		+	+

Marker assoziiert sind, durchgeführt wird. Sollten zusätzliche Anomalien erkannt werden, steigt das Risiko für eine Chromosomenstörung erheblich an. Bei offensichtlich isolierten Anomalien hängt die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik von der Art des Defektes ab.

Ventrikulomegalie

Die Geburts-Prävalenz der Ventrikulomegalie ist etwa 1 zu 1.000. Die Ursache ist in Chromosomenstörungen und genetischen Störungen, intrauterinen Gehirnblutungen oder Infektionen zu suchen, aber in vielen Fällen kann keine eindeutige Ätiologie identifiziert werden. Die gesamte Prävalenz von Chromosomenstörungen bei Ventrikulomegalie ist etwa 10% und die häufigsten Chromosomenanomalien sind die Trisomien 21, 18, 13 und Triploidie. Die Häufigkeit von Chromosomenstörungen ist bei denjenigen Fällen höher, bei denen die Ventrikulomegalie mild bis moderat ausgeprägt ist, nicht bei den schweren Formen.

Holoprosenzephalie

Die Geburts-Prävalenz der Holoprosenzephalie ist etwa 1 zu 10.000. Obgleich in vielen Fällen eine Chromosomenanomalie oder ein genetisches Syndrom die Ursache ist, bleibt meistens die Ätiologie unklar. Die gesamte Prävalenz von Chromosomenstörungen bei der fetalen Holoprosenzephalie ist etwa 30% und die häufigsten Chromosomenstörungen sind die Trisomien 13 und 18. Die Holoprosenzephalie ist häufig mit einem breiten Spektrum von Mittelgesichtsfehlbildungen assoziiert. Die Inzidenz von Chromosomenstörungen ist jedoch nur erhöht, wenn zusätzlich zu der Holoprosenzephalie extrafaciale Fehlbildungen bestehen, nicht jedoch, wenn die Holoprosenzephalie entweder isoliert ist oder nur mit Gesichtsfehlbildungen einhergeht.

Plexus chorioideus Zysten

Diese werden etwa bei 2% der Feten zwischen 16 und 24 Schwangerschaftswochen gefunden, in 95% haben sie sich jedoch jenseits von 28 Wochen aufgelöst und besitzen keine pathologische Signifikanz. Plexus chorioideus Zysten sind mit Chromosomenstörungen, besonders mit Trisomie 18, vergesellschaftet. Der weitaus größte Teil der Trisomie 18 Feten besitzt jedoch multiple andere Fehlbildungen. Daher sollte der Befund einer Plexus chorioideus Zyste den Diagnostiker zu einer detaillierten Suche nach anderen Markern der Trisomie 18 anhalten. Wenn die Zysten offensichtlich isoliert sind, ist das Risiko für eine Trisomie 18 nur grenzwertig erhöht.

Dandy-Walker Komplex

Hierunter versteht man ein Spektrum von Fehlbildungen des Kleinhirnwurms, eine zystische Erweiterung des vierten Ventrikels und eine vergrößerte Cisterna magna. Die Erkrankung wird in Dandy-Walker Malformation (völlige oder partielle Kleinhirnwurmagenesie und vergrößerte Cisterna magna), Dandy-Walker Variante (partielle Agenesie des Kleinhirnwurms ohne Vergrößerung der Cisterna magna) und in die Mega-Cisterna magna (normaler Wurm und vierter Ventrikel) unterteilt. Die Prävalenz der Dandy-Walker Malformation bei Geburt ist etwa 1 zu 30.000. Ursächlich werden Chromosomenstörungen, mehr als 50 genetische Syndrome, Infektionen oder Teratogene wie Warfarin gefunden. Die Fehlbildung kann jedoch isoliert vorkommen. Die gesamte Prävalenz von Chromosomenstörungen beträgt etwa 40%, meist Trisomien 18 oder 13 und Triploidie.

Gesichtspalten

Lippen und/oder Gaumenspalten werden bei etwa 1 zu 800 Lebendgeburten gefunden. Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren werden ursächlich vermutet. Postpartal werden

Chromosomenstörungen in weniger als 1% der Babys mit Gesichtsspalten gefunden. Pränatal ist die Prävalenz jedoch etwa 20%, am häufigsten Trisomie 13 und 18. Diese offensichtliche Diskrepanz entsteht dadurch, dass in pränatalen Studien die untersuchte Population präselektiert ist und viele Feten mit multiplen anderen Anomalien einschließt.

Mikrognathie

Die Geburts-Prävalenz der Mikrognathie ist etwa 1 zu 1.000. Dies ist ein unspezifischer Befund für eine große Gruppe genetischer Syndrome und chromosomaler Störungen, hauptsächlich die Trisomie 18 und Triploidie. In zwei Studien, die über die fetale Mikrognathie berichteten, betrug der Anteil chromosomaler Störungen 60%, aber alle Feten hatten zusätzliche Fehlbildungen und/oder Wachstumsretardierung.

Nasenhypoplasie

Sonographische Studien zwischen 15–24 Schwangerschaftswochen berichteten, dass etwa 65% der Trisomie 21 Feten eine Hypoplasie des Nasenbeins aufweisen, was als ein entweder unsichtbares Nasenbein oder eines mit einer Länge von weniger als 2.5 mm definiert ist (Sonek and Nicolaides 2002, Cicero et al 2003). Die Prävalenz der Nasenhypoplasie chromosomal normaler Feten ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit der Mutter und beträgt bei Kaukasierinnen weniger als 1% und bis zu 10% bei Schwarzafrikanerinnen. Es ist gegenwärtig noch zu früh, über die genauen Detektionsraten Vermutungen anzustellen, wenn mütterliches Alter, Serumbiochemie und Zweittrimester Ultraschall mit der Untersuchung des fetalen Nasenbeins und anderer sonographischer Hinweiszeichen kombiniert wird. Auf der Basis der gegenwärtig verfügbaren Daten ist die Nasenbeinhypoplasie wahrscheinlich der sensitivste und spezifischste Zweittrimester Marker für die Trisomie 21.

Zwerchfellhernie

Die Geburts-Prävalenz der Zwerchfellhernie ist etwa 1 zu 4.000 und sie tritt meist sporadisch auf. Die Prävalenz von Chromosomenstörungen, hauptsächlich der Trisomie 18, ist etwa 20%.

Herzfehler

Fehlbildungen des Herzens und der großen Arterien werden bei etwa 4–7 pro 1.000 Lebendgeburten und bei etwa 30 pro 1.000 Fehlgeburten gefunden. Die Ätiologie der Herzfehler ist heterogen und hängt vermutlich von dem Zusammenspiel multipler genetischer und umweltbedingter Einflüsse ab. Herzfehler werden bei mehr als 90% der Feten mit Trisomien 18 oder 13 und bei 40% derjenigen mit Trisomie 21 oder Turner Syndrom gefunden. Pränatale Studien von sonographisch erkennbaren Herzfehlern berichteten bei etwa 25% über Chromosomenstörungen.

Omphalozele

Die Geburts-Prävalenz der Omphalozele ist etwa 1 zu 4.000 und sie tritt meist sporadisch auf, in einigen Fällen besteht jedoch ein assoziiertes genetisches Syndrom. Chromosomenanomalien, hauptsächlich die Trisomien 18 und 13, werden bei etwa 30% der Fälle um die 20. Schwangerschaftswoche und bei etwa 15% der Neugeborenen gefunden. Die Prävalenz von Chromosomenanomalien ist vierfach höher, wenn die Omphalozele nur Darm enthält, verglichen mit solchen Fällen, wo auch die Leber im Bruchsack liegt.

Ösophagusatresie

Die Geburts-Prävalenz der Ösophagusatresie ist etwa 1 zu 3.000. In 90% der Fälle besteht eine zusätzliche tracheo-ösophageale

Fistel. Die Fehlbildung tritt meist sporadisch auf. Chromosomenstörungen werden bei etwa 3–4% der betroffenen Neugeborenen gefunden. Pränatal diagnostizierte Chromosomenanomalien, hauptsächlich die Trisomie 18, werden in etwa 20% der Fälle gefunden.

Duodenalatresie

Die Geburts-Prävalenz der Duodenalatresie oder Stenose beträgt bei Geburt etwa 1 zu 5.000. Meist tritt die Fehlbildung sporadisch auf, obgleich in einigen Fällen ein autosomal rezessiver Erbgang erkennbar ist. Eine Trisomie 21 liegt bei etwa 40% der Fälle vor.

Urogenitale Fehlbildungen

Pränatale Studien konnten zeigen, dass urogenitale Fehlbildungen bei vielen Chromosomenstörungen häufig vorkommen. Das Risiko für Chromosomenanomalien ist etwa gleich hoch, wenn Feten einseitig oder beidseitig betroffen sind, unterschiedliche Typen von Nierenfehlbildungen vorliegen, eine Obstruktion von Ureter oder Urethra vorliegt oder die Fruchtwassermenge normal ist oder ein Oligohydramnion besteht. Die Häufigkeit von Chromosomenstörungen ist bei Mädchen jedoch doppelt so häufig, wie bei Jungen. Der Typ der Chromosomenstörung, und folglich die damit assoziierten Fehlbildungen, sind von den unterschiedlichen Formen der Nierenfehlbildungen abhängig. Für die milde Hydronephrose ist die häufigste Chromosomenanomalie die Trisomie 21, während bei moderater bis schwerer Hydronephrose, multizystischen Nieren oder Nierenagenesie die häufigsten Chromosomenanomalien Trisomie 18 und 13 sind.

Extremitätenfehlbildungen

Die Trisomien 21 und 18, die Triploidie und das Turner Syndrom sind mit einer relativen Verkürzung der langen Knochen

assoziiert. Die Syndaktylie kommt bei Triploidie, die Klinodaktylie und Sandalenlücke bei Trisomie 21 vor. Eine Polydaktylie findet sich bei Trisomie 13, überlappende Finger, Wiegenkufenfüße und Klumpfüße bei Trisomie 18.

Intrauterine fetale Wachstumsretardierung

Ein geringes Geburtsgewicht ist ein häufiges Merkmal vieler Chromosomenstörungen. Die Prävalenz von Chromosomenanomalien bei SGA Neugeborenen beträgt jedoch nur etwa 1%. Postnatale Studien unterschätzen jedoch die Assoziation zwischen Chromosomenanomalien und Wachstumsstörung, da viele Schwangerschaften mit chromosomal abnormalen Feten in einem Spontanabort oder intrauterinen Fruchttod resultieren. Die häufigsten mit intrauteriner Wachstumsretardierung assoziierten Chromosomenstörungen sind Triploidie und Trisomie 18.

Die höchste Prävalenz von Chromosomenstörungen wird bei solchen Fällen gefunden, bei denen zusätzlich zu der Wachstumsretardierung noch fetale Strukturanomalien gefunden werden, die Fruchtwassermenge normal oder erhöht ist und bei denen normale uterine und fetal arterielle Doppler vorliegen. Daher stellt sich die Wachstumsretardierung bei Chromosomenstörungen anders dar, als die durch Plazentainsuffizienz verursachte, bei der die Fruchtwassermenge verringert ist und ein erhöhter Flußwiderstand der uterinen und/oder umbilikalen Arterien gefunden wird, mit Umverteilung der fetalen Zirkulation.

Schwerwiegende Anomalien

Wenn die Ultraschalluntersuchung von 18–23 Schwangerschaftswochen schwerwiegende Fehlbildungen zeigt, ist es ratsam, eine fetale Karyotypisierung anzubieten, selbst wenn diese Fehlbildungen offensichtlich isoliert vorkommen. Die Prävalenz

solcher Anomalien ist niedrig und die daraus resultierenden Kosten sind daher gering. Wenn die Fehlbildungen entweder letal oder mit einer schweren Behinderung assoziiert sind, wie beispielsweise die Holoprosenzephalie, dann stellt die Karyotypisierung eine von einer Serie von Untersuchungen dar, um den möglichen Grund für die Fehlbildung und damit das Wiederholungsrisiko festzustellen. Wenn der Defekt potentiell durch intrauterine oder postnatale Chirurgie korrigierbar ist, wie beispielsweise die Zwerchfellhernie, mag es sinnvoll erscheinen, eine zugrundeliegende Chromosomenanomalie auszuschließen, insbesondere da für viele dieser Fehlbildungen die übliche Chromosomenstörung eine Trisomie 18 oder 13 ist.

Geringfügige Anomalien oder Softmarker

Geringe Fehlbildungen oder Softmarker sind häufig und sind üblicherweise nicht mit einer Behinderung vergesellschaftet, es sei denn es besteht eine zugrundeliegende Chromosomenstörung. Eine routinemäßige Karyotypisierung aller Schwangerschaften mit Softmarkern hätte sowohl bezüglich der Fehlgeburten als auch der Kosten schwerwiegende Folgen. Es ist am sinnvollsten, die Beratung an einem geschätzten individuellen Risiko einer Chromosomenstörung auszurichten, anstatt einen invasiven Eingriff zu empfehlen, da angeblich ein hohes Risiko bestehe.

Das geschätzte Risiko kann dadurch ermittelt werden, dass ein a priori Risiko (basierend auf dem mütterlichen Alter, dem Schwangerschaftsalter, der Vorgeschichte zuvor betroffener Schwangerschaften und den Ergebnissen des vorrausgehenden Ersttrimester Screenings durch NT und/oder Biochemie der jetzigen Schwangerschaft) mit dem Wahrscheinlichkeitsquotienten für den bestimmten Defekt multipliziert wird.

Die besten Schätzwerte sowohl für die positiven als auch für die negativen Wahrscheinlichkeitsquotienten für jeden der häufigen

Tabelle 2. Die Prävalenz von schwerwiegenden oder geringen Fehlbildungen oder Softmarkern während des Zweittrimester Fehlbildungsschalls für Trisomie 21 und chromosomal normale Feten, kombiniert aus den Daten zweier großer Serien (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002). Aus diesen Daten können die positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsquotienten (95% Konfidenzintervall) für jeden Marker berechnet werden. In der letzten Spalte ist der Wahrscheinlichkeitsquotient für jeden Marker isoliert vorkommend.

Sonographischer Marker	Trisomie 21	normal	positiver WQ	negativer WQ	WQ für isolierten Marker
Nackenfalte	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
kurzer Humerus	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
kurzer Femur	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Hydronephrose	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (5.16–8.80)	1.0
echogener Fokus	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
echogener Darm	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
schwere Fehlbildung	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

WQ: Wahrscheinlichkeitsquotient

Marker für Trisomie 21 sind in Tabelle 2 wiedergegeben (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002, Nicolaidis 2003).

Leichte oder schwere Anomalien werden bei etwa 75% der Trisomie 21 Feten und bei 10–15% der chromosomal normalen Feten gefunden. Auf der Basis dieser Daten ist der Wahrscheinlichkeitsquotient für Trisomie 21 0.3, wenn keine erkennbaren Marker gefunden wurden. In jedem Fall wird der Wahrscheinlichkeitsquotient gewonnen, indem die Prävalenz eines gegebenen Markers für Trisomie 21 durch die Prävalenz chromosomal

normaler Feten dividiert wird. Beispielsweise wird ein intrakardialer hyperechogener Fokus bei 28.2% der Trisomie 21 Feten und bei 4.4% der chromosomal normalen Feten gefunden, was in einem positiven Wahrscheinlichkeitsquotient von 6.41 ($28.2/4.4$), und einem negativen Wahrscheinlichkeitsquotienten von 0.75 ($71.8/95.6$) resultiert. Daher erhöht der Befund eines echogenen Fokus das Hintergrundrisiko um den Faktor 6.41, gleichzeitig verringert jedoch das Fehlen dieses Markers das Risiko um 25%.

Die gleiche Logik ist auf jeden der sechs Marker der Tabelle 2 anzuwenden. Beispielsweise ist für eine 25jährige Frau, welche in der 20. Schwangerschaftswoche einen Fehlbildungsschall erhält, das a priori Risiko etwa 1 zu 1.000. Wenn der Schall einen intrakardialen echogenen Fokus zeigt, jedoch kein persistierendes Nackenödem vorliegt, Humerus und Femur nicht kurz sind und keine Hydronephrose, hyperechogener Darm oder eine schwerwiegende Fehlbildung gefunden wurden, beträgt der kombinierte Wahrscheinlichkeitsquotient 1.1 ($6.41 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.85 \times 0.87 \times 0.79$) und daher bleibt ihr Risiko etwa 1 zu 1000. Das gleiche gilt, wenn der einzige abnormale Befund eine milde Hydronephrose ist (Wahrscheinlichkeitsquotient von 1). Wenn jedoch der Fetus sowohl einen intrakardialen echogenen Fokus und eine milde Hydronephrose besitzt, jedoch keine anderen Fehlbildungen, dann beträgt der kombinierte Wahrscheinlichkeitsquotient 8.42 ($6.41 \times 6.77 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.87 \times 0.79$) und daher ist das Risiko von 1 zu 1.000 auf 1 zu 119 angestiegen.

Es gibt keine Daten zu dem Verhältnis der Zweittrimester Ultraschallmarker mit der fetalen NT oder mütterlichen Serumbiochemie (freies β -hCG und PAPP-A) von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen. Es gibt jedoch keine offensichtliche physiologische Begründung für eine solche Beziehung und es ist daher vernünftig, anzunehmen, dass sie voneinander unabhängig

sind. Folglich ist es logisch, für die Schätzung von Risiken bei einer Schwangerschaft mit einem Marker, die Ergebnisse früherer Screeninguntersuchungen mit einzubeziehen. Zum Beispiel steigt bei einer 32-jährigen Patientin in der 20. Schwangerschaftswoche (Hintergrundsrisiko von 1 zu 559), welche von 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen ein Ersttrimester Screening mit einer siebenfachen Risikoverringerung hatte (auf 1 zu 3.913), nach der Diagnose eines isolierten hyperechogenen Darms in der 20. Woche, das geschätzte Risiko um den Faktor drei auf 1 zu 1.304. Für die gleichen Ultraschallbefunde jedoch, ohne vorrausgegangenes Ersttrimester NT Screening, wäre das Risiko von 1 zu 559 auf 1 zu 186 angestiegen.

Es gibt einige Ausnahmen von diesem Prozeß des sequentiellen Screenings, welcher Unabhängigkeit der Befunde der verschiedenen Screeningtests annimmt. Der Befund eines persistierenden Nackenödems oder eines Herzfehlers im Zweittrimester Ultraschall kann nicht als unabhängig vom NT Screening zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen angesehen werden.

LITERATURSTELLEN

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921–6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306–10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.

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

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19–22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373–9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

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

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

ERHÖHTE NACKENTRASPARENZ UND NORMALER KARYOTYP

Die erhöhte fetale Nackentransparenzdicke (NT) ist ein häufiger phänotypischer Ausdruck der Trisomie 21 und anderer Chromosomenstörungen. Sie ist jedoch auch mit dem fetalen Fruchttod sowie einem breiten Spektrum von Fehlbildungen, Dysgenesien und genetischen Syndromen assoziiert. Dieses Kapitel reviewed den Ausgang von chromosomal normalen Feten mit erhöhter NT. Auf der Basis dieser Daten ist es für jede Gruppe von NT Meßwerten möglich zu schätzen, wie hoch die Chancen eines intrauterinen Überlebens und Geburt eines gesunden Babys ohne schwerwiegende Anomalien sind. Diese Daten sind für die Beratung von Patientinnen, deren Schwangerschaften eine erhöhter NT aufweisen, sehr wichtig und helfen dabei, weitere Folgeuntersuchungen zu planen.

Bei normalen Feten steigt die NT Dicke mit steigender Scheitel-Steiß-Länge (SSL) an. Der Median und die 95. Perzentile der NT bei einer SSL von 45 mm sind 1.2 und 2.1 mm und die entsprechenden Werte für eine SSL von 84 mm sind 1.9 und 2.7 mm (Snijders et al 1998). Die 99. Perzentile ändert sich nicht signifikant mit der SSL und beträgt etwa 3.5 mm. Der Begriff erhöhte NT bezieht sich auf einen Meßwert oberhalb der 95. Perzentile und der Begriff wird unabhängig davon verwendet, ob die nuchale Flüssigkeitsansammlung septiert ist oder nicht oder auf den Nacken beschränkt ist oder den ganzen Feten einhüllt. Nach 14 Wochen bildet sich die erhöhte NT meist zurück, aber in einigen Fällen schreitet sie zu einem Nackenödem oder zystischen Hygrom fort.

AUSGANG BEI FETEN MIT ERHÖHTER NT

Das Verhältnis von erhöhter NT Dicke und der Prävalenz von Chromosomenstörungen, Fehlgeburten, intrauterinem Fruchttod und schweren Fehlbildungen ist in Tabelle 1 zusammengefaßt (Souka et al 2004).

Chromosomenanomalien

Die Prävalenz von Chromosomenstörungen steigt exponentiell mit der NT Dicke (Tabelle 1; Snijders et al 1998). In der chromosomal abnormalen Gruppe haben etwa 50% Trisomie 21, 25% haben Trisomie 18 oder 13, 10% haben Turner Syndrom, 5% haben Triploidie und 10% haben andere chromosomale Defekte.

Tabelle 1. Verhältnis von Nackentransparenzdicke und Prävalenz von Chromosomenstörungen, intrauterinem Fruchttod und schweren Fehlbildungen. In der letzten Spalte befindet sich die geschätzte Prävalenz der Geburt eines gesunden Babys ohne Fehlbildungen.

Nacken- transparenz	Chromo- somen- anomalien	normaler Karyotyp		lebend gesund
		IUFD	schwere Fehlbildungen	
<95. Perzentile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95.–99. Perzentile	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5–4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5–5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5–6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

Intrauteriner Fruchttod

Bei chromosomal normalen Feten steigt die Prävalenz von Fruchttoden exponentiell mit der NT Dicke und beträgt 1.3% bei einer NT zwischen der 95. und 99. Perzentile und 20% bei

einer NT von >6.5 mm (Tabelle 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001). Die Mehrheit der Feten, welche einen Fruchttod erleiden, versterben um die 20. Schwangerschaftswoche und zeigen meist ein Fortschreiten von erhöhter NT bis zu schwerem Hydrops.

Fetale Fehlbildungen

Schwere fetale Fehlbildungen sind als solche Fehlbildungen definiert, die eine medizinische und / oder chirurgische Behandlung erforderlich machen oder Krankheiten mit geistiger Behinderung. Mehrere Studien haben berichtet, dass eine erhöhte NT mit einer hohen Prävalenz von schweren fetalen Fehlbildungen einhergeht. Die kombinierten Daten von 28 Studien mit einer Gesamtzahl von 6.153 chromosomal normalen Feten mit erhöhter NT zeigten eine Prävalenz von schweren Anomalien von 7.3% (Souka et al 2004). Zwischen den Studien bestanden jedoch große Unterschiede in der Häufigkeit schwerer Fehlbildungen mit einem Bereich von 3% bis 50%, aufgrund von Unterschieden in der Definition der minimalen abnormalen NT Dicke, welche von 2 mm bis 5 mm reichte. Die Prävalenz schwerer Fehlbildungen bei chromosomal normalen Feten stieg mit der NT und betrug 1.6% für eine NT $<95.$ Perzentile, 2.5% für eine NT zwischen der 95. und 99. Perzentile und stieg danach exponentiell auf 45% für eine NT von >6.5 mm an (Tabelle 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001).

Entwicklungsverzögerung

Studien zum long term follow up chromosomal und anatomisch normaler Feten mit erhöhter NT berichteten, dass die Prävalenz der Entwicklungsverzögerung 2–4% beträgt (Souka et al 2004). Es ist jedoch schwierig, die wahre Bedeutung dieser Befunde einzuschätzen, da nur eine der Gruppen für Vergleichszwecke

eine Kontrollgruppe besaß. Brady et al (1998) führte eine klinische follow up Studie an 89 Kindern durch, die während ihrer Fetalperiode eine NT von 3.5 mm oder mehr gehabt hatten und untersuchte zusätzlich 302 Kinder mit einer NT von weniger als 3.5 mm (Brady et al 1998). Ein verzögertes Erreichen von Meilensteinen wurde bei jeweils einem Kind in jeder Gruppe beobachtet.

MIT EINER ERHÖHTEN NT ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN

Für Feten mit erhöhter NT ist ein breites Spektrum an assoziierten Fehlbildungen berichtet worden, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Die beobachtete Prävalenz für einige Fehlbildungen, wie die Anenzephalie, Holoprosenzephalie, Gastroschisis, Nierenfehlbildungen und Spina bifida mag sich jedoch nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheiden. Die Prävalenz jedoch von schweren Herzfehlern, Zwerchfellhernie, Omphalozele, Body Stalk Anomalie, Skelettfehlbildungen und bestimmten genetischen Syndromen wie der kongenitalen adrenalen Hyperplasie, der fetalen Akinesie Deformationssequenz, dem Noonan Syndrom, dem Smith-Lemli-Opitz Syndrom und der spinalen Muskelatrophie scheint wesentlich höher zu sein als in der allgemeinen Bevölkerung und daher ist es wahrscheinlich, dass eine wahre Assoziation zwischen diesen Fehlbildungen und einer erhöhten NT besteht.

Herzfehler

Es besteht ein hochgradiger Zusammenhang zwischen erhöhter NT und Herzfehlern, sowohl bei chromosomal abnormalen als auch normalen Feten (Hyett et al 1997, 1999). Die Leistungsfähigkeit der NT Dicke als Screeninguntersuchung für die Erkennung von Herzfehlern wurde von acht Studien untersucht (Souka et al 2004). Insgesamt wurden 67.267 Schwangerschaften

Tabelle 2. Fehlbildungen bei Feten mit erhöhter Nackentransparenzdicke.

CNS Fehlbildungen	gastrointestinale Fehlbildungen	fetale Anämie
Akranium / Anenzephalie	M. Crohn	Blackfan Diamond Anämie
Balkenagenesie	Duodenalatresie	kongenitale erythropoietische Porphyrie
Kraniosynostose	Ösophagusatresie	dyserythropoietische Anämie
Dandy Walker Malformation	Dünndarmobstruktion	Fanconi Anämie
Diastematomyelia		Parvovirus B19 Infektion
Enzephalozele	urogenitale Fehlbildungen	α - Thalassämie (*)
Fowler Syndrom	zweigeschlechtliche Genitalien	
Holoprosenzephalie	kongenitale adrenale Hyperplasie	neuromuskuläre Fehlbildungen
Hydrolethales Syndrom	kongenitales nephrotisches Syndrom	fetale Akinesie Deformation Sequenz
Inienzephalie	Hydronephrose	myotonische Dystrophie (*)
Joubert Syndrom	Hypospadie	spinale muskuläre Atrophie (*)
Makrozephalie	infantile polyzystische Nieren	
Mikrozephalie	Meckel-Gruber Syndrom	metabolische Störungen
Spina bifida	Megablase	Beckwith-Wiedemann Syndrom
Trigonozephalie C	multizystisch dysplastische Nieren	GM1 Gangliosidose (*)
Ventrikulomegalie	Nierenagenesie	Lang-Ketten 3-hydroxyazyl-Coenzym A Dehydrogenase Defizienz (*) Mukopolysaccharidose Typ VII (*)
Gesichtsfehlbildungen	Skelettfehlbildungen	Smith-Lemli-Opitz Syndrom (*)
Agnathie / Mikrognathie	Achondrogenesis	Vitamin D resistente Rachitis
Gesichtsspalte	Achondroplasie	Zellweger Syndrom (*)
Mikrophthalmie	asphyxierende thorakale Dystrophie	
Treacher-Collins Syndrom	Blomstrand Osteochondrodysplasie	andere Fehlbildungen
	campomelischer Zwergwuchs	Body stalk Anomalie
Nackenfehlbildungen	kleidokraniale Dysplasie	Brachmann-de Lange Syndrom
Zystisches Hygrom	Hypochondroplasie	CHARGE Assoziation
Nackentlipom	Hypophosphatasie	Immunschwäche
	Jarcho-Levin Syndrom	kongenitales Lymphödem
Herzfehler	Kyphoskoliose	EEC Syndrom
Di George Syndrom	Gliedmaßenreduktionsdefekte	neonatale myoklonische Enzephalopathie
	Nance-Sweeney Syndrom	Noonan Syndrom
Lungenfehlbildungen	Osteogenesis imperfecta	Perlman Syndrom
Cystisch adenomatoide Malformation	Roberts Syndrom	Stickler Syndrom
Zwerchfellhernie	Robinow Syndrom	unspezifisches Syndrom
Fryn Syndrom	Short-rib Polydaktylie Syndrom	schwere Entwicklungsverzögerung
	Sirenomelie	
Fehlbildungen der Bauchwand	Klumpfüße	
Cloakale Exstrophie	thanatophorischer Zwergwuchs	
Omphalozele	VACTER Assoziation	
Gastrochisis		

untersucht und die Prävalenz von schweren Herzfehlern betrug 2,4 pro 1.000. Für eine falsch positiv Rate von 4,9% betrug damit die Detektionsrate für Herzfehler 37,5%.

Eine Metaanalyse von Screeningstudien berichtete, dass die Detektionsrate etwa 37% bzw. 31% für die entsprechenden NT cut-off Werte entsprechend der 95. und 99. Perzentilen betrug (Makrydimas et al 2003). Bei chromosomal normalen Feten steigt die Prävalenz schwerer Herzfehler exponentiell mit der NT Dicke von 1,6 pro 1.000 bei solchen mit einer NT unterhalb der 95. Perzentile, auf etwa 1% für eine NT von 2,5–3,4 mm, 3% für eine NT von 3,5–4,4 mm, 7% für eine NT von 4,5–5,4 mm, 20% für eine NT von 5,5–6,4 mm und 30% für eine NT von größer als 6,5 mm an (Souka et al 2004).

Die klinische Bedeutung dieser Befunde besteht darin, dass eine erhöhte NT eine Indikation für eine Echokardiographie durch einen Spezialisten darstellt. Die gesamte Prävalenz von schweren Herzfehlern dieser Gruppe von Feten (1–2%) ist vergleichbar mit Schwangerschaften, welche durch mütterlichen Diabetes mellitus oder eine Vorgeschichte von zuvor betroffenen Schwangerschaften kompliziert sind, welche allgemein akzeptierte Indikationen für eine fetale Echokardiographie darstellen.

Wenn die 95. Perzentile der NT Dicke als cut-off für eine Überweisung zum Spezialisten für Echokardiographie verwendet würde, sind wahrscheinlich derzeit nicht ausreichend Kapazitäten für eine Spezialisten Echokardiographie vorhanden, um dem potentiellen Bedarfsanstieg gerecht zu werden. Die Verwendung eines cut-off der 99. Perzentile würde jedoch nur einen geringen Anstieg der Arbeitslast bedeuten, in dieser Population wäre die Prävalenz schwerer Herzfehler sehr hoch.

Solche Patientinnen, für die durch eine NT Ultraschalluntersuchung ein hohes Risiko für einen Herzfehler gefunden wurde, brauchen nicht bis 20 Schwangerschaftswochen auf eine Spezialisten Echokardiographie zu warten. Eine verbesserte

Auflösung der Ultraschallgeräte ermöglicht es nun, bereits im ersten Trimenon der Schwangerschaft eine detaillierte Echokardiographie durchzuführen. Eine durch einen Spezialisten durchgeführte Ultraschalluntersuchung nach 13 Wochen kann die Mehrheit der Eltern effektiv dahingehend beruhigen, dass kein schwerer Herzfehler vorliegt. Bei denjenigen Fällen mit einem schweren Herzfehler kann die frühe Ultraschalluntersuchung entweder die richtige Diagnose stellen, oder doch zumindest eine Verdachtsdiagnose stellen, so daß weitere Ultraschalluntersuchungen arrangiert werden können.

Die beste Strategie um für schwere Herzfehler zu screenen besteht darin, bei Patienten mit erhöhter NT zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen und bei denjenigen mit einem abnormalen Vierkammerblick bei der normalen Ultraschalluntersuchung von 18–23 Schwangerschaftswochen eine Echokardiographie durch einen Spezialisten durchzuführen. Diese beiden Indikationen sind komplementär. Schwere Fehlbildungen wie die Fallot'sche Tetralogie, Transposition der großen Arterien und Koarktation der Aorta werden kaum durch die Untersuchung des Vierkammerblicks entdeckt. Ein hoher Anteil dieser Fehlbildungen präsentiert sich jedoch mit einer erhöhten NT.

Body Stalk Anomalie

Diese letale sporadische Fehlbildung wird bei etwa 1 zu 10.000 Feten zwischen 11–13⁺⁶ Wochen gefunden. Die Hinweiszeichen im Ultraschall bestehen aus einem schweren Defekt der vorderen Bauchwand, einer schweren Kyphoskoliose und kurzen Nabelschnur mit einer singulären Umbilikalarterie (Daskalakis et al 1997). Die obere Hälfte des Körpers liegt in der Fruchthöhle, während die untere in der Coelomhöhle liegt, was den Schluß nahelegt, dass ein früher Blasensprung vor der Obliteration der Coelomhöhle eine mögliche Ursache dieser Fehlbildung ist. Obgleich die fetale NT bei etwa 85% der Fälle erhöht ist, sind die Chromosomen meist normal.

Zwerchfellhernie

Eine erhöhte NT wird bei etwa 40% der Feten mit Zwerchfellhernie gefunden, welche 80% der Feten einschließt, die neonatal aufgrund einer pulmonalen Hypoplasie versterben, sowie 20% der überlebenden Feten (Sebire et al 1997). Es ist möglich, dass bei Feten mit Zwerchfellhernie und erhöhter NT der Vorfall der Baucheingeweide bereits im ersten Trimenon passiert und eine lange Phase der pulmonalen Kompression verursacht pulmonale Hypoplasie. Dort wo die Zwerchfellhernie mit einer guten Prognose einhergeht, mag der Vorfall der Eingeweide erst verspätet im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft auftreten.

Omphalozele

Zwischen 11 + 13⁺⁶ Wochen beträgt die Inzidenz der Omphalozele etwa 1 zu 1.000 und die Inzidenz von Chromosomenstörungen, besonders der Trisomie 18, ist etwa 60% (Snijders et al 1995). Eine erhöhte NT wird bei etwa 85% der chromosomal abnormalen und 40% der chromosomal normalen Feten mit Omphalozele gefunden.

Megablase

Die fetale Megablase wird zwischen 11 + 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen als ein longitudinaler Blasendurchmesser von mehr als 7 mm definiert und wird bei etwa 1 zu 1.500 Schwangerschaften beobachtet. Die Megablase ist mit einer erhöhten NT assoziiert, welche bei etwa 75% der Chromosomenanomalien, besonders der Trisomie 13, beobachtet werden konnte, bei etwa 30% der Feten war der Karyotyp normal (Liao et al 2003).

Genetische Syndrome

Die mit einer erhöhten NT vergesellschafteten genetischen Syndrome sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. Für erhöhte Nackentransparenz berichtete genetische Syndrome.

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
Achondrogenesis	ar	1 zu 40.000	letale Skelettdysplasie, schwere Extremitätenverkürzung, enger Thorax, Hypomineralisation der Wirbelkörper, Mineralisation des Schädels bei Typ II normal, bei Typ I mangelhaft
Achondroplasie*	ad	1 zu 26.000	Intelligenz und Lebenserwartung normal, Makrozephalie, eingeogene Nasenwurzel, Lendenlordose und kurze Extremitäten, meist nach 22 Wochen
adrenale Hyperplasie*	ar	1 zu 5.000	Insuffizienz einer der Enzyme der Cortisolbiosynthese, was in einer Überproduktion von Cortisol Vorläufern und Androgenen resultiert, erhöhte NT und zweideutige Genitalien bei Mädchen
asphyxierende thorakale Dystrophie	ar	1 zu 70.000	variable Prognose von neonatalem Todesfall bis zu normalem Überleben reichend, enger Brustkorb und rhizomelische Extremitätenverkürzung, meist nach 22 Wochen
Beckwith–Wiedemann Syndrom	sporadisch	1 zu 14.000	in einigen Fällen mentale Retardierung, vermutlich auf unzureichend behandelte Hypoglykämie zurück zu führen, etwa 5% entwickeln in der Kindheit Tumore, am Häufigsten Nephro und Hepatoblastome, im Ultraschall fallen Makrosomie und Omphalozele auf
Blackfan-Diamond Anämie	ad, ar	1 zu 200.000	kongenitale hypoplastische Anämie die Steroide und Bluttransfusionen erfordert, erhöhtes Risiko für maligne myeloproliferative Erkrankungen, besonders akute Leukämie, Daumendefekte, Hypertelorismus, Herzfehler und urogenitale Anomalien
Blomstrand Osteochondrodysplasie	ar	selten	letale Skelettdysplasie, schwere Extremitätenverkürzungen, enger Thorax, erhöhte Knochendichte
Brachmann-Cornelia de Lange Syndrom	ad	1 zu 160.000	mentale Retardierung, fetale Wachstumsretardierung, kurze Extremitäten, Herzfehler, Zwerchfellhernie
campomelische Dysplasie	ar	1 zu 200.000	letale Skelettdysplasie, kurze verbogene Extremitäten mit engem Thorax
CHARGE Assoziation	sporadisch	selten	Akronym für Augenkolobom, Herzfehler, Choanalatriesie, mentale und Wachstumsretardierung, Gonadentypoplasie und Ohrfehlbildungen und/oder Taubheit, sonographische Hinweise können fehlen

Tabelle 3. fortgesetzt

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
kleidokraniale Dysplasie	ad	selten	normale Lebenserwartung, hypoplastische Claviculae und Nasenbein
Di George Syndrom	sporadisch	1 zu 4.000	bei etwa 90% Folge einer de novo 22q11 Deletion, charakteristisch sind neonatale Hypokalzämie durch hypoplastische Nebenschilddrüsen sowie Infektionsanfälligkeit durch Thymushypoplasie oder Aplasie, häufige Herzfehler sind Fallot'sche Tetralogie, unterbrochener Aortenbogen, Trunkus arteriosus communis, rechtsseitiger Aortenbogen und aberrant verlaufende rechtsseitige A. subclavia, Kleinwuchs, milde bis moderate Lernschwierigkeiten treten häufig auf
dyserythropoietische Anämie	ad, ar	selten	kongenital, meist milde Anämie, in einigen Fällen schwere Anämie mit fetalem Hydrops
Elektrodaktylie-ektodermale Dysplasie-Gaumenspalten Syndrom	ad	selten	breite Variabilität der phänotypischen Expression, Spalthände und Spaltfüße, Spalten von Lippen und/oder Gaumen
erythropoietische Porphyrie (M. Gunther)	ar	selten	tritt meist in Kindheit auf, schwere Photosensibilität der Haut mit fortschreitenden bullösen Läsionen die sich infizieren, Knochenbruch, Hautfehlbildungen und schwere hämolytische Anämie, in schweren Fällen tritt fetaler Hydrops auf
Fanconi Anämie	ar	1 zu 22.000	kongenitale aplastische Anämie, Panzytopenie und spontane Chromosomeninstabilität, der Phänotyp und das Alter bei Auftreten sind variabel, sonographische Hinweise können fehlen
fetale Akinesie Deformations Sequenz	ar, sporadisch	selten	heterogene Gruppe von Störungen mit multiplen Gelenkskontrakturen, häufig mit Myopathie, Neuropathie oder zugrundeliegender Bindegeweberkrankung, schwere Fälle zeigen im ersten Trimenon Arthrogryposis und erlöchte NT
Fowler Syndrom	ar	selten	proliferative Vasculopathie des zentralen Nervensystems, was zu Unterbrechung, Desorganisation und hämorrhagischer Nekrose des sich entwickelnden Gehirns führt, pränatal sind Hydranenzephalie und Arthrogryposis zu beobachten
Fryn Syndrom	ar	1 zu 15.000	meist letal, Zwerchfellhernie, Fingerdefekte, kurzer netzartiger Nacken

Tabelle 3. fortgesetzt

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
GM1-Gangliosidose*	ar	selten	fortschreitende neurologische Verschlechterung mit schwerer früher Retardierung der mentalen und motorischen Entwicklung, der Tod tritt meist in den ersten 10 Jahren durch Lungenentzündung auf, pränatale Ultraschallbefunde sind Viszeromegalie und generalisierte Ödeme
Hydrolethalus Syndrom	ar	1 zu 20.000	letal, Hydrozephalus, Balkenagenesie, Gesichtsspalte, Mikrognathie, Polydaktylie, Klumpfüße und Ventrikelseptumdefekte
Hypochoondroplasia	ad	1 zu 26.000	erinnert an Achondroplasia und zeichnet sich durch kurzgliedrigen Zwergwuchs aus, der sich in der Kindheit manifestiert, pränatal fallen gelegentlich kurze Extremitäten und Makrozephalie auf
Hypophosphatasie	ar	1 zu 100.000	wird nach dem Alter des Auftretens der Symptome in perinatale, infantile, jugendliche und adulte Formen unterteilt, der perinatale Typ zeichnet sich durch Hypomineralisierung des Schädels und der Wirbelsäule, kurze Extremitäten und einen engen Thorax aus
infantile polyzystische Nierengeneration	ar	1 zu 10.000	wird nach dem Alter des Auftretens und dem Schweregrad der Erkrankung in perinatale, neonatale, infantile und juvenile Formen unterteilt, pränatal sind große echogene Nieren und ein Oligohydraminon auffällig
Jarcho-Levin Syndrom	ar	1 zu 500.000	heterogene Störung mit Skoliose und Desorganisation der Wirbelsäule, die eine Form, spondylothorakale Dysplasie, zeigt einen engen Thorax und eine letale Ateminsuffizienz in der Kindheit, die andere Form, spondyloklonale Dysplasie, ermöglicht Überleben bis ins Erwachsenenalter, jedoch mit einem gewissen Grad an körperlicher Behinderung
Joubert Syndrom	ar	selten	schwere mentale Retardierung und Entwicklungsverzögerung, der Tod tritt meist in den ersten 5 Lebensjahren auf, partielles oder völliges Fehlen des Kleinhirnwurmes
Lang-Ketten 3-hydroxyacyl-Coenzym A Dehydrogenase Defizienz*	ar	selten	letale Störung, Muskelhypotonie, Kardiomyopathie, Hydrops

Tabelle 3. fortgesetzt

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
Lymphödem	ad	selten	hypoplastische/aplastische Lymphgefäße, meist die unteren Extremitäten betreffend; drei klinische Subtypen: kongenital (Milroy'sche Erkrankung, bei Geburt vorhanden), praecox (Aufreten in Pubertät) und tarda (Aufreten im mittleren Leben), die kongenitale Form ist die seltenste und schwerste der Formen, der Ultraschall ist häufig normal
Meckel-Gruber Syndrom	ar	1 zu 10.000	letal, Enzephalozele, polyzystische Nieren und Polydaktylie
Mucopolysaccharidosis Typ VII*	ar	selten	mentale Retardierung, Kleinwuchs, Makrozephalie, Taubheit, grauer Star und rezidivierende Infektionen der unteren Atemwege
Myotonische Dystrophie*	ad	1 zu 25.000	dieser genetische Defekt ist eine amplifizierte trinukleotidale Wiederholung einer Proteinkinase auf dem Chromosom 19, das Erkrankungsalter und der Schweregrad variieren mit der Zahl der Wiederholungen, die Mutation kann sich in Folgegenerationen langsam verschlechtern und die schwere angeborene Form tritt fast ausschließlich nur bei den Nachkommen betroffener Frauen auf, pränatale Zeichen sind verringerte Kindsbewegungen und ein Polyhydramnion im dritten Trimenon
Nance-Sweeney Syndrom	ar	seltens	die Intelligenz und Lebenserwartung sind normal, es finden sich kurze Extremitäten und Wirbelanomalien
Nephritisches Syndrom*	ar	1 zu 8.000 in Finnland	innerhalb der ersten 4 Lebensjahre transplantationspflichtige Niereninsuffizienz, pränatal kann ein vorübergehender Hydrops auftreten
Noonan Syndrom	ad	1 zu 2.000	wahrscheinlich normale Lebenserwartung bei den Fällen ohne schwere Herzerkrankung, eine leichte mentale Retardierung wird bei einem Drittel gefunden, die meisten Fälle werden postpartal diagnostiziert, pränatale Befunde sind Hautödem, Hydrothorax, Polyhydramnion und Herzfehler, wie Pulmonalstenose und hypertrophe Kardiomyopathie, welche jedoch erst im dritten Trimenon in Erscheinung treten können
Osteogenesis imperfecta Typ II*	ar	1 zu 60.000	letale Skelettdysplasie, kurze Extremitäten und Rippen mit multiplen Frakturen, Hypomineralisation des Schädels

Tabelle 3. fortgesetzt

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
Perleman Syndrom	ar	selten	ähnlich wie Beckwith-Wiedemann Syndrom, die fetale und neonatale Mortalität ist größer als 60% und bei den Überlebenden besteht eine hohe Inzidenz an neurologischer Entwicklungsverzögerung, sonographische Befunde sind fortschreitende Makrosomie und vergrößerte Nieren
Roberts Syndrom	ar	selten	ist mit den zytogenetischen Befunden der prematurren Zentromer Separation und dem puffing assoziiert, symmetrische Gliedmaßendefekte unterschiedlichen Schweregrades (Tetraphakomelie), Gesichtsspalten, Mikrozephalie und Wachstumsretardierung
Robinow Syndrom	ar	selten	Skeletdefekte mit kurzen Unterarmen, vorgewölbter runder Stirn, Hypertelorismus und Wirbelanomalien
Short-rib Polydaktylie Syndrom	ar	selten	letale Skelettdysplasie, vier Formen: Typ I (Saldino-Noonan) besitzt enge Metaphysen, Typ II (Majewski) besitzt Gesichtsspalten und dysproportional verkürzte Schienbeine, Typ III (Naumoff) hat weite Metaphysen mit Sporen, Typ IV (Beemer-Langer) zeigt eine mediane Gesichtsspalte, extrem kurze Rippen und ein vorgewölbttes Abdomen mit einer Nabelhernie, pränatale Ultraschallbefunde sind kurze Extremitäten, enger Thorax und Polydaktylie
Smith-Lemli-Opitz Syndrom*	ar	1 zu 20.000	hohe perinatale und infantile Sterblichkeit, schwere mentale Retardierung, pränatale Ultraschallbefunde sind Polydaktylie, Herzfehler, zweigeschlechtliche Genitalien oder weibliche äußere Genitalien bei Jungen
Spinale muskuläre Atrophie Typ 1*	ar	1 zu 7.000	fortschreitende Muskelschwäche, die durch Ateminsuffizienz innerhalb von zwei Lebensjahren zum Tod führt, häufig werden verringerte Kindsbewegungen berichtet, die Symptome beginnen meist nach der Geburt bzw. in den ersten sechs Lebensmonaten
Stickler Syndrom	ad	1 zu 10.000	progressive Myopie, die im ersten Lebensjahrzehnt beginnt, diese führt zu Netzhautablösung und Blindheit, sensoreraler Hörverlust, marfanoider Habitus mit normaler Körpergröße, vorzeitige degenerative Veränderungen verschiedenster Gelenke, der pränatale Ultraschall kann unauffällig sein, manchmal findet sich jedoch eine Gesichtsspalte oder Mikrognathie

Tabelle 3. fortgesetzt

genetisches Syndrom	Vererbung	Geburtsprävalenz	Prognose und häufige sonographisch erkennbare Fehlbildungen
Thalassämie- α^*	ar	Häufig in mediterranen und asiatischen Populationen	der alpha Locus determiniert eine Polypeptidkette, die α -Kette, die im adulten ($\alpha 2/\beta 2$), fetalen ($\alpha 2/\gamma 2$) und embryonalen Hämoglobin vorkommt ($\alpha 2/\delta 2$), normalerweise liegen vier alpha Gen Kopien vor, das Fehlen aller vier α Gene resultiert in einer homozygoten α -Thalassämie, welche als Hydrops fetalis im zweiten Trimenon auffällt
Thanatophorische Dysplasie*	sporadisch	1 zu 10.000	letale Skelettdysplasie, schwere Extremitätenverkürzungen, enger Thorax, großer Kopf mit vorspringender Stirn
Treacher Collins Syndrom	ad	1 zu 50.000	normale Lebenserwartung, Mikrognathie, Ohrfehlbildungen
Trigonocephalie 'C' Syndrom	ar	1 zu 15.000	etwa die Hälfte der betroffenen Individuen sterben in der Kindheit, die Überlebenden sind schwer mental retardiert und zeigen eine progressive Mikrozephalie, Trigonocephalie, kurze Nase und vorspringende Maxilla
VACTER Assoziation	sporadisch, ar	1 zu 6.000	Akronym für Wirbelanomalien, Analatresie, Herzfehler, Tracheo-ösophageale Fisteln mit Ösophagusatresie und Radius und Nierenfehlbildungen, die Prognose hängt von der besonderen Kombination und der Schwere der anwesenden Fehlbildungen ab, die geistigen Funktionen sind meist normal
Vitamin D resistente Rachitis	ar	selten	Keine
Zellweger Syndrom*	ar	1 zu 25.000	der Tod tritt in den ersten zwei Lebensjahren auf, meist durch Lungenentzündung und Leberversagen, pränatale Hinweiszeichen sind Hypertelorismus, Herzfehler und Gehirnefehlbildungen, Hepatomegalie und Wachstumsretardierung

*Genetische Syndrome, die einer pränatalen Diagnose durch DNA Analyse zugeführt werden können

PATHOPHYSIOLOGIE DER ERHÖHTEN NACKENTRANSPARENZ

Die Heterogenität der Erkrankungen, die mit einer erhöhten Nackentransparenz einhergehen, legt den Schluß nahe, dass nicht ein einzelner Mechanismus für die Flüssigkeitsansammlung der fetalen Nackenhaut verantwortlich ist. Mögliche Mechanismen sind kardiale Dysfunktion, venöse Stauung in Kopf und Nacken, veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, gestörte Lymphdrainage, fetale Anämie oder Hypoproteinämie und angeborene Infektion.

Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz

- Kardiale Dysfunktion.
- Venöse Stauung in Kopf und Nacken.
- Veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix.
- Gestörte Lymphdrainage.
- Fetale Anämie.
- Fetale Hypoproteinämie.
- Fetale Infektion.

Kardiale Dysfunktion

Die zentrale Hypothese, dass Herzinsuffizienz zu einer erhöhten NT führt, wird durch die Beobachtung unterstützt, dass sowohl bei chromosomal abnormalen als auch normalen Feten eine hochgradige Assoziation zwischen einer erhöhten NT und Fehlbildungen des Herzens und der großen Arterien besteht. Außerdem haben Dopplerstudien von einem abnormalen Blutfluss im Duktus venosus bei Feten mit chromosomalen und/oder schweren kardialen Fehlern und erhöhter NT berichtet (Matias et al 1999).

Venöse Stauung in Kopf und Nacken

Eine venöse Stauung in Kopf und Nacken kann Folge einer Einschnürung des fetalen Körpers wie bei der Amnionruptur-

sequenz, der mediastinalen Kompression bei Zwerchfellhernie oder dem engen Brustkorb bei Skelettdysplasien sein. Jedoch existiert zumindest für einige der Skelettdysplasien, z.B. die Osteogenesis imperfecta, ein zusätzlicher oder alternativer Mechanismus der erhöhten NT, welcher in einer veränderten Zusammensetzung der extrazellulären Matrix bestehen könnte.

Veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix

Viele der Gene für Strukturproteine der extrazellulären Matrix liegen auf den Chromosomen 21, 18 oder 13. Immunhistochemische Studien der Haut chromosomal abnormaler Feten konnten spezifische Veränderungen der extrazellulären Matrix zeigen, welche auf Gendosiseffekte zurück geführt werden (von Kaisenberg et al 1998). Eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix mag auch der zugrundeliegende Mechanismus für eine erhöhte fetale NT bei einer ständig wachsenden Zahl genetischer Syndrome sein, welche mit Störungen des Kollagenstoffwechsels (Achondrogenesis Typ II, Nance-Sweeney Syndrom oder Osteogenesis imperfecta), Störungen des Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptors (Achondroplasia, Thanatophorische Dysplasie) einhergehen oder einen gestörten Metabolismus des Peroxisomen Biogenesis Faktors aufweisen (Zellweger Syndrom).

Gestörte Lymphdrainage

Ein möglicher Mechanismus der erhöhten NT ist eine Dilatation der jugulären Lymphsäcke, da eine Entwicklungsverzögerung des Anschlusses an das Venensystem, oder eine primär abnormale Dilatation oder Proliferation der Lymphkanäle, den normalen Fluß zwischen den Lymphgefäßen und dem Venensystem stört. Immunhistochemische Studien in Nackenhautgewebe von Turner Syndrom Feten konnten zeigen, dass Lymphgefäße der oberen Dermis hypoplastisch sind (von Kaisenberg et al 1999).

Bei chromosomal normalen Feten mit erhöhter NT wird eine fehlerhafte Lymphdrainage durch hypoplastische oder aplastische Lymphgefäße beim Noonan Syndrom und kongenitalen Lymphödem gefunden. Bei angeborenen neuromuskulären Störungen wie der fetalen Akinesie Deformation Sequenz, der myotonischen Dystrophie und der spinalen muskulären Atrophie könnte eine erhöhte NT die Folge einer gestörten Lymphdrainage durch verringerte fetale Bewegungen sein.

Fetale Anämie

Die fetale Anämie ist mit einer hyperdynamischen Zirkulation verbunden und ein fetaler Hydrops entwickelt sich bei einem Hämoglobin Defizit von >7 g/dl (Nicolaidis et al 1988). Dies gilt sowohl für den immunologischen als auch den nicht-immunen Hydrops fetalis. Bei der erythrozytären Isoimmunisierung tritt eine fetale Anämie jedoch nicht vor 16 Schwangerschaftswochen auf, da vermutlich das retikulo-endotheliale System zu unreif ist, um Antikörper beladene Erythrozyten zu zerstören. Daher geht eine Isoimmunisierung roter Blutzellen nicht mit einer erhöhten fetalen NT einher. Im Gegensatz hierzu weisen genetisch bedingte fetale Anämien (α -Thalassämie, Blackfan-Diamond Anämie, kongenitale erythropoietische Porphyrie, dyserythropoietische Anämie, Fanconi Anämie) und vermutlich auch angeborene infektionsbedingte Anämien häufig eine erhöhte NT auf.

Fetale Hypoproteinämie

Hypoproteinämie spielt sowohl für die Pathophysiologie des immunen, als auch des nicht-immunen Hydrops fetalis eine wichtige Rolle (Nicolaidis et al 1995). Im ersten Trimenon ist Hypoproteinämie durch Proteinurie der zugrundeliegende Mechanismus für erhöhte NT bei Feten mit kongenitalem nephrotischen Syndrom des Finnischen Typs und diffuser mesangialer Sklerose.

Fetale Infektion

Bei etwa 10% der Fälle von nicht erklärbarem Hydrops im zweiten oder dritten Trimenon läßt sich eine kürzlich zurückliegende mütterliche Infektion nachweisen. In diesen Fällen ist der Fetus mit infiziert. Bei Schwangerschaften mit erhöhter fetaler NT und normalem Karyotyp bestehen bei nur 1.5% der Mütter Hinweise einer kürzlichen Infektion und die Feten sind selten infiziert (Sebire et al 1997).

Diese Befunde deuten darauf hin, dass bei Schwangerschaften mit erhöhter fetaler NT die Prävalenz einer mütterlichen Infektion von Erregern der TORCH Gruppe nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung ist. Außerdem zeigt das Auftreten einer erhöhten fetalen NT bei den Fällen mit mütterlicher Infektion nicht eine fetale Infektion mit diesen Erregern an. Daher muß der Befund einer erhöhten NT bei chromosomal normalen Feten nicht eine Suche nach mütterlicher Infektion nach sich ziehen, es sei denn, dass die Transluzenz in ein Zweit oder Dritttrimester Nackenödem oder einen generalisierten Hydrops fortschreitet.

Die einzige mit erhöhter NT assoziierte Infektion ist Parvovirus B19. In diesen Fällen wird die erhöhte NT auf eine myokardiale Dysfunktion oder fetale Anämie durch Suppression der Hämatopoese zurück geführt.

MANAGEMENT VON SCHWANGERSCHAFTEN MIT ERHÖHTER NT

Das Verhältnis zwischen der NT Dicke und Chromosomenstörungen, Fehlgeburt oder Fruchttod und der Prävalenz von schweren Fehlbildungen ist in Tabelle 1 zusammengefaßt. Auf der Basis dieser Daten ist es möglich, für jede Gruppe die Wahrscheinlichkeit des intrauterinen Überlebens und die Geburt eines gesunden Babys ohne schwere Fehlbildungen zu schätzen. Diese Daten sind nützlich, um Eltern von Schwangerschaften

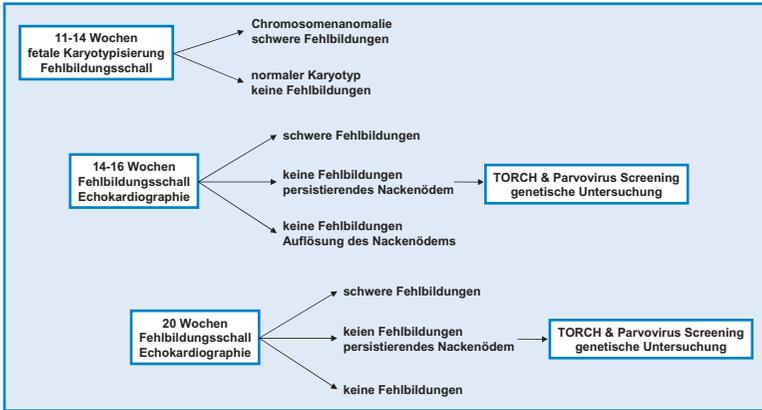


Abbildung 1. Management von Schwangerschaften mit erhöhter Nackentransparenzdicke.

mit erhöhter fetaler NT zu beraten und um die angemessenen Nachsorgeuntersuchungen zu planen (Abbildung 2).

Die fetale NT unterhalb der 99. Perzentile

Für Schwangerschaften mit einer fetalen NT unterhalb der 99. Perzentile (3,5 mm) wird die Entscheidung der Eltern für oder gegen eine Karyotypisierung von den Patienten-spezifischen Risiken einer Chromosomenstörung abhängen, die durch die Kombination des mütterlichen Alters, der Ultraschallbefunde und der Meßwerte des freien β -hCGs und PAPP-A von 11–13⁺⁶ Wochen gewonnen werden können.

Die Eltern können beruhigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines Babyss ohne schwere Anomalien etwa 97% für eine NT unterhalb der 95. Perzentile und 93% für eine NT zwischen 95 und 99 Perzentilen beträgt. Außerdem können bereits viele der schweren Anomalien zum Zeitpunkt einer hoch auflösenden Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Wochen diagnostiziert oder vermutet werden.

Bezüglich des weiteren Managements der Schwangerschaft ist es am Besten, in der 20. Schwangerschaftswoche eine detaillierte Ultraschalluntersuchung durchzuführen, um das Wachstum zu bestimmen und schwere Anomalien, die bei der Ultraschalluntersuchung von 11–13⁺⁶ Wochen nicht diagnostizierbar waren, auszuschließen oder zu diagnostizieren. Für die 4% der Feten mit einer NT zwischen der 95. und 99. Perzentile sollte besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, erstens zu bestätigen, dass die Nackenfalte nicht vergrößert ist, zweitens die fetale Anatomie zu untersuchen, wissend, dass die Prävalenz schwerer Anomalien etwa 2.5% ist, anstatt 1.6% wie bei denen mit einer NT unterhalb der 95. Perzentile, und drittens das fetale Herz zu untersuchen. Eine Echokardiographie sollte bevorzugt durch einen Spezialisten erfolgen, aber die Realisierung dessen wird primär von dem Angebot eines solchen Service abhängen.

Die fetale NT oberhalb der 99. Perzentile

Eine fetale NT oberhalb von 3.5 mm wird bei etwa 1% der Schwangerschaften gefunden. Das Risiko einer schweren Chromosomenstörung ist sehr hoch und steigt von etwa 20% für eine NT von 4.0 mm auf 33% für eine NT von 5.0 mm, 50% für eine NT von 6.0 mm und 65% für eine NT von 6.5 mm oder höher. Daher sollte das Management primär in dem Angebot einer fetalen Karyotypisierung durch CVS bestehen.

Bei Patientinnen mit einer Familienanamnese solcher genetischer Syndrome, die mit einer erhöhten NT einher gehen, und für die eine pränatale Diagnostik durch DNA Analyse möglich ist (Tabelle 3), können die durch CVS gewonnenen Zotten auch für die Diagnose oder den Ausschluß dieser Syndrome verwendet werden. Zusätzlich sollte ein detaillierter Ultraschall zwischen 11–13⁺⁶ Wochen durchgeführt werden, um nach den schweren

Fehlbildungen zu suchen, für die Berichte einer Assoziation mit erhöhter NT existieren (Tabelle 3).

Auflösung der erhöhten NT

In der chromosomal normalen Gruppe sollte zwischen 14–16 Wochen eine detaillierte Ultraschalluntersuchung einschließlich einer fetalen Echokardiographie durchgeführt werden, um die Evolution der NT zu verfolgen und um schwere Anomalien zu diagnostizieren oder um viele Fehlbildungen auszuschließen. Wenn dieser Schall die Auflösung der NT und das Fehlen schwerer Anomalien zeigt, können die Eltern beruhigt werden, dass die Prognose wahrscheinlich gut ist und dass die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes ohne schwere Anomalien mehr als 95% beträgt.

Die einzig notwendige zusätzliche Untersuchung ist eine detaillierte Ultraschalluntersuchung zwischen 20–22 Wochen, um schwere Fehlbildungen und leichtere Defekte, welche mit genetischen Syndromen assoziiert sind (Tabelle 7), zu diagnostizieren oder auszuschließen. Wenn keines dieser Hinweiszeichen gefunden wird, können die Eltern dahingehend beraten werden, dass das Risiko der Geburt eines Babys mit einer schweren Anomalie oder mit neurologischer Entwicklungsverzögerung nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung ist.

Evolution zu einem Nackenödem

Das Persistieren einer unerklärbaren erhöhten NT bei der Ultraschalluntersuchung von 14–16 Wochen, oder die Evolution in ein Nackenödem oder einen Hydrops fetalis von 20–22 Wochen, erhöht die Wahrscheinlichkeit einer angeborenen Infektion oder eines genetischen Syndroms. Das mütterliche

Serum sollte auf Toxoplasmose, Cytomegalie Virus und Parvovirus B19 untersucht werden. Weitere Ultraschalluntersuchungen sollten in vierwöchigen Abständen durchgeführt werden, um die weitere Evolution des Ödems zu beobachten. Zusätzlich sollte erwogen werden, bestimmte DNA Untersuchungen durchzuführen, beispielsweise für spinale muskuläre Atrophie, selbst wenn keine Familienanamnese für diese Erkrankung besteht.

Bei Schwangerschaften mit einem unerklärten Nackenödem bei der Ultraschalluntersuchung zwischen 20–22 Wochen sollten die Eltern beraten werden, dass ein Risiko von 10% für ein Fortschreiten zu Hydrops, für perinatalen Tod oder für eine Lebendgeburt mit einem genetischen Syndrom wie dem Noonan Syndrom besteht. Das Risiko einer neurologischen Entwicklungsverzögerung beträgt 3–5%.

- Eine erhöhte fetale NT Dicke zwischen 11–13⁺⁶ Wochen ist ein häufiges phänotypisches Merkmal von Chromosomenstörungen und einem breiten Spektrum fetaler Fehlbildungen und genetischer Syndrome.
- Die Prävalenz fetaler Fehlbildungen sowie eines ungünstigen Schwangerschaftsausganges steigt exponentiell mit der NT Dicke. Die Eltern können jedoch darüber informiert werden, daß die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines Babys ohne schwere Anomalien größer als 90% ist, wenn die fetale NT zwischen der 95. und 99. Perzentile ist, etwa 70% für eine NT zwischen 3.5–4.4 mm, 50% für eine NT zwischen 4.5–5.4 mm, 30% für eine NT zwischen 5.5–6.4 mm und 15% für eine NT von 6.5 mm oder mehr.
- Die absolute Mehrheit der mit einer erhöhten NT assoziierten fetalen Anomalien kann durch eine Serie von Untersuchungen diagnostiziert werden, welche nach 14 Wochen komplettiert sind.

LITERATURSTELLEN

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–6.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Mehrlingsschwangerschaften resultieren aus der Ovulation und anschließenden Befruchtung von mehreren Eizellen. In diesen Fällen sind die Feten genetisch unterschiedlich (polyzygot oder nicht identisch). Mehrlingsschwangerschaften können auch aus der Aufteilung der Embryonalanlage in zwei oder mehrere genetisch identische Feten entstehen (monozygot). In allen Fällen der polyzygoten Mehrlingsschwangerschaften entwickelt jede Zygote ihr eigenes Amnion, Chorion und Plazenta (polychorial). Bei monozygoten Schwangerschaften kann eine gemeinsame Nutzung der Plazenta (monochorial), der Eihaut (monoamnial) oder sogar fetaler Organe (conjugierte oder siamesische Zwillinge) bestehen.

Wenn sich eine einzelne Embryonalanlage innerhalb von 3 Tagen nach der Befruchtung in zwei Anlagen aufteilt, was in einem Drittel der monozygoten Zwillinge geschieht, besitzt jeder Fetus seine eigene Fruchthöhle und Plazenta (dichorial und diamniontisch) (Abbildung 1). Findet die Aufteilung nach dem 3. Tag der Befruchtung statt, bestehen Gefäßverbindungen zwischen den beiden plazentaren Kreisläufen (monochorial). Eine Aufteilung der Embryonen nach dem 9. Tag der Befruchtung führt zu monochorialen monoamnialen Zwillingen und Aufteilung nach dem 12. Tag führt zu conjugierten (siamesischen) Zwillingen.

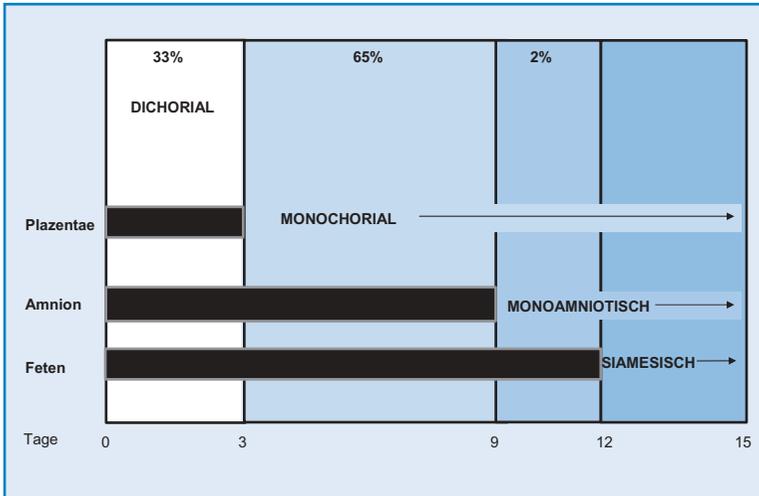


Abbildung 1. Bei monozygoten Zwillingen resultiert eine Aufteilung der Embryonalanlage innerhalb von 3 Tagen nach der Empfängnis in einer dichorionalen diamniotischen Schwangerschaft, zwischen 3 und 9 Tagen in einer monochorionalen diamniotischen Schwangerschaft, zwischen 9 und 12 Tagen in einer monochorionalen monoamniotischen Schwangerschaft und nach Tag 12 in conjujierten (siamesischen) Zwillingen.

PRÄVALENZ UND EPIDEMIOLOGIE

Zwillinge treten bei etwa 1% aller Schwangerschaften auf, zwei Drittel sind dizygot und ein Drittel ist monozygot.

Die Prävalenz von dizygoten Zwillingen variiert mit der ethnischen Gruppierung (etwa fünf fach erhöht in bestimmten Regionen Afrikas und halb so hoch in Teilen Asiens), mit dem mütterlichen Alter (2% im Alter von 35 Jahren), der Parität (2% nach vier Schwangerschaften) und der Methode der Empfängnis (20% mit Induktion der Ovulation).

Die Prävalenz monozygoter Zwillinge ist bei allen ethnischen Gruppen gleich und variiert nicht mit dem mütterlichen Alter oder der Parität, kann jedoch nach in vitro Fertilisation 2–3 fach erhöht sein, wahrscheinlich, da bei dieser Methode die

Architektur der Zona pellucida verändert ist, obgleich der Mechanismus letztendlich unklar bleibt.

In den letzten 20 Jahren ist die Rate an Zwillingschwangerschaften angestiegen. Dies gilt besonders für dizygoter Zwillinge. Es gibt Schätzungen, dass etwa ein Drittel des Anstiegs der Mehrlingsgeburten Folge von Schwangerschaften in höherem Lebensalter sind, die Mehrzahl ist jedoch auf den weit verbreiteten Einsatz reproduktiver Techniken zurückzuführen.

ZYGOZITÄT UND CHORIONIZITÄT

Die Zygozität kann nur durch DNA Fingerprinting bestimmt werden. Pränatal würde eine solche Untersuchung einen invasiven Eingriff wie eine Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese), Chorionzottenbiopsie (chorionic villus sampling) oder Nabelschnurpunktion (Cordocentese) erfordern. Die Bestimmung der Chorionizität kann durch Ultraschall vorgenommen werden und basiert auf der Bestimmung der Geschlechter, der Anzahl der Plazenten und der Charakteristik der Einhäute zwischen beiden Fruchtsäcken (Monteagudo et al 1994).

Zwillinge mit unterschiedlichem Geschlecht sind dizygot und daher dichorial, aber bei etwa zwei Dritteln der Zwillingschwangerschaften haben die Feten das gleiche Geschlecht und können daher entweder monozygot oder dizygot sein. Wenn zwei getrennte Plazenten vorliegen, ist die Schwangerschaft dichorial, aber in der Mehrzahl der Fälle liegen die Plazenten eng aneinander an und häufig bestehen Schwierigkeiten, zwischen dichorialen fusionierten und monochorialen Plazenten zu unterscheiden.

Bei dichorialen Zwillingen besteht die beide Zwillinge trennende Eihaut aus einer zentralen Lage von chorialem Gewebe, das sandwichartig zwischen zwei Lagen von Amnion liegt, während bei monochorialen Zwillingen kein choriales Gewebe interponiert

ist. Der beste Weg, die Chorionizität zu bestimmen, ist eine zwischen 6–9 Schwangerschaftswochen vorgenommene Ultraschalluntersuchung. Dichoriale Zwillinge können leicht durch die Anwesenheit eines dicken Septums zwischen den Chorionsäcken von monochorialen unterschieden werden. Dieses Septum wird zunehmend dünner und bildet die choriale Komponente der zwischen beiden Zwillingen liegenden trennenden Eihaut, bleibt jedoch dicker und leichter zu identifizieren an der Stelle, wo es der Plazenta als eine dreieckige Gewebeformation aufsitzt, welche sich im Ultraschall als sogenannte Lambda Zeichen darstellt (Bessis et al 1981, Sepulveda et al 1996, 1997, Monteagudo et al 2000).

Die sonographische Untersuchung der Basis der zwischen beiden Zwillingen liegenden Eihaut von 10–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen zur Feststellung der Anwesenheit oder des Fehlens des Lambda Zeichens (Abbildung 2) ermöglicht eine verlässliche Unterscheidung zwischen dichorialen und monochorialen Schwangerschaften. Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter kommt es zur Regression des Chorion laeve und das Lambda Zeichen wird zunehmend schwerer identifizierbar, so dass nach 20 Wochen nur etwa 85% der dichorialen Schwangerschaften ein Lambda Zeichen aufweisen.

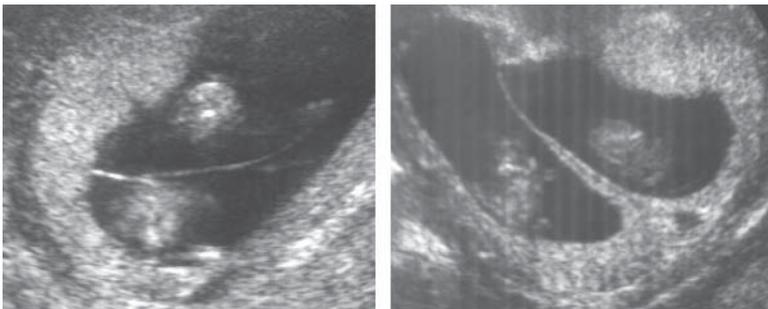


Abbildung 2. Ultraschallbilder einer monochorialen (links) und dichorialen (rechts) Zwillingsschwangerschaft von 12 Schwangerschaftswochen. Bei beiden Schwangerschaften scheint eine einzige Plazentamasse vorzuliegen, beim dichorialen Typ existiert jedoch eine Fortsetzung des Plazentagewebes in die Basis der zwischen beiden Zwillingen liegenden Eihaut (Lambda Zeichen).

Daher stellt die Abwesenheit des Lambda Zeichens nach 20 Wochen keinen Beweis für eine monochoriale Schwangerschaft dar und schließt eine dichoriale oder dizygote Schwangerschaft nicht aus. Umgekehrt sollte der Befund eines Lambda Zeichens in jeder Woche als Beweis für eine dichoriale Schwangerschaft angesehen werden, da keine der von 10–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen als monochorial klassifizierten Schwangerschaften anschließend ein Lambda Zeichen entwickelt haben.

CHORIONIZITÄT UND SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN

Fehlgeburt

Bei Einlingsschwangerschaften mit einem von 11–13⁺⁶ Wochen im Ultraschall erkennbaren vitalen Feten ist die Häufigkeit einer anschließenden Fehlgeburt oder eines Fruchttodes vor 24 Wochen etwa 1%. Die Häufigkeit fetaler Verluste bei dichorialen Zwillingen ist etwa 2% und bei monochorialen Zwillingen etwa 10% (Sebire et al 1997a). Diese auf die monochorialen Schwangerschaften begrenzte hohe Mortalität ist die Folge eines schweren früh einsetzenden Zwillingstransfusionssyndroms.

Eine Verringerung exzessiver fetaler Verluste bei Zwillingen, verglichen mit Einlingen, kann nur durch eine frühe Identifizierung monochoriale Schwangerschaften durch Ultraschall von 11–13⁺⁶ Wochen, eine engmaschige Überwachung und eine angemessene Therapie mit endoskopischer Laserkoagulation der kommunizierenden Plazentagefäße erreicht werden (Ville et al 1995, Senat et al 2004).

Perinatale Mortalität

Die perinatale Mortalität bei Zwillingen ist etwa 5-fach höher als bei Einlingsschwangerschaften. Dieser Anstieg in der Mortalität, der im Wesentlichen auf die mit der Unreife verbundenen

Komplikationen zurückzuführen ist, ist höher bei monochorialen (5%) als bei dichorialen (2%) Zwillingsschwangerschaften (Sebire et al 1997a). Bei monochorialen Zwillingen ist eine zu der Unreife noch zusätzlich auftretende Komplikation das Zwillingstransfusionssyndrom.

Frühgeburt

Die wichtigste Schwangerschaftskomplikation ist die Frühgeburtlichkeit, insbesondere vor 32 Schwangerschaftswochen. Nahezu alle Babys, die vor 24 Schwangerschaftswochen geboren werden, sterben, und fast alle nach 32 Wochen geborenen überleben. Eine Entbindung zwischen 24 und 32 Schwangerschaftswochen ist mit einem hohen Risiko eines neonatalen Todesfalles oder schwerer Behinderung bei Überleben verbunden. Die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt zwischen 24 und 32 Schwangerschaftswochen bei Einlingsschwangerschaften ist etwa 1–2%, bei dichorialen Zwillingen 5%, und bei monochorialen Zwillingen 10% (Sebire et al 1997a).

Wachstumsretardierung

Bei Einlingsschwangerschaften ist die Prävalenz von Babys mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 5. Perzentile 5%, bei dichorialen Zwillingen etwa 20% und bei monochorialen Zwillingen etwa 30% (Sebire et al 1997a, 1998a). Das Risiko der Wachstumsretardierung beider Zwillinge ist etwa 2% bei dichorialen und 8% bei monochorialen.

Bei Einlingsschwangerschaften sind die im Wesentlichen das fetale Wachstum bestimmenden Faktoren das genetische Potential und die Plazentafunktion. Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften sollten sowohl die genetische Konstitution als auch diejenigen Faktoren, die über eine Trophoblasteninvasion bestimmen, für beide Feten identisch sein. Folglich spiegeln die Unterschiede im fetalen Wachstum wahrscheinlich den Grad der

ungleichen Aufteilung der initial singulären Zellmasse wieder, oder das Ausmaß der Imbalance des bidirektionalen Blutflusses durch plazentare vaskuläre Verbindungen zwischen beiden Zirkulationen. Im Gegensatz hierzu sind die Größenunterschiede dichorialer Schwangerschaften Folge einer unterschiedlichen genetischen Konstitution der Feten oder ihrer Plazenten, da etwa 90% der dichorialen Schwangerschaften dizygot sind.

Präeklampsie

Die Prävalenz der Präeklampsie ist etwa 4-fach höher bei Zwillingen verglichen mit Einlingsschwangerschaften, unterscheidet sich jedoch nicht signifikant zwischen monochorialen und dichorialen Zwillingen (Savvidou et al 2001).

Tod eines Feten

Der intrauterine Fruchttod eines Feten mag für den anderen mit einem nachteiligen Schwangerschaftsausgang verbunden sein, die Form der Komplikation und das Risiko hierfür hängen jedoch von der Chorionizität ab. Bei Einlingsschwangerschaften kann der Fruchttod und der intrauterine Verbleib des Feten mit einer mütterlichen disseminierten intravaskulären Koagulation einhergehen, für Zwillingsschwangerschaften jedoch mit einem toten Feten sind diesbezügliche Berichte sehr selten.

Der Tod eines Feten in einer dichorialen Schwangerschaft birgt für den verbleibenden Feten hauptsächlich das Risiko von Frühgeburtlichkeit, welche die Folge der Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen aus der sich resorbierenden Plazenta des toten Feten ist. In dichorialen Schwangerschaften ist das Risiko von Tod oder Behinderung für den anderen in solchen Fällen etwa 5–10%. Bei monochorialen Zwillingen besteht zusätzlich zu dem Risiko der Frühgeburtlichkeit ein Risiko von 30% für Tod oder schwere neurologische Behinderung für den überlebenden Feten, da es zu hypotensiven Episoden kommt. Eine solche

akute hypotensive Episode ist Folge einer Blutung des lebenden Feten in die fetoplazentare Einheit des toten (Fusi et al 1991). Eine intrauterine Bluttransfusion innerhalb von 24h nach dem Tod des Ko-Zwillings kann den Fruchttod des noch lebenden Feten verhindern.

Strukturanomalien

Fetale Strukturanomalien bei Zwillingsschwangerschaften können gruppiert werden in solche, die auch bei Einlingsschwangerschaften auftreten und solche, die spezifisch sind für den Prozess der Zwillingsbildung und die damit für monozygote Zwillinge typisch sind. Für jede Fehlbildung kann die Schwangerschaft konkordant oder diskordant bezüglich sowohl der Gegenwart als auch des Typus der Fehlbildung und des Schweregrades sein. Die Prävalenz von Strukturanomalien pro Fetus bei dizygoten Zwillingen ist gleich wie bei Einlingen, während die Häufigkeit bei monozygoten Zwillingen 2–3 fach erhöht ist (Burn et al 1991, Baldwin et al 1994). Konkordanz für Fehlbildungen, bei der beide Feten betroffen sind, ist selten und kommt bei etwa 10% der dichorialen und 20% der monochorialen Schwangerschaften vor.

Mehrlingsschwangerschaften, die für eine fetalen Fehlbildung diskordant sind, können im Wesentlichen abwartend gehandhabt werden, oder durch selektiven Fetozid des abnormalen Zwillings (Sebire et al 1997b). Bei denjenigen Fällen, bei denen die Fehlbildung nicht letal ist, jedoch zu schwerer Behinderung führen kann, müssen die Eltern entscheiden, ob die potentielle Belastung eines minderbegabten Kindes groß genug ist, den Verlust des normalen Kindes als Folge fetozid-bedingter Komplikationen zu riskieren. Bei letalen Fehlbildungen ist es wahrscheinlich am besten, diese Risiken für den normalen Fetus zu vermeiden, es sei denn die Fehlbildung selbst bedroht das Überleben des normalen Zwillings. Bei dichorialen Schwangerschaften kann der Fetozid durch die traditionelle Methode der intrakardialen KCI

Injection durchgeführt werden, während bei monochorialen Schwangerschaften ein Fetozid die Notwendigkeit des Verschlusses von Nabelschnurgefäßen nach sich zieht.

Zwillingstransfusionssyndrom

In monochorialen Zwillingsschwangerschaften bestehen plazentare vaskuläre Anastomosen, die eine Kommunikation zwischen beiden feto-plazentaren Kreisläufen ermöglichen. Diese Anastomosen können arterio-arterieller, veno-venöser oder arterio-venöser Natur sein. Anatomische Studien haben gezeigt, dass die arterio-venösen Anastomosen tief im Mutterkuchen verlaufen, die zuführenden Gefäße verlaufen jedoch immer oberflächlich (Benirschke et al 1973).

Bei etwa 30% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften resultiert eine Imbalance des Netto – Blutflusses durch die plazentaren arterio-venösen Gefäßanastomosen von einem Feten, dem Donor, zu dem anderen Feten, dem Akzeptor, in einem Zwillingstransfusionssyndrom, bei etwa der Hälfte der Fälle ist das Zwillingstransfusionssyndrom schwerwiegend.

Ein schweres Krankheitsbild mit der Ausbildung eines Polyhydramnions wird zwischen 16–24 Schwangerschaftswochen erkennbar. Die im Ultraschall pathognomonischen Hinweiszeichen eines schweren Zwillingstransfusionssyndroms sind eine großen Blase bei dem polyurischen Empfängerfetus im dem Fruchtsack mit dem Polyhydramnion, und eine ‘abwesende’ Blase des anurischen Spenderfetus, der in seinen anurischen Fruchtsack eingeklemmt immobil am Rande der Plazenta oder nahe der Uteruswand von den Eihäuten fixiert zu finden ist (Abbildung 3).

Frühe Vorhersage eines Zwillingstransfusionssyndroms

Die sonographischen Zeichen der zugrundeliegenden hämodynamischen Veränderungen des schweren Zwillingstransfusionssyn-



Abbildung 3. Schweres Zwillingstransfusionssyndrom von 20 Schwangerschaftswochen. Bei dem polyurischen Empfänger besteht ein Polyhydramnion, der anurische Spender wird durch die kollabierten Eihäute des anhydramniotischen Fruchtsackes an der Plazenta fixiert gehalten.

droms (twin-twin-transfusion syndrome, TTTS) können bereits zwischen 11–13⁺⁶ Schwangerschaftswochen anwesend sein und manifestieren sich als erhöhte NT Dicke bei einem oder beiden Feten. Bei monochorialen Zwillingsschwangerschaften von 11–13⁺⁶ Wochen beträgt die Prävalenz einer erhöhten NT Dicke bei mindestens einem der Feten bei denjenigen Schwangerschaften, welche anschließend ein TTTS entwickeln etwa 30%, verglichen mit 10% der Schwangerschaften, die kein TTTS entwickeln (Sebire et al 2000).

Ein weiterer früher Ultraschallmarker des schweren TTTS ist ein abnormales Dopplerflußprofil des Duktus venosus des Empfängerzwillings (Matias et al 2000). Eine unterschiedliche Scheitel-Steiß-Längen-messung ist für die Entwicklung eines späteren TTTS nicht prädiktiv.

Eine frühe Manifestation der durch ein TTTS bedingten Fruchtwasserunterschiede ist die Faltung der zwischen den Zwillingen

liegenden Eihaut (Abbildung 4). Bei etwa 30% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften zwischen 15–17 Schwangerschaftswochen findet sich eine solche Eihautfalte. Bei der Hälfte dieser Fälle (insgesamt bei 15%) besteht eine Progression zu einer Polyhydramnion / Anhydramnion Sequenz des schweren TTTS, bei den anderen 15% besteht ein moderates TTTS mit erheblichen Unterschieden der Fruchtwassermenge und der Größe der Feten, welche die Schwangerschaft über anhalten (Sebire et al 1998b).

Zwei Drittel der monochorialen Zwillingsschwangerschaften zeigen keine Auffaltung der Membranen und diese Schwangerschaften haben kein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt oder perinatalen Tod durch ein TTTS.

Twin reversed arterial perfusion Sequenz

Die extremste Manifestation des Zwillingstransfusionssyndroms, die bei etwa 1% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften vorkommt, ist der akardiale Zwilling (Akardius Chorioangio-



Abbildung 4. Monochoriale Zwillingsschwangerschaft von 16 Schwangerschaftswochen mit einem frühen Zwillingstransfusionssyndrom, die eine Auffaltung der Eihaut aufweist, die in Richtung des Fruchtsackes des Empfängers zeigt. Es besteht eine erhöhte Echogenität des Fruchtwassers vom Spender.

pagus parasiticus). Diese Störung der Zwillingsschwangerschaft wurde auch ‘twin reversed arterial perfusion’ (TRAP) Sequenz genannt, da man annimmt, dass der zugrundeliegende Mechanismus eine Unterbrechung der normalen Gefäßperfusion aufgrund der Ausbildung einer arterio-arteriellen Anastomose eines Zwillinges (des Empfängers) mit dem anderen (dem Spender oder der Pumpe) ist (Van Allen et al 1983). Mindestens 50% der Donorzwillinge sterben aufgrund von Stauungsherzinsuffizienz oder schwerer Frühgeburtlichkeit als Folge des Polyhydramnions. Alle perfundierten Zwillinge sterben aufgrund der zusätzlichen multiplen Fehlbildungen. Die pränatale Behandlung besteht in einer Okklusion des Blutflusses zu dem akardialen Zwilling durch endoskopische Ligation oder Laserkoagulation der Nabelschnur. Eine weniger invasive Technik besteht in der ultraschallgesteuerten Laserkoagulation der Nabelschnurgefäße innerhalb des Abdomens des akardialen Zwillinges, welche etwa um 16 Schwangerschaftswochen ausgeführt werden kann.

Bedeutung der pränatalen Bestimmung der Chorionizität

- Die Chorionizität, nicht die Zygotie, ist der wesentliche Faktor, welcher das Outcome der Schwangerschaft bestimmt.
- Bei monochorialen Zwillingen ist die Häufigkeit von Fehlgeburt, perinatalem Tod, Frühgeburt, fetaler Wachstumsretardierung und Fehlbildungen viel höher, als bei dichorialen Zwillingen.
- Der Tod eines monochorialen Fetus ist mit einem hohen Risiko des plötzlichen Todes oder schwerster neurologischer Beeinträchtigung des Ko-Zwillinges vergesellschaftet.

CHROMOSOMENSTÖRUNGEN BEI MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Bei Mehrlingsschwangerschaften ist die Pränataldiagnostik chromosomaler Störungen im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften kompliziert, da erstens Methoden der invasiven Diagnostik unsichere Ergebnisse liefern können und mit einem höheren

Fehlgeburtsrisiko verbunden sein können, zweitens können die Feten für die chromosomale Störung diskordant sein, wobei dann eine der Optionen für das anschließende Management der Schwangerschaft ein selektiver Fetozid ist.

Ein selektiver Fetozid kann in einem Spontanabort oder schwerer Frühgeburtlichkeit münden, die noch mehrere Monate nach dem Eingriff auftreten können. Die Risiken für diese Komplikationen hängen vom Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des Fetozids ab. Ein selektiver Fetozid nach 16 Wochen geht mit einem dreifach erhöhten Risiko im Vergleich zu einer Reduktion vor 16 Wochen einher und es besteht ein indirekt proportionales Verhältnis zwischen dem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des Fetozids und dem Schwangerschaftsalter bei Geburt (Evans et al 1994).

Die Fruchtwasseruntersuchung bei Zwillingen ist eine effektive Methode, um verlässliche Karyotypen beider Feten zu liefern, das Eingriffs-bedingte Risiko beträgt etwa 2%. Wird eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt ist das Eingriffs-bedingte Risiko etwa 1%, aber bei etwa 1% der Fälle kann es zu einer Fehldiagnose kommen, entweder durch eine Doppelpunktion derselben Plazenta, oder durch Verunreinigung. Der wesentliche Vorteil der Chorionzottenbiopsie besteht darin, dass sehr früh sufficient Ergebnisse geliefert werden, die einen weniger gefährlichen Fetozid erlauben.

Screening durch mütterliches Alter

Bei dizygoten Schwangerschaften ist das mütterliche altersentsprechende Risiko für Chromosomenanomalien für jeden Zwilling gleich hoch wie bei Einlingsschwangerschaften und daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens einer der Feten von einer Chromosomenanomalie betroffen ist, doppelt so hoch wie bei einer Einlingsschwangerschaft. Da die Rate dizygoter

Zwillinge mit dem mütterlichen Alter steigt, ist der Anteil an Zwillingsschwangerschaften mit Chromosomenanomalien höher als bei Einlingsschwangerschaften.

Bei monozygoten Zwillingen ist das Risiko für eine Chromosomenanomalie gleich wie bei Einlingsschwangerschaften und in den allermeisten Fällen sind beide Feten betroffen.

Das relative Verhältnis spontan konzipierter dizygoter zu monozygoten Zwillingen in einer kaukasischen Population ist etwa zwei zu eins und daher ist die Prävalenz von Chromosomenanomalien, welche mindestens einen Fetus der Zwillingsschwangerschaft betreffen, erwartungsgemäß etwa 1.6fach höher als bei Einlingsschwangerschaften.

Bei der Beratung der Eltern ist es möglich, in Abhängigkeit von der Chorionizität spezifischere Schätzungen darüber abzugeben, ob einer und/oder beide Feten betroffen sind. Daher können die Eltern in monochorialen Zwillingsschwangerschaften dahingehend beraten werden, dass beide Feten betroffen wären und dass dieses Risiko mit demjenigen von Einlingsschwangerschaften vergleichbar ist. Wenn die Schwangerschaft dichorial ist, dann kann den Eltern mitgeteilt werden, dass das Risiko für Diskordanz einer Chromosomenanomalie etwa doppelt so hoch wie in Einlingsschwangerschaften ist, während das Risiko, dass beide betroffen sind, durch das Quadrat des Wahrscheinlichkeitsquotienten einer Einlingsschwangerschaft gewonnen werden kann. Beispielsweise ist das Trisomie 21 Risiko bei einer 40jährigen Frau etwa 1 zu 100 basierend auf dem mütterlichen Alter. Bei einer dizygoten Zwillingsschwangerschaft ist das Risiko, dass einer der Feten betroffen ist, 1 zu 50 (1 zu 100 plus 1 zu 100), während das Risiko, dass beide Feten betroffen sind, 1 zu 10.000 ist (1 zu 100 mal 1 zu 100). Dies ist in Wahrheit eine starke Vereinfachung, da im Gegensatz zu monochorialen Schwangerschaften, die immer monozygot sind, nur etwa 90% der dichorialen Schwangerschaften auch dizygot sind.

Screening durch Zweittrimester Serumbiochemie

Bei Einlingsschwangerschaften kann Screening für die Trisomie 21 durch eine Kombination aus mütterlichem Alter und Zweittrimester Serumbiochemie etwa 50–70% der Trisomie 21 Fälle für eine 5% falsch-positiv Rate erkennen (Cuckle 1998).

Bei Zwillingschwangerschaften betragen die Medianwerte für die mütterlichen Serummarker AFP, hCG, freies β -hCG und Inhibin-A etwa das Doppelte im Vergleich zu denen von Einlingsschwangerschaften. Wenn dies in die mathematischen Modelle zur Risikoberechnung einbezogen wird, kann Serumscreening etwa 45% der betroffenen Feten für eine 5% falsch positiv Rate erzielen (Cuckle 1998).

Selbst wenn prospektive Studien zeigen sollten, dass Serumscreening bei Zwillingen effektiv sein sollte, müssen die folgenden Probleme angesprochen werden: (a) Die Detektionsrate für eine akzeptabel niedrig falsch-positiv Rate, insbesondere da invasive Eingriffe in Mehrlingsschwangerschaften technisch anspruchsvoller sind, (b) bei einem 'Screening-positiven' Ergebnis gibt es keine Hinweiszeichen, welche darauf hindeuten, welcher Fetus betroffen ist, (c) wenn die Schwangerschaft diskordant für eine Chromosomenstörung ist, ist das weitere Management durch selektiven Fetozyd im zweiten Trimenon risikoreicher als im ersten Trimenon.

Screening durch die fetale Nackentransparenzdicke

Bei dichorialen Zwillingschwangerschaften ist die Detektionsrate (75–80%) und falsch positiv Rate (5% pro Fetus und 10% pro Schwangerschaft) des fetalen NT Screening für Trisomie 21 dem in Einlingsschwangerschaften vergleichbar (Sebire et al 1996a, 1996b). Die Patienten-spezifischen Risiken für Trisomie 21 werden für jeden Fetus basierend auf dem mütterlichen Alter und

der fetalen NT berechnet. So kann ein effektiveres Screening und eine effektivere Diagnostik von schweren Chromosomenanomalien im ersten Trimenon erreicht werden, was die Möglichkeit eines früheren und daher weniger risikoreichen Fetozides für diejenigen Eltern ermöglicht, die sich für diesen Weg entscheiden.

Ein wichtiger Vorteil des Screenings durch die fetale NT bei dichorialen Zwillingen besteht darin, dass in den Fällen mit Diskordanz für Chromosomenstörungen das Vorkommen sonographisch erkennbarer Marker dabei hilft, den abnormalen Zwilling korrekt zu identifizieren, sollten sich die Eltern für einen selektiven Fetozid entscheiden.

Bei monochorialen Schwangerschaften ist die falsch positiv Rate des NT Screenings (8% pro Fetus oder 14% pro Schwangerschaft) höher als bei Einlingen, da eine erhöhte NT eine frühe Manifestation des TTTS darstellt. Das Trisomie 21 Risiko wird basierend auf dem mütterlichen Alter und der fetalen NT für jeden Fetus berechnet. Das durchschnittliche Risiko zwischen beiden Feten kann dann als das Risiko für die gesamte Schwangerschaft betrachtet werden.

Screening durch die fetale NT und mütterliche Serumbiochemie

Bei normalen Zwillingsschwangerschaften betragen die Medianwerte für die mütterlichen Serummarker freies β -hCG und PAPP-A nach Anpassung an das mütterliche Gewicht etwa 2.0 MoM. Bei Trisomie 21 Schwangerschaften ist der mediane Spiegel des freien β -hCG signifikant höher und PAPP-A niedriger als bei normalen Zwillingen. Für eine falsch positiv Rate von 10% (verglichen mit 5% bei Einlingen) kann Screening durch die Kombination der fetalen NT und mütterlichen Serumbiochemie etwa 85–90% der Trisomie 21 Schwangerschaften identifizieren (Spencer and Nicolaides 2003). Die Chorionizität ist nicht mit signifikanten Unterschieden der mütterlichen

Serumspiegel von freiem β -hCG und PAPP-A im ersten Trimenon vergesellschaftet.

Management von Zwillingschwangerschaften mit Chromosomenanomalien

Wenn beide Feten chromosomal abnormal sind entscheiden sich die Eltern meist für einen Schwangerschaftsabbruch. Bei für Chromosomenanomalien diskordanten Schwangerschaften bestehen die Optionen im Wesentlichen aus einem selektiven Fetozid oder aus abwartendem Verhalten. In solchen Fällen richtet sich die Entscheidung im Wesentlichen nach dem relativen Risiko eines Fetozids eine Fehlgeburt auszulösen und damit den Tod des normalen Babys zu verursachen, verglichen mit der potentiellen Last, sich um ein behindertes Kind zu kümmern (Sebire et al 1997c).

Ein selektiver Fetozid nach 16 Wochen ist mit einem dreifachen Risikoanstieg einer Fehlgeburt, verglichen mit einer Reduktion vor 16 Wochen, assoziiert und es besteht ein indirekt proportionales Verhältnis zwischen dem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des Fetozids und demjenigen bei Geburt (Evans et al 1994). Es ist möglich, dass das in Resorption befindliche tote fetoplazentare Gewebe einen intrauterinen entzündlichen Prozeß triggert, der der Menge an totem Gewebe und damit dem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt des Fetozids proportional ist. Solch ein entzündlicher Prozeß kann die Ausschüttung von Zytokinen und Prostaglandinen bedeuten, für die eine Erhöhung der uterinen Kontraktilität mit und anschließender Fehlgeburt/Frühgeburt charakteristisch sind.

Bei für Trisomie 21 diskordanten Schwangerschaften wird meist eine Entscheidung für einen selektiven Fetozid getroffen, da bei abwartendem Vorgehen die Mehrzahl der betroffenen Babys überleben würden. Bei häufiger letalen Störungen wie der Trisomie 18 werden etwa 85% der betroffenen Feten in utero

versterben und die lebend Geborenen sterben meist während des ersten Lebensjahres. Diesbezüglich stellt ein abwartendes Verhalten das bevorzugte Management dar, was zumindest die Eingriffs-bedingten Komplikationen des selektiven Fetozids vermeidet. Eine alternative Ansichtweise betrachtet die Menge des toten fetoplazentaren Gewebes (und damit das Risiko einer anschließenden Fehlgeburt oder Frühgeburt), das nach einem Fetozid von 12 Wochen geringer ist, als nach einem spontanen intrauterinen Fruchttod des Trisomie 18 Feten zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft.

Trisomie 21 Screening in monochorialen Zwillingen

- In monozygoten Zwillingen ist das Risiko für Chromosomenanomalien das gleiche wie bei Einlingsschwangerschaften.
- In monochorialen Schwangerschaften ist die falsch positiv Rate des NT Screenings (8% pro Fetus oder 14% pro Schwangerschaft) höher als bei dichorialen Zwillingen, da die erhöhte NT eine frühe Manifestation des TTTS ist.
- Das Trisomie 21 Risiko wird für jeden Fetus basierend auf dem mütterlichen Alter, der fetalen NT und mütterlichen Serumbiochemie berechnet. Dann wird das durchschnittliche Risiko zwischen beiden Feten als das für die gesamte Schwangerschaft geltende Risiko angenommen.

Trisomie 21 Screening in dichorialen Zwillingen

- Screening durch eine Kombination von mütterlichem Alter, fetaler NT und mütterlicher Serumbiochemie identifiziert etwa 85–90% der Trisomie 21 Feten für eine falsch positiv Rate von 10% (verglichen mit 5% bei Einlingen).
- Für Schwangerschaften, die für eine Chromosomenstörung diskordant sind, bestehen die wesentlichen Managementoptionen entweder in selektivem Fetozid oder zuwartendem Verhalten.
- Ein selektiver Fetozid nach 16 Wochen ist mit einem dreifachen Anstieg des Spontanabortrisikos verglichen mit einer Reduktion vor 16 Wochen vergesellschaftet.

LITERATURSTELLEN

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476–80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983; 7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:224–7.