

**Serumuntersuchung (PAPP-A und β -HCG) im ersten Trimenon -
Einflussgrößen sowie Wertigkeit im
Screening auf Aneuploidien und intrauterine Wachstumsrestriktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Reinhard Hecken
aus Neuwied/Rhein**

2007

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.11.2007

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für Agnes und Ole

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	7
3. Problemstellung	12
4. Material und Methoden	13
4.1. Erhebung der Daten, Ein- und Ausschlusskriterien	13
4.2. Pränatale Diagnostik	14
4.3. Statistische Methoden	22
5. Ergebnisse:	23
5.1. Indikation zur gezielten Ersttrimester-Diagnostik (ETD) und Charakteristik des Studienkollektivs	23
5.2. Chromosomenanomalien und Sensitivität verschiedener Screeningalgorithmen	27
5.3. Einfluss der Konzeptionsart und Anzahl der transferierten Embryonen auf die Serumparameter β-HCG und PAPP-A	34
5.4. PAPP-A als Marker für Wachstumsretardierung	37
6. Diskussion	42
7. Zusammenfassung	62
8. Abbildungsverzeichnis	64
9. Anhang	66
10. Literaturverzeichnis	70
11. Danksagung	78
12. Lebenslauf	79

1. Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniozentese
AFP	α -Fetoprotein
AGA	appropriate for gestational age
ART	assisted reproduction treatment
β -HCG	Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BPD	Biparietaler Durchmesser
CVS	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DR	Detektionsrate
ETD	Ersttrimester-Diagnostik
Eurocat	European Surveillance of Congenital Anomalies
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FITTS	First Trimester Serum-Screening
FMF	Fetal Medicine Foundation
FPR	falsch-positive Rate
ICSI	intracytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor- (IGF) -bindende Proteine
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung (intrauterin growth restriction)
IVF	In-vitro-Fertilisation
LHR	Likelihood-ratio
MoM	Multiples of Median
NPW	negativer prädiktiver Wert
NT	Nackentransparenz
OH/OI	ovarielle Hyperstimulation/ ovarielle Induktionsbehandlung
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasmaprotein A
PPW	positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver-operating characteristic
SGA	small for gestational age
SSL	Scheitelsteißlänge
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organization

2. Einleitung

Die Trisomie 21 tritt heute in Deutschland mit einer Inzidenz von 1:600 Geburten auf (Statistisches Bundesamt, 2002-2004). Somit ist sie die häufigste Chromosomenstörung unter den Lebendgeburten. Das Risiko für das Auftreten autosomaler Trisomien steigt mit zunehmendem Alter der Mutter an. Das Risiko einer 30-jährigen für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 liegt zum Geburtszeitpunkt beispielsweise bei 1:1000, das einer 35-jährigen bei 1:380. Bei einer 40-jährigen hat es sich auf 1:100 erhöht (Snijders et al., 1994).

Etwa 50-60% aller Fälle von Trisomie 21 treten bei Frauen ≥ 35 Jahren auf. Insgesamt hat in den vergangenen Jahrzehnten der Anteil der über 35-jährigen Schwangeren stark zugenommen; in Deutschland stieg er auf ca. 22-24% (Statistisches Bundesamt, 2002-2004).

Ein höheres Risiko für das Auftreten von Aneuploidien tragen Frauen mit einer durch assistierte Reproduktionsmethoden, z.B. intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), herbeigeführten Schwangerschaft. Zusätzlich sind die Frauen im Durchschnitt älter als Schwangere mit Spontankonzeption.

Mit zunehmendem Gestationsalter fällt das Risiko der Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom ab, da es in circa 20-30% der Fälle im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Spontanabort kommt. Somit ist die Inzidenz im ersten Trimenon höher als im zweiten Trimenon und bei Geburt. In einer Studie aus dem Jahr 2001 stellten Spencer et al. eine spontane Reduktionsrate bei Feten mit Trisomie 21 von 31% im ersten Trimenon und 29% im zweiten Trimenon fest.

Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien schreiben vor, dass bei jeder schwangeren Frau eine Beratung hinsichtlich einer pränatalen Diagnostik erfolgen soll. Dies geschieht anhand des mütterlichen Alters und der Erhebung der familiären Risikofaktoren für genetisch bedingte

Erkrankungen. Gemäß den Mutterschaftsrichtlinien sind drei Ultraschalluntersuchungen mit Erhebung biometrischer Daten sowie deren Dokumentation im Mutterpass vorgesehen. Das erste Ultraschallscreening erfolgt in der 9. - 12. Woche, das zweite Screening in der 19. - 22. Woche und die dritte Untersuchung in der 29. - 32. Woche.

Bei Auffälligkeiten oder erhöhtem Risiko wird die Patientin über die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik aufgeklärt. Nach den Mutterschaftsrichtlinien sind in Deutschland alle Frauen ab 35 Jahren auf das Angebot zu invasiver Pränataldiagnostik hinzuweisen. Diese kann vom betreuenden Gynäkologen selbst oder aber durch Überweisung an ein Zentrum für Pränataldiagnostik erfolgen.

Die pränatale Diagnostik dient der Erkennung und Behandlung sowie dem Ausschluss von Erkrankungen des Feten bereits vor der Geburt und ist somit wichtiger Bestandteil der Vorsorge in der Schwangerschaft. Man unterscheidet bei den diagnostischen Methoden zwischen nicht-invasiven und invasiven Maßnahmen. Zu den nicht-invasiven Methoden zählen die gezielte Ultraschalldiagnostik sowie die Messung von biochemischen Markern aus dem mütterlichen Blut. Sie dienen als Screeninguntersuchung einer Einschätzung des individuellen Risikos auf eine Fehlentwicklung des Feten.

Dem gegenüber stehen als Verfahren der invasiven Pränataldiagnostik die Chorionzottenbiopsie, die Amniozentese sowie die Fetalblutanalyse zur Gewinnung und Untersuchung fetaler Zellen. Die invasiv-diagnostischen Verfahren sollten aufgrund des Abortrisikos von circa 0,5 bis 1% möglichst zurückhaltend eingesetzt werden.

In den frühen 80er Jahren fand man erste Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der Höhe des fetalen Proteins AFP (α -Fetoprotein) und dem Auftreten der Trisomie 21 und entwickelte daraus den sogenannten Triple-Test, bei dem die Proteine AFP, β -HCG (humanes

Choriongonadotropin) und freies Estriol aus dem maternalen Serum in Relation zum mütterlichen Alter und der aktuellen Schwangerschaftswoche gestellt werden, um so ein Risiko für das Auftreten von Aneuploidien und Neuralrohrdefekten errechnen zu können. Die Bestimmung der Serumhormone erfolgte in der 14.-15. Schwangerschaftswoche. Diese Methode gilt nicht als unumstritten, da man vielfach falsch-positive Ergebnisse erhält. Eine exakte Berechnung des Schwangerschaftsalters ist zwingend notwendig, da schon eine Abweichung von nur drei Tagen mit einer signifikant höheren falsch-positiven Rate assoziiert sein kann.

Anfang der 90er Jahre fand man im Rahmen einer gezielten Diagnostik im ersten Trimenon, dass Feten mit Aneuploidien häufig eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich aufweisen. Daraus entwickelte sich eine Screeninguntersuchung mit genauer Vermessung der Nackentransparenz nach standardisierten Bedingungen. Damit ließ sich, wie Snijders et al. (1998) feststellten, das Risiko bezüglich einer fetalen Aneuploidie in einem Gestationsalter von 11 bis 14 Wochen erheblich genauer abschätzen, als auf der Basis des mütterlichen Alters allein. Eine Risikoberechnung im ersten Drittel der Schwangerschaft durchführen zu können, bedeutete, dass sich gegebenenfalls der Diagnosezeitpunkt fetaler Aneuploidien um mehrere Wochen vorverlegen ließ.

Gegen Ende der 90er Jahre wurden erstmals Studien veröffentlicht, die das Konzept des Ersttrimester-Screenings mit integriertem Serumscreening vertraten. Die Risikoberechnung erfolgte aus einer Kombination des mütterlichen Alters, der Messung der Nackentransparenz und der maternalen Serumhormone β -HCG und PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A). Dieser Ansatz liefert in verschiedenen Screeningpopulationen unterschiedliche Ergebnisse. Es gibt sowohl Studien, die eine Verbesserung der Risikoberechnung zeigen als auch solche, die keinen Unterschied zur alleinigen Bestimmung mit Hilfe der Nackentransparenz feststellen konnten.

In den vergangenen Jahren wurden Studien publiziert, die zeigen, dass die Art der Konzeption Einfluss auf verschiedene Serummarker haben kann. Die Analyse der Serumhormone (freies β -HCG und PAPP-A) erbrachte bei assistierten Reproduktionsmethoden Veränderungen im Vergleich zu den spontanen Konzeptionen (Liao et al., 2001, Niemimaa et al., 2001, Wojdemann et al., 2001, Orlandi et al., 2002, Maymon und Shulman 2002, Ghisoni et al., 2003). Die Serumspiegel von β -HCG beispielsweise waren zum Teil erhöht, die von PAPP-A teils erniedrigt. Diese Veränderungen können gegebenenfalls zu einer höheren falsch-positiven Rate führen. Die Messung der Nackentransparenz scheint dagegen durch die Methode der Konzeption nicht beeinflusst zu werden.

Die pränatale Diagnostik hat die Aufgabe, neben chromosomalen Aberrationen und Fehlbildungen auch andere Abweichungen von der normalen Entwicklung des Feten, wie beispielsweise Wachstumsauffälligkeiten, zu erkennen.

Man unterscheidet bei diesen zwischen den sogenannten SGA-Feten (small for gestational age) und der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR). Bei der IUGR handelt es sich um eine intrauterine Mangelentwicklung mit Abflachung der Wachstumskurve bei häufig normalen Kopfmaßen, aber in Relation dazu einem zu kleinen Abdominalumfang. Die Diagnose wird anhand der Ultraschallbiometrie und des Wachstumsverlaufes gestellt. Ursachen können eine Plazentainsuffizienz, kongenitale Fehlbildungen des Feten oder Aneuploidien sein. Im Gegensatz hierzu besteht bei der SGA keine Diskrepanz zwischen Kopf- und Abdomenzirkumferenz. Der Fetus ist konstitutionell klein, schöpft jedoch sein Wachstumspotential aus. Der Schwangerschaftsverlauf und das Outcome unterscheiden sich nicht von dem normal großer Neugeborener. Hingegen ist das Risiko für Komplikationen im weiteren Verlauf einer Schwangerschaft mit IUGR erhöht. Daher ist eine engmaschige Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs sehr wichtig.

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend diskutiert, ob Veränderungen verschiedener mütterlicher Serumhormone im ersten Trimenon zur Identifizierung von diesbezüglichen Risikogruppen herangezogen werden können.

3. Problemstellung

Aufgrund der gegenwärtigen Altersstruktur der Schwangeren in Deutschland ist bei einem Aneuploidiescreening auf der Basis des mütterlichen Alters allein ein sehr hoher Anteil screen-positiver und damit falsch-positiver Fälle zu erwarten. Dies führt in der Folge zu einer erhöhten Rate an invasiver Pränataldiagnostik mit einem eingriffsassoziierten Abortrisiko. Moderne Konzepte der Risikoabschätzung umfassen ein gezieltes Ersttrimester-Screening, welches die Messung der Nackentransparenz und der maternalen Serumhormone beinhaltet.

Ziele der vorliegenden Arbeit:

- Es erfolgt der Vergleich der Risikoberechnung anhand des mütterlichen Alters mit der Abschätzung des Risikos aus dem Alter und der Nackentransparenz sowie der Berechnung aus Alter, Nackentransparenz und Serummarkern. Besondere Beachtung findet die Frage, ob die Detektionsraten unter Integration des Serumscreenings in das Ersttrimester-Screening an einem DEGUM III-Zentrum erhöht werden können.
- Die Höhe des PAPP-A-Wertes unterliegt verschiedenen externen Einflüssen. Anhand der Untersuchungsdaten des vorliegenden Patientenkollektivs sollen der Einfluss der Konzeptionsmethode auf die Level der Serummarker, sowie der Nackentransparenz untersucht werden.
- Es werden Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsrestriktion und Schwangerschaften mit normalem Ausgang hinsichtlich der Level des PAPP-A im ersten Trimenon verglichen, um zu beurteilen, ob PAPP-A ein geeigneter Parameter zur Definition einer Risikogruppe bezüglich der Entwicklung einer IUGR im zweiten und dritten Trimenon ist.

4. Material und Methoden

4.1. Erhebung der Daten, Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit Einlingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption und nach assistierter Reproduktionsbehandlung. Ausgewertet wurden die Ergebnisse einer detaillierten sonographischen Diagnostik und die geburtshilflichen Daten der Patientinnen, die ein Ersttrimester-Screening mit Messung der Nackentransparenz und der Serumhormone PAPP-A und β -HCG erhalten hatten. Dieses Screening besteht aus der gezielten sonographischen Untersuchung des Feten zwischen der 11. und 14. SSW. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, deren Werte im Hormonlabor der Universitäts-Frauenklinik Bonn im Zeitraum von Januar 1999 bis Juni 2003 gemessen wurden.

Ermittelt wurden insgesamt 888 Schwangerschaften, von denen 21 wegen fehlendem Schwangerschaftsoutcome beziehungsweise unvollständigen Datensätzen ausgeschlossen werden mussten, so dass 867 Fälle in die Auswertung eingingen.

Die Erfassung des Schwangerschaftsoutcomes erfolgte über spezielle Fragebögen, die an die betreuenden Fachärzte, die Entbindungskliniken oder die Kinderärzte ausgegeben wurden. Zum Teil wurde das Outcome durch an die Patientinnen gerichtete Fragebögen oder telefonische Befragung erhoben. Insbesondere wurden postpartal diagnostizierte Anomalien und eine neonatologische Intensivbetreuung erfragt. Die Rücklaufquote für das untersuchte Kollektiv betrug 97,6%. (Fragebogen siehe Seite 67).

Die Daten der sonographischen Untersuchung, der Serumhormonmessung und der geburtshilflichen Anamnese wurden in der PIA Fetal Database der Firma Viewpoint prospektiv erfasst. Die Eingabe der Daten erfolgte online im Anschluss an die Sonographie.

4.2. Pränatale Diagnostik

Ultraschall

Die Ultraschalluntersuchungen fanden zwischen der 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswoche in der Pränataldiagnostischen Ambulanz der Universität Bonn statt. Sie wurden ausschließlich von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe II und III (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) durchgeführt.

Es wurde mit modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten mit 5-7 MHz Abdominal- und 4-8 MHz Vaginalsonden gearbeitet; bei ausreichenden Sichtbedingungen erfolgte die Untersuchung in der Regel transabdominal.

Ultraschalluntersuchung im 1. Trimenon (11.-14. SSW)

Die Ultraschalluntersuchung im ersten Trimenon umfasste:

- die biometrische Erfassung von:
Scheitel-Steiß-Länge (SSL), Biparietalem Durchmesser (BPD), Femurlänge und Nackentransparenz (NT);
- die Beurteilung der Sonoanatomie:
Schädel, Wirbelsäule, Magen, Hände, Abdomen, Blase, Füße, Chorion frondosum, Fruchtwasser, Nabelschnur;
- die frühe fetale Echokardiographie:
Beurteilung von Vierkammerblick und Abgang der großen Gefäße sowie Messung der Herzfrequenz;

Nackentransparenzmessung

Die Nackentransparenz ist definiert als eine physiologische Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich des Fetus. Sonographisch stellt sie sich als echoleerer Raum zwischen Haut und

bindegewebigen Anteilen der Halswirbelsäule dar. Sie wird in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche erhoben.

Zur Bestimmung der Nackentransparenz wird die maximale Dicke der subkutan gelegenen echofreien Flüssigkeitsansammlung zwischen der Haut und dem direkt über der Wirbelsäule liegenden Gewebe im Sagittalschnitt entsprechend der Leitlinien der Fetal Medicine Foundation (FMF) gemessen (Snijders et al., 1998, siehe Abb. 1):

- Scheitelsteißlänge 45-84 mm
- exakt sagittale Schnitfführung
- Messung innen-innen
- Feten in der maximalen Vergrößerung darstellen

Feten mit einer verdickten Nackentransparenz weisen ein erhöhtes Risiko bezüglich Aneuploidien, Fehlbildungen oder syndromalen Entartungen auf.

Die pathophysiologischen Grundlagen der Entstehung einer erhöhten Nackentransparenz sind noch unklar. Zurzeit werden temporäre kardiale Funktionsstörungen, Störungen im Abfluss des lymphatischen oder venösen Systems oder eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix diskutiert.



Abb. 1a



Abb. 1b

Abb. 1: Nackentransparenz in der 13. SSW:
a: Fetus mit normaler NT, b: Fetus mit erhöhter NT von 5,1 mm

Risikokalkulation bezüglich des individuellen Aneuploidierisikos nach Nackentransparenzmessung in der 11.-14. SSW

Die Risikokalkulation für das Vorliegen einer fetalen Aneuploidie erfolgte mittels des computergestützten Kalkulationsprogramms der Fetal Medicine Foundation, das in die Fetal Database der Firma Viewpoint integriert ist (siehe Abb. 2).

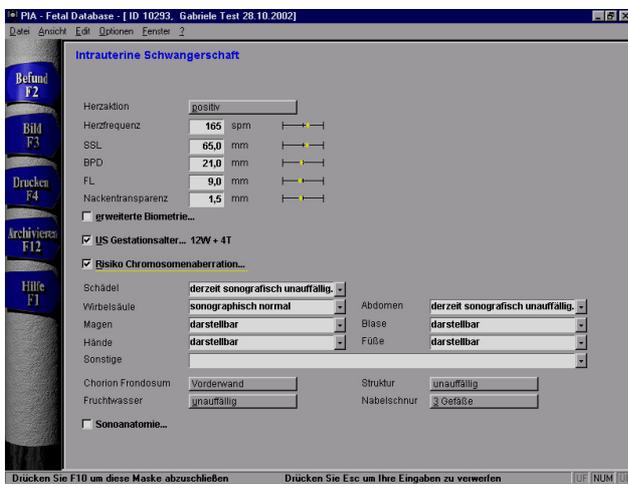


Abb. 2a

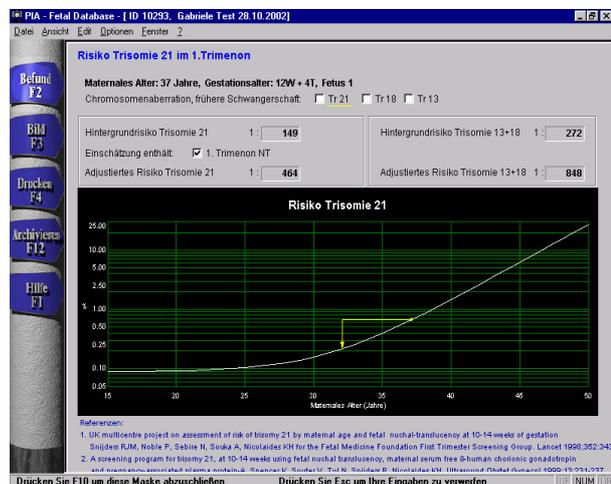


Abb. 2b

Abb. 2: Benutzeroberfläche der PIA Fetal Database

Abb. 2a: Eingabemaske für die Daten der fetalen Biometrie

Abb. 2b: graphische Darstellung einer Risikokalkulation aus Alter und Nackentransparenz

Eine Nackentransparenzerhöhung wird nicht anhand eines Absolutwertes (Cut-off) festgestellt. Das Maß der Nackentransparenz wird in Relation zur Scheitel-Steiß-Länge und somit zum Gestationsalter gesetzt. Eine erhöhte Nackentransparenz liegt vor, wenn die gemessenen Werte über der 95. Perzentile liegen. Zum Beispiel ist eine Nackentransparenz ab 2,2 mm bei einer SSL von 45 mm erhöht, bei einer SSL von 84 mm gilt eine Nackentransparenz ab 2,8 mm als erhöht (Snijders et al., 1998, siehe Abb. 3). Nach Nicolaides et al. (2005) liegt die

Nackentransparenz bei den Trisomien 21, 13 und 18 um circa 2,5 mm über dem normalen Median der entsprechenden Scheitel-Steiß-Länge.

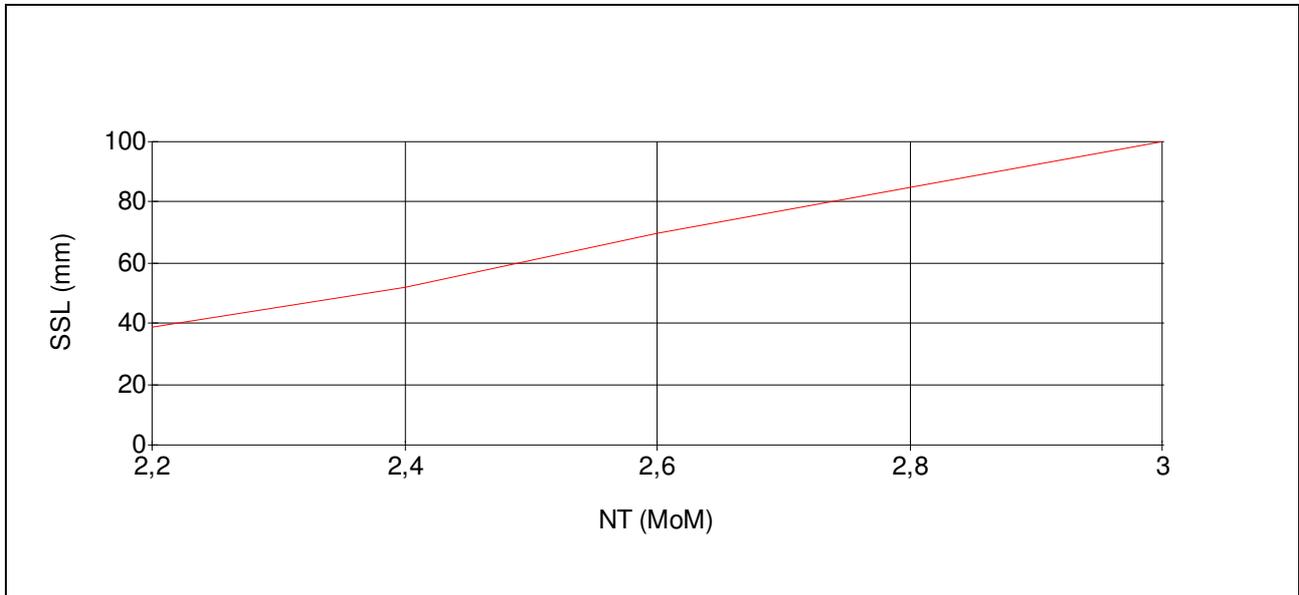


Abb. 3: 95. Perzentile der fetalen NT in Abhängigkeit von der SSL

Eine erweiterte Risikoberechnung des Ersttrimester-Screenings besteht aus einer Korrelation des Altersrisikos, der sonographisch gemessenen Nackentransparenz und der Serumhormonwerte als Multiples of Median (MoM). Diese Berechnung wird im Folgenden als adjustiertes Risiko bezeichnet.

In der vorliegenden Studie erfolgte eine sequentielle Kalkulation des individuellen Risikos für das Vorliegen einer Trisomie 21. Zunächst wurde das altersabhängige Hintergrundrisiko erfasst. In einem zweiten Schritt wurde die gemessene Nackentransparenz in die Risikoberechnung einbezogen. Die Blutentnahme für die Bestimmung der Serumhormone erfolgte am Tag der Ultraschalluntersuchung. Die Ergebnisse der Biochemie wurden innerhalb von drei Tagen analysiert. Ein Risiko von 1:300 oder mehr wurde als screen-positiv gewertet.

Das altersabhängige Hintergrundrisiko für eine Aneuploidie verändert sich abhängig von der gemessenen Nackentransparenz. Im Folgenden wird eine Beispielkalkulation für eine 35-jährige Schwangere anhand verschiedener Nackentransparenzwerte demonstriert:

Das Hintergrundrisiko einer 35-jährigen Schwangeren in der 13+0 SSW mit einer SSL des Feten von 70 mm liegt bei 1:220. Wird eine Nackentransparenz von 1 mm gemessen, verringert sich das Risiko auf 1:1800.

Der kritische Wert der Nackentransparenz, also der Wert, bei dem sich das Risiko nicht mehr verringert, liegt hier bei 2,5 mm. Bei einer Nackentransparenz von 3 mm würde das Risiko auf 1:60 ansteigen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikokalkulation für Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter und Nackentransparenz in der 13+0 SSW bei einer SSL von 70 mm

Alter in Jahren	35	37	39	41
Hintergrundrisiko	1/300	1/130	1/77	1/44
Risiko bei NT=1 mm	1/1800	1/1100	1/633	1/350
Risiko bei NT=2 mm	1/800	1/500	1/285	1/160
Risiko bei NT=3 mm	1/60	1/37	1/21	1/21

Serumhormone

Die Serumhormone freies β -HCG und PAPP-A wurden mit einem Kryptor-Analyzer (Brahms Diagnostik, Berlin) gemessen und unter Berücksichtigung des Gestationsalters in MoM's (Multiples of Median) umgewandelt. Die MoM's erlauben eine vom Labor independente, einheitliche Beurteilung der Werte, sowie eine Vergleichbarkeit unabhängig des Gestationsalters.

Freies β -HCG

Das HCG (humanes Choriongonadotropin) ist ein durch den Trophoblasten produziertes Hormon, welches aus den Untereinheiten α und β besteht. Es wird zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum benötigt, um die Steroidhormonsynthese so lange zu unterstützen, bis diese von der fetoplazentaren Einheit selbst übernommen werden kann. Der für die pränatale Diagnostik bestimmte Parameter ist die freie β -Untereinheit des Proteins im Serum der Mutter. Bei Vorliegen einer Trisomie 21 ist der Level des β -HCG im Durchschnitt erhöht.

PAPP-A

PAPP-A (pregnancy-associated plasmaprotein A) spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des fetalen Wachstums. Es ist eine Protease für Insulin-like-growth-factor- (IGF) -bindende Proteine und wird wie das HCG im Trophoblasten gebildet. Es reguliert die IGF-Aktivität, indem es die Bindungsproteine IGFBP-4 und -5 hemmt. So erhöht sich der Spiegel an freiem IGF-I und IGF-II, die beide eine Schlüsselrolle im fetalen Wachstumsprozess spielen.

Die Höhe des PAPP-A-Spiegels wird durch eine Reihe exogener und endogener Faktoren beeinflusst. So werden sie zum Beispiel durch Nikotinkonsum reduziert. PAPP-A ist vermindert bei erhöhtem maternalen Gewicht, bei höherer Anzahl vorhergegangener Graviditäten und bei Mehrlingsschwangerschaften. Auch bei einer Aneuploidie sind die durchschnittlichen PAPP-A-Level reduziert.

Studien zur IGF-Aktivierung durch PAPP-A wurden unter anderem von Sun et al. (2002), Giudice et al. (2002), Lawrence et al. (1999) und Laursen et al. (2001) publiziert.

Invasive Pränataldiagnostik

Eine invasive Diagnostik (CVS) wurde bei auffälligem Testergebnis (Risiko $\geq 1:300$) oder teilweise auch auf Wunsch der Patientinnen durchgeführt. Einige Patientinnen entschieden sich im frühen zweiten Trimenon für eine Amniozentese.

Chorionzottenbiopsie (CVS)

Technik:	Ultraschallkontrollierte, transabdominale Punktion des Chorion frondosum zur Gewinnung von Chorionzotten, 10.-13. SSW
Indikation:	Karyotypisierung, Diagnostik monogen erblicher Erkrankungen, Infektionsdiagnostik, Diagnostik familiärer Stoffwechseldefekte
Zeitdauer:	Karyotypisierung 2 Wochen, Direktpräparation 2-3 Tage
Komplikationen:	Abort in ca. 0,5-1% der Fälle

Amniozentese

Technik:	Ultraschallkontrollierte, transabdominale Punktion der Amnionhöhle zur Gewinnung von ca. 12-15 ml Fruchtwasser, 15.-18. SSW
Indikation:	Karyotypisierung, Infektionsdiagnostik, Diagnostik familiärer Stoffwechseldefekte
Zeitdauer:	Karyotypisierung 10-14 Tage, mittels FISH liegt ein vorläufiges Ergebnis nach drei Tagen vor
Komplikationen:	Vorübergehender Fruchtwasserabgang Abort in ca. 0,5 % der Fälle

Konzeptionsmethoden

Die vier Konzeptionmethoden des vorliegenden Patientenkollektivs sind

- ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion),
- IVF (In-vitro-Fertilisation) und
- OH (ovarielle Hyperstimulation),

sowie als Kontrollgruppe die

- spontanen Konzeptionen.

Bei der ovariellen Hyperstimulation wird eine spontane Konzeption durch Induktion der Ovulation über eine hormonelle Stimulation ermöglicht. Für die IVF sowie die ICSI erfolgt ebenfalls eine medikamentöse Stimulation mittels Hormongaben, um die Ovulation herbeizuführen und daraufhin durch Follikelpunktion die reifen Eizellen zu gewinnen. Eine IVF erfolgt anschließend über das Zusammenbringen von Eizelle und Spermien in vitro. Ein Spermium dringt selbständig in die Eizelle ein. Bei der ICSI wird eine Spermienzelle in die Eizelle injiziert. Bei beiden Methoden wird anschließend der Embryo in den Uterus transferiert.

IUGR

Die Definition einer Schwangerschaft als IUGR-Schwangerschaft erfolgte präpartal anhand biometrisch oder dopplersonographisch auffälliger Befunde beziehungsweise postpartal bei einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Gewichtspersentile (Perzentilenkurven nach Voigt und Schneider, BRD, 1992).

4.3. Statistische Methoden

Alle in der Fetal Database gespeicherten Parameter wurden tabellarisch erfasst. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 13.0 für Windows (Version 13.0.1; SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

Die Betrachtung der Merkmale erfolgte in uni- und multivariater Darstellung. Als häufigstes Lagemaß wurde der Median verwendet, da er Abweichungen weniger bewertet als der Mittelwert. Die Vergleiche wurden mit Hilfe des Sidak-Testes durchgeführt.

Die Gegenüberstellung der Konzeptionsgruppen erfolgte mit dem nonparametrischen Mann-Whitney U-Test. Unterschiede der Serummarker und der fetalen Nackentransparenz hinsichtlich der Anzahl transferierter Embryonen wurden durch den Kruskal-Wallis-Test erfasst.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs kategorial skalierten Messgrößen wurde die Kontingenztafelanalyse angewandt. Der Chi-Quadrat-Test kam zur Überprüfung der Unabhängigkeit zum Einsatz.

Für statistische Tests wird ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant angenommen.

5. Ergebnisse

5.1. Indikation zur gezielten Ersttrimester-Diagnostik (ETD) und Charakteristik des Studienkollektivs

Das Patientengut stellt sich aus den Patientinnen zusammen, die von den niedergelassenen Fachärzten in die Pränatalambulanz der Universitätsfrauenklinik Bonn überwiesen wurden. Meist geschah dies aufgrund von maternalen Risiken sowie nach Komplikationen bei vorhergehenden Schwangerschaften. Ein Teil der Patientinnen wurde nach erfolgter assistierter Reproduktionsbehandlung in der Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Bonn zur weiteren Diagnostik in die Pränatalambulanz überwiesen.

Die Auswertung der Indikation für eine Überweisung in die Pränatalambulanz ist insofern wichtig, da das untersuchte Kollektiv keine Normalpopulation repräsentiert. Die Patientinnen waren durch die Vorstellung bei niedergelassenen Gynäkologen und die Überweisung mit bestimmten Fragestellungen schon vorselektiert.

Die Indikationen zeigten folgende Verteilung (siehe Abb. 4):

867 Fälle wurden in dieser Studie erfasst. Bei einigen Patientinnen lagen mehrere Gründe für die Durchführung des Ersttrimester-Screenings vor, daher waren Mehrfachnennungen möglich. Die größte Gruppe ist aufgrund einer maternalen Indikation in der Pränatalambulanz vorstellig geworden. Die maternale Indikation umfasst vor allem das Altersrisiko, also die Patientinnen ≥ 34 Jahren, welche mit 376 Fällen 43,4% des Kollektivs ausmachten. In die Gruppe der maternalen Indikation gehören auch die Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktionsbehandlung unterzogen haben. Dies waren 321 Fälle (37%). Bei 227 Patientinnen

(26,2%) war der Wunsch nach einer gezielten Ersttrimesterdiagnostik der Grund für die Überweisung.

Die anamnestische Indikation umfasst Fälle, in denen die Patientinnen Komplikationen in einer vorhergegangenen Schwangerschaft hatten, beziehungsweise in denen es in der Familie Fälle von Aneuploidien oder Fehlbildungen gegeben hat. Dies machte einen Anteil von 11,9% (103 Fälle) aus.

Lediglich 19 Patientinnen (2,2%) erhielten die Überweisung von ihrem betreuenden Gynäkologen aufgrund pathologischer Befunde wie erhöhter Nackentransparenz oder auffälliger Serumbiochemie zur weiteren Beurteilung und Betreuung in der Pränatalambulanz.

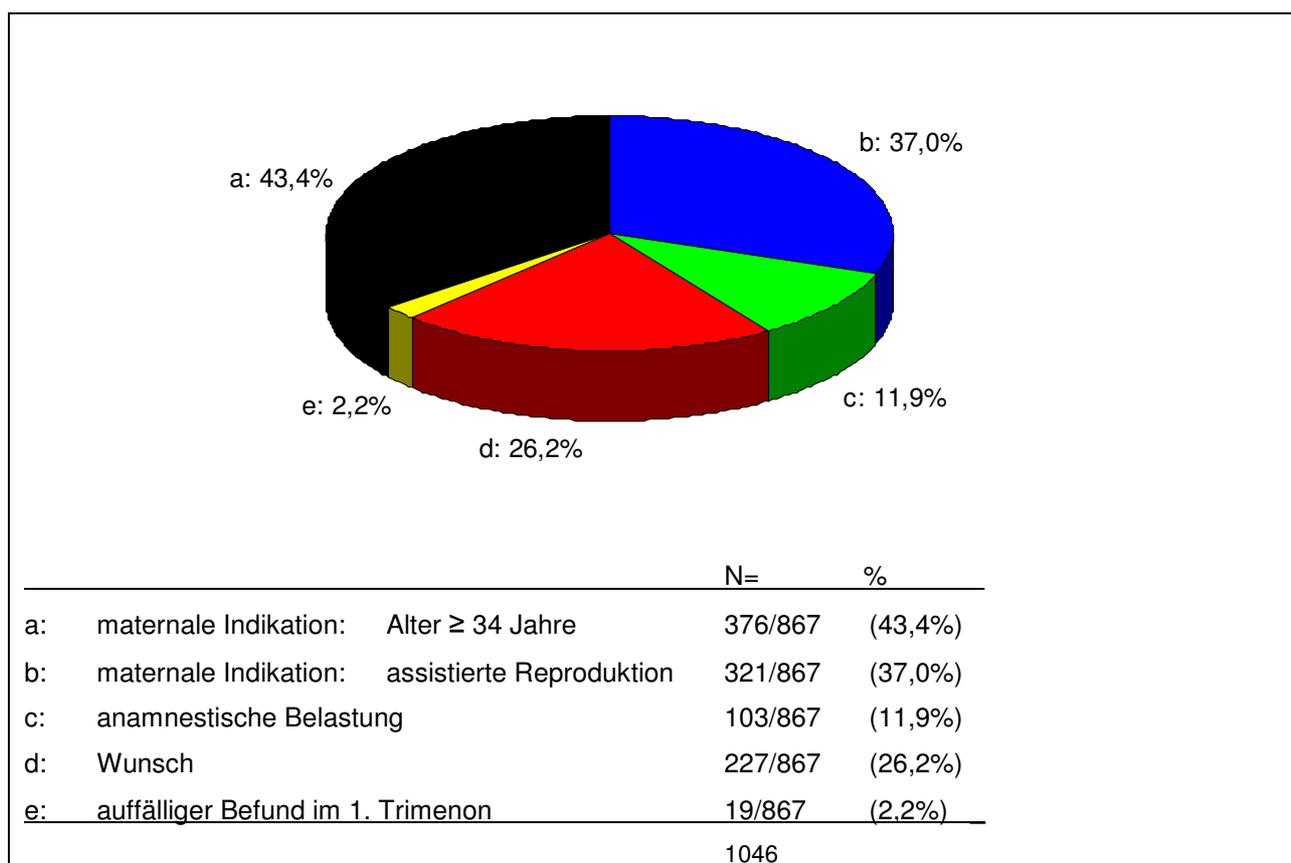


Abb. 4: Indikation für die Diagnostik in der Pränatalambulanz der Universität Bonn, Mehrfachnennungen

Es war festzustellen, dass der Anteil Schwangerer ≥ 34 Jahren im Vergleich zum Bundesdurchschnitt mit einem Anteil von 43,4% im untersuchten Kollektiv auf das Doppelte erhöht war, dass es sich also um ein Hochrisikokollektiv handelte.

Tabelle 2: Charakterisierung des untersuchten Kollektivs mit geburtshilflichen Daten

N=	ICSI 174	IVF 82	OH 64	spontan 533
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	39+3	39+2	39+4	39+5
Geburtsgewicht (g)	3330	3350	3320	3390
Alter der Mutter (Jahre)	34	34	33	34
Frühgeburten N= (%)	20 (11,5)	10 (12,2)	7 (10,9)	56 (10,5)
Nullipara N= (%)	138 (79,3)	59 (71,9)	50 (78,1)	251(47,1)
IUGR N= (%)	21 (12,1)	10 (12,2)	6 (9,4)	39 (7,3)

Alter der Mutter, Gestationsalter und Geburtsgewicht als Median angegeben

Zur Charakterisierung des untersuchten Kollektivs wurden mehrere geburtshilfliche Parameter hinsichtlich ihrer Verteilung in den einzelnen Konzeptionsgruppen ausgewertet. Für das Geburtsgewicht und das Gestationsalter bei Geburt konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Dies gilt auch für das maternale Alter. Für diese Auswertungen zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz. Auch die Frühgeburtenrate wurde nicht durch die Konzeptionsmethode beeinflusst. Sie ist bei spontaner Konzeption ebenso hoch wie bei assistierten Reproduktionsmethoden.

Hingegen wies die Anzahl der Nullipara einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen auf. Sie lag bei spontaner Konzeption deutlich niedriger.

Auch die Anzahl der Schwangerschaften mit einer Wachstumsretardierung war in der Gruppe der Schwangerschaften nach spontaner niedriger als nach assistierter Konzeption.

In Abbildung 5 wird die Verteilung der gemessenen PAPP-A-Werte in unserem Kollektiv abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge gezeigt.

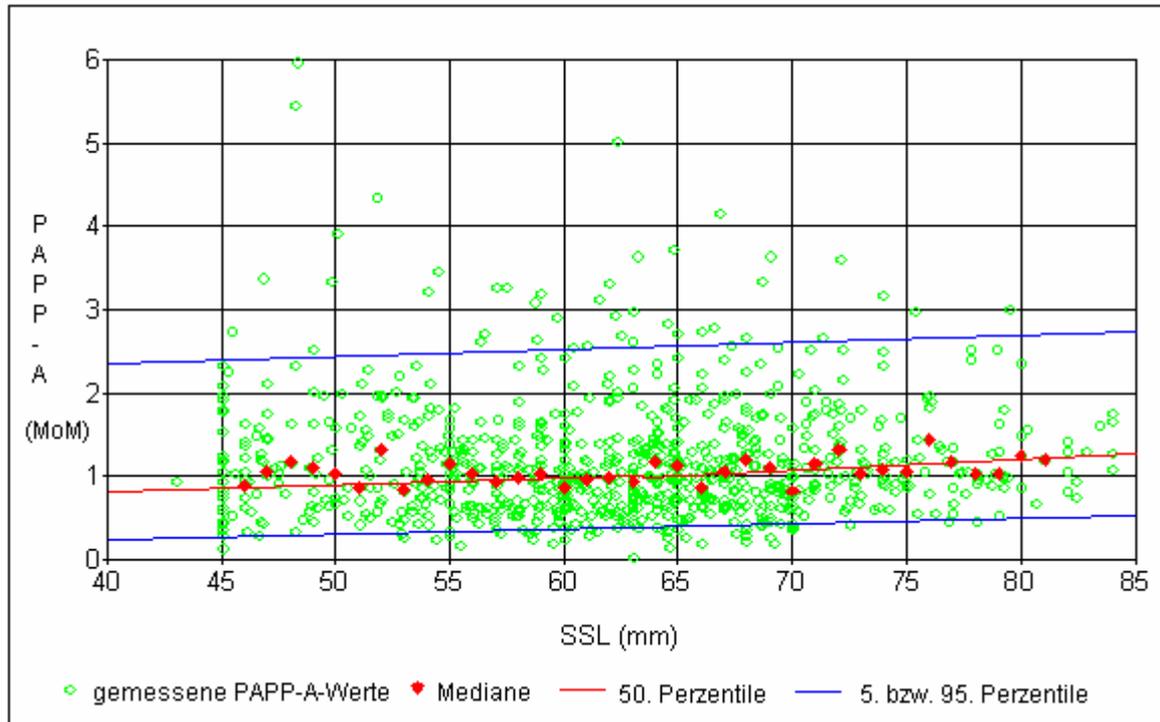


Abb. 5: Verteilung der PAPP-A-MoM abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge

5.2. Chromosomenanomalien und Sensitivität verschiedener Screeningalgorithmen

Unter den ausgewerteten 867 Fällen befanden sich 14 Schwangerschaften mit numerischen Chromosomenstörungen, die übrigen 853 Kinder wiesen keine Aneuploidie auf. Die Verteilung der einzelnen Aneuploidien in Abhängigkeit von der Konzeptionsart ist in Tabelle 3 dargestellt.

Insgesamt wurde bei 1,6% der Schwangerschaften eine Chromosomenaberration festgestellt. Die größte Zahl entfiel auf die spontan konzipierten Schwangerschaften, hier machten sie 2,2% (12/545) der Fälle aus. Hingegen gab es mit 0,6% deutlich weniger Fälle bei den artefiziellen Konzeptionsarten (2/322). Diese Verteilung ist in der Zuweisung der Patientinnen begründet.

Tabelle 3: Aneuploidien in Abhängigkeit von der Konzeptionsart

Konzeptionsart	Trisomie 21 (N=5)	Trisomie 13 (N=2)	Trisomie 18 (N=4)	45, X0 (N=2)	Triploidie (N=1)
Spontan	5	2	2	2	1
OH	0	0	1	0	0
IVF	0	0	0	0	0
ICSI	0	0	1	0	0

Dreizehn der Fälle von Chromosomenstörungen konnten im Rahmen des Ersttrimester-Screenings erkannt und durch eine Chorionzottenbiopsie nachgewiesen werden. Eine Schwangerschaft mit einer Trisomie 21 (maternales Altersrisiko 1:70) wurde bei unauffälliger Nackentransparenz und unauffälligen Serumhormonen nicht durch das Ersttrimester-Screening erfasst. Sie wurde erst in der 18. SSW bei der, auf Wunsch der Patientin, durchgeführten Amniozentese diagnostiziert. Auch bei der im Rahmen dieser Untersuchung erfolgten sonographischen Kontrolle fanden sich keine Auffälligkeiten (siehe Abb. 10, Seite 69).

In der vorliegenden Studie haben sich 28 Frauen (3,2%) zu einer Chorionzottenbiopsie entschlossen, bei denen 13 der 14 im Patientenkollektiv aufgetretenen Aneuploidien entdeckt wurden. Eine Trisomie 21 konnte durch eine Amniozentese erkannt werden. Zu dieser diagnostischen Maßnahme entschlossen sich insgesamt 144 Patientinnen (16,6%).

20 der Chorionzottenbiopsien (71,4%) wurden nach einem auffälligen Ersttrimester-Screening (Risiko > 1:300) durchgeführt. Bei den Amniozentesen waren es 26 (18%).

Bei allen 14 in dieser Studie erfassten Chromosomenstörungen kam es zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft.

Im Rahmen der Pränataldiagnostik wurde also bei 19,8% der Patientinnen eine invasive Diagnostik durchgeführt. Dies ist, verglichen mit einer Normalpopulation, in der durchschnittlich 7,2% der Schwangeren eine Amniozentese durchführen ließen (Gesundheitsmonitor Bayern für das Jahr 2004; 2/2006), eine deutlich erhöhte Zahl invasiver Diagnostik. Sie ist Ausdruck des höheren Risikos für Chromosomenanomalien, das durch die Struktur unseres Kollektivs bedingt ist.

In der Gruppe der Frauen über 35 Jahren sind in der gleichen Studie bei einem Drittel der Patientinnen Amniozentesen durchgeführt worden. Für das in unserer Studie untersuchte Kollektiv hingegen ergab die Auswertung der über 35-jährigen Patientinnen, die eine Amniozentese erhielten, eine Rate von nur 24,4%. Dies ist dem effektiven Ersttrimester-Screening zuzuschreiben, das so zu einer Reduktion der Zahl der Amniozentesen bei über 35 Jahre alten Schwangeren geführt hat. Die durchgeführten Amniozentesen erfolgten mit 24,3% allein auf Wunsch der Patientinnen, nur bei 18% aufgrund eines auffälligen Ersttrimester-Screenings, da in diesen Fällen oft bereits eine CVS durchgeführt wurde. Die Chorionzottenbiopsien fanden alle infolge auffälliger Screeninguntersuchungen statt. In 71,4% folgte die CVS einem positiven Ersttrimester-Screening, in den übrigen Fällen aufgrund erhöhter

Einzelparameter der Messung von Nackentransparenz beziehungsweise Serumbiochemie, oder des maternalen Alters.

Die hier beschriebene Reduktion der Zahl invasiver Untersuchungen ist eine wünschenswerte Entwicklung, da nach der Überwindung der Hindernisse der künstlichen Konzeption die invasive Pränataldiagnostik von der Mehrheit der Patientinnen abgelehnt wird (Beekhuis et al., 1994, Meschede et al., 1998, Schover et al., 1998, Geipel et al., 1999). Für Populationen mit niedrigem Risiko konnten Schuchter et al. (2002) eine Reduktion invasiv-diagnostischer Verfahren aufgrund einer Verbesserung der Pränataldiagnostik durch das Ersttrimester-Screening feststellen.

Zu einem auffälligen Testergebnis führten 8,1% der invasiv-diagnostischen Untersuchungen. In einer Studie der Medizinischen Hochschule Hannover von Staboulidou et al. (2006) wurde bei einem ähnlichen Kollektiv mit einer Rate von 11% invasiv-diagnostischer Maßnahmen ebenfalls in jedem zwölften Fall eine Aneuploidie nachgewiesen.

Die Sensitivität des Ersttrimester-Screenings für alle Aneuploidien im untersuchten Kollektiv betrug 86% (12 von 14 Fällen). Für die Trisomie 21 lag sie bei 80% (4 von 5 Fällen).

Im Folgenden wurde ein Vergleich der einzelnen Methoden zur Risikoberechnung durchgeführt, um die effektivste Screening-Strategie im vorliegenden Patientenkollektiv beurteilen zu können. Es erfolgte die Beurteilung der Detektionsraten auf der Grundlage des alleinigen Altersrisikos sowie auf der Basis einer Korrelation dieses Hintergrundrisikos jeweils mit der Nackentransparenz beziehungsweise mit den biochemischen Parametern. Beim adjustierten Risiko wurden alle drei Parameter (Hintergrundrisiko, Nackentransparenz und Biochemie) integriert (siehe dazu Tabelle 4).

Tabelle 4: Detektionsraten bei Benutzung verschiedener Screeningalgorithmen, Cut-off jeweils 1:300

Screeningstrategie	Trisomie 21 (N=5)	Trisomie 13 (N=2)	Trisomie 18 (N=4)	45, X0 (N=2)	Triploidie (N=1)	gesamt
Alter	2 (40%)	2 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	8/14 (57%)
Alter + Serum	1 (20%)	2 (100%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	6/14 (43%)
Alter + NT	4 (80%)	2 (100%)	3 (75%)	2 (100%)	1 (100%)	12/14 (86%)
Alter + NT+ Serum	4 (80%)	2 (100%)	3 (75%)	2 (100%)	1 (100%)	12/14 (86%)

Der Altersrisikoberechnung als Screeningalgorithmus wären sechs von 14 Aneuploidien (43,4%) entgangen, allerdings wurde für die autosomalen Trisomien eine Detektionsrate von 72,7% erreicht. Die Risikoberechnung aus Altersrisiko und Serumhormonen zeigte im vorliegenden Kollektiv keine Verbesserung, sondern eher eine Verschlechterung der Detektionsrate.

Der Kalkulation des adjustierten Risikos sind zwei von 14 Aneuploidien entgangen, dies entspricht einer falsch-negativen Rate von 14,3%. Mit ebenfalls zwei nicht erkannten Fällen (14,3%) erreichten Altersrisiko und Nackentransparenz ein dem adjustierten Risiko gleichwertiges Ergebnis. Die Serumhormone waren im untersuchten Kollektiv weniger sensitiv als die Nackentransparenz.

Unter den durch das adjustierte Risiko nicht entdeckten Chromosomenstörungen befanden sich der oben schon erwähnte Fall einer Trisomie 21 sowie ein Fall mit Trisomie 18. Bei diesem war zwar die Nackentransparenz erhöht, allerdings lag das Resultat der adjustierten Risikokalkulation aufgrund der unauffälligen Serumbiochemie unter 1:300. Bei einem anderen Fall mit Trisomie 18 war die Nackentransparenz unauffällig. Hier wurden auffällige Parameter des Serumscreenings bestimmt, so dass der Fall über ein erhöhtes adjustiertes Risiko erfasst wurde.

Die Beurteilung der Testgütekriterien der verschiedenen Screeningalgorithmen zeigte bei Berücksichtigung aller Aneuploidien folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 5): Die Risikoberechnung nach dem adjustierten Modus erzielte die besten Resultate. Sie erreichte eine Sensitivität von 85,7%, bei einer Spezifität von 92,8%. Der positive prädiktive Wert war mit 16,4 am höchsten und die falsch-positive Rate mit 7,2% am niedrigsten. Die Likelihood-ratio war mit einem Wert von 12 sehr gut.

Vergleichbar mit den Ergebnissen für die adjustierte Risikoberechnung sind die der Berechnung mit Altersrisiko und Nackentransparenz. Hier erreichten die Sensitivität mit 85,7% gleiche und die Spezifität mit 91,7% nur geringfügig schlechtere Werte. Der positive prädiktive Wert lag mit 14,6 ebenfalls nahe an dem des adjustierten Risikos. Falsch positiv waren 8,2% der untersuchten Fälle, die Likelihood-ratio erreichte einen Wert von 10,44.

Wesentlich schlechter schnitten wie erwartet das Altersrisiko, überraschenderweise aber auch die Berechnung aus Altersrisiko kombiniert mit den Serumhormonen, ab. Die Sensitivität erreichte bei der Risikokalkulation mittels Serumbiochemie nur 42,9%, die Spezifität für diese Kalkulation war mit 81,4% noch gut, die des Altersrisikos betrug jedoch nur 56,6%. Der positive prädiktive Wert (2,1/3,6) und die Likelihood-ratio (1,3/2,99) sprechen bei beiden Verfahren gegen die Eignung als einzige Screeningparameter.

Aufgrund des altersunabhängigen Auftretens von Turner-Syndrom und Triploidie zeigte sich bei Betrachtung der Trisomien ohne diese Fälle eine um 15,1% höhere Sensitivität des Altersrisikos. Spezifität, falsch-positive Rate und positiver prädiktiver Wert waren nahezu gleich. Die Likelihood-ratio lag mit 1,68 ebenfalls über dem Wert für alle Aneuploidien.

Auch für die Berechnung des Risikos mittels der Serumbiochemie zeigte sich für die altersabhängigen Chromosomenstörungen verglichen mit allen Aneuploidien eine etwas bessere Sensitivität und Likelihood-ratio bei vergleichbaren Werten für Spezifität, falsch-positiven Rate und positivem prädiktivem Wert.

Unter Heranziehen der Nackentransparenz zur Berechnung des Risikos in Form einer Korrelation mit dem Altersrisiko beziehungsweise dem adjustierten Risiko, sank die Sensitivität im Vergleich der Gruppe aller Aneuploidien mit der Gruppe der Trisomien ab, ebenso wurde die Likelihood-ratio schlechter. Auch hier veränderten sich Spezifität, falsch-positive Rate und positiver prädiktiver Wert kaum.

Bei der Betrachtung lediglich der Fälle von Trisomie 21 zeigte sich für die Berechnungsmethoden, die die Nackentransparenz (Alter und NT bzw. adjustiertes Risiko) einbeziehen, sowohl ein Rückgang der Sensitivität (je 80%) sowie der Likelihood-ratio (8,84/9,99) und ein leichter Anstieg der falsch-positiven Rate auf 9,1% beziehungsweise 8%

Tabelle 5: Testgütekriterien verschiedener Screening-Strategien im Vergleich

Risiko- Kalkulation	Aneuploidien	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	positive Likelihood-ratio
Altersrisiko	gesamt	57,1	56,6	2,1	43,4	1,3
	alle Trisomien	72,2	56,8	2,1	43,2	1,7
	Trisomie 21	40	56,6	5,3	43,3	0,9
Alter + Serum	gesamt	42,9	81,4	3,6	18,6	2,9
	alle Trisomien	54,5	81,4	3,6	18,6	2,9
	Trisomie 21	20	81,0	0,6	19	1,1
Alter + NT	gesamt	85,7	91,7	14,6	8,2	10,4
	alle Trisomien	81,8	91,5	11,0	8,5	9,6
	Trisomie 21	80	91,0	4,9	9,1	8,8
Alter + NT + Serum	gesamt	85,7	92,8	16,4	7,2	12,0
	alle Trisomien	81,8	92,5	12,3	7,5	10,9
	Trisomie 21	80	91,9	5,5	8	10,0
gesamt:	alle Aneuploidien des untersuchten Kollektivs (Trisomie 13, 18 und 21 sowie Triploidie und Turner-Syndrom), N=14;					
alle Trisomien:	alle Fälle von Schwangerschaften mit Trisomie 13, 18 und 21, N=11;					
Trisomie 21:	N=5					

im Vergleich zu der Berechnung mit allen Aneuploidien. Die Veränderung der Sensitivität ließ sich auch bei der Serumbiochemie nachweisen. Sie fiel von 42,9% für alle Aneuploidien auf 20% für die Fälle mit Down-Syndrom.

In allen drei verglichenen Gruppen hat sich das alleinige Altersrisiko als ungeeignete Screeningmethode erwiesen. Die Biochemie erzielte für die Gruppen aller Aneuploidien und aller Trisomien eine Verbesserung der Risikoberechnung verglichen mit dem Altersrisiko.

Eine deutliche Verbesserung der Testgütekriterien aller drei Gruppen wurde durch die Risikoberechnung aus Altersrisiko und Nackentransparenz sowie das adjustierte Risiko erreicht. Das Serumscreening führte in einem Fall einer Trisomie 18 zur Verbesserung der Entdeckungsrate. Die meisten anderen Fälle wurden über das Screening aus Alter und Nackentransparenz entdeckt.

5.3. Einfluss der Konzeptionsart und Anzahl der transferierten Embryonen auf die Serumparameter β -HCG und PAPP-A

Ausgewertet wurden 853 Fälle. Die Fälle mit Chromosomenanomalien wurden ausgeschlossen. Das Kollektiv setzt sich aus 174 ICSI-Schwangerschaften, 82 IVF und 64 Schwangerschaften nach ovarieller Hyperstimulation (OH) zusammen. Als Kontrollkollektiv wurden 533 spontan konzipierte Schwangerschaften aus dem gleichen Untersuchungszeitraum analysiert (siehe Abb. 6).

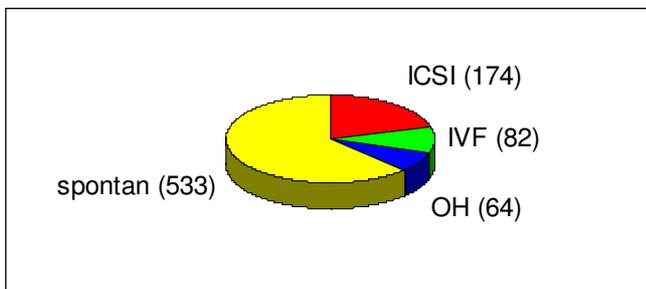


Abb.6: Verteilung der Konzeptionsmethoden im vorliegenden Kollektiv

Das mediane maternale Alter zeigte keine Unterschiede zwischen assistierter und spontaner Konzeption. Der Prozentsatz von Nullipara war in den Schwangerschaften mit assistierter Reproduktionsbehandlung signifikant höher als in solchen mit spontaner Konzeption (77,2% vs. 47,1%). Es konnten keine Unterschiede in der Nackentransparenzmessung zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet werden (Tabelle 6). Das freie β -HCG war bei IVF- und ICSI-Schwangerschaften im Vergleich mit spontan konzipierten Schwangerschaften signifikant erhöht (1.09 MoM und 1.11 MoM vs. 0.90 MoM, $p < 0.005$). Bei den PAPP-A-Werten konnte eine signifikante Erniedrigung bei ICSI und IVF im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden (0.86 MoM und 0.94 MoM vs. 1.1 MoM, $p < 0.005$). Hier wurden keine Unterschiede zwischen IVF und ICSI sowie im Vergleich von OH mit spontaner Konzeption gefunden (Tabelle 6). Die

signifikanten Unterschiede der PAPP-A- und β -HCG-Werte verblieben auch bei der separaten Analyse von Nulli- beziehungsweise Multipara bestehen. Die falsch-positive Rate für das Down-Syndrom-Screening betrug 12,2% (10/82), 3,5% (6/174), 4,8% (3/63) und 7,7% (41/532) für IVF, ICSI, OH beziehungsweise spontane Konzeption. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 6: Vergleich der Parameter des Ersttrimester-Screenings von Schwangerschaften nach ICSI, IVF und ovarieller Induktionsbehandlung gegenüber der spontanen Konzeption, Angaben als Median, (Standardabweichung)

	Konzeptionsart			
	IVF N=82	ICSI N=174	OH N=63	Spontan N=532
Maternales Alter (Jahre)	34.0 (4.2)	34.0 (3.5)	33.0 (4.4)	34.0 (4.4)
Nullipara (%)	71.1%	79.9%	77.8%	47.2% ^a
Nackentransparenz	1.16 (0.24)	1.16 (0.23)	1.12 (0.30)	1.16 (0.30)
Freies β -HCG (MoM)	1.09 (0.74) ^b	1.11 (0.70) ^c	0.99 (0.48)	0.90 (0.67)
PAPP-A (MoM)	0.86 (0.69) ^b	0.94 (0.53) ^c	0.97 (0.68)	1.10 (0.61)

^a $p < 0.002$ für spontane Konzeption gegenüber assistierter Reproduktion

^b $p < 0.005$ für IVF versus spontaner Konzeption und

^c $p \leq 0.002$ für ICSI versus spontaner Konzeption basierend auf dem Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 7 zeigt die maternalen Serummarker von IVF- und ICSI-Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Anzahl der transferierten Embryonen. Es besteht weder für die Gruppe der IVF noch für die der ICSI eine Korrelation zwischen der Anzahl der Embryonen und den beobachteten Werten von freiem β -HCG und PAPP-A.

Tabelle 7: Korrelation von freiem β -HCG und PAPP-A mit der Zahl der bei ICSI- und IVF – Schwangerschaften transferierten Embryonen

	Zahl der transferierten Embryonen	freies β -HCG (MoM)	PAPP-A (MoM)
IVF			
N=25	1	1.27 (0.72)	0.83 (0.78)
N=47	2	1.06 (0.73)	0.89 (0.68)
N=10	3	1.08 (0.92)	0.64 (0.32)
ICSI			
N=30	1	1.34 (0.75)	0.96 (0.74)
N=117	2	1.08 (0.70)	0.94 (0.46)
N=27	3	1.21 (0.72)	0.84 (0.63)
IVF + ICSI			
N=55	1	1.31 (0.72)	0.95 (0.74)
N=164	2	1.08 (0.72)	0.91 (0.53)
N=37	3	1.15 (0.69)	0.74 (0.56)

Die Werte sind, basierend auf dem Kruskal-Wallis-Test, statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

5.4. PAPP-A als Marker für Wachstumsretardierung

Es wurden die Daten von 853 Fällen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden 14 Fälle mit Chromosomenaberrationen. Im untersuchten Kollektiv wurden 76 Kinder mit einer IUGR geboren (8,9%). 777 Feten waren AGA-Feten (appropriate for gestational age).

Ein Vergleich der medianen PAPP-A-MoM's ergab, dass ein signifikanter Unterschied in der Höhe der PAPP-A-Werte zwischen den IUGR-Schwangerschaften und der Gruppe der AGA-Feten vorlag. Die Werte lagen bei den IUGR bei 0,79 MoM, für AGA-Schwangerschaften wurde ein medianer PAPP-A-MoM von 1,05 ermittelt ($p=0,01$), (siehe Tabelle 8).

Unter Betrachtung des Kollektivs anhand der vier Gruppen der unterschiedlichen Konzeptionsmethoden stellt sich der Sachverhalt anders dar. Die spontanen Konzeptionen zeigten, wie das Gesamtkollektiv, bei IUGR-Schwangerschaften signifikant niedrigere PAPP-A-MoM's (0,78 MoM vs. 1,12 MoM, $p=0,009$), ebenso die Gruppe der OH (0,62 MoM vs. 0,98 MoM, $p=0,01$). Bei den artefiziellen Konzeptionsmethoden ICSI (0,94 MoM vs. 0,93 MoM) und IVF (0,65 MoM vs. 0,87 MoM) ließ sich dieser Unterschied zwischen IUGR- und AGA-

Tabelle 8: Gegenüberstellung der medianen PAPP-A-MoM für IUGR- und AGA-Feten der jeweiligen Konzeptionsgruppe

	ICSI (N=174)		IVF (N=82)		OH (N=64)		spontan(N=533)		gesamt (N=853)	
	IUGR	AGA	IUGR	AGA	IUGR	AGA	IUGR	AGA	IUGR	AGA
N=	21	153	10	72	6	58	39	494	76	777
PAPP-A (MoM, Median)	0,94	0,93 ^c	0,65	0,87 ^d	0,62 ^a	0,98 ^a	0,78 ^b	1,12 ^{b,c,d}	0,79	1,05

IUGR: intrauterine growth restriction, AGA: appropriate for gestational age

^a $p = 0,01$ für IUGR gegenüber AGA bei ovariell induzierten Schwangerschaften

^b $p = 0,009$ für IUGR gegenüber AGA bei spontan konzipierten Schwangerschaften

^c $p = 0,036$ für ICSI gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften mit normalem Outcome

^d $p = 0,015$ für IVF gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften mit normalem Outcome

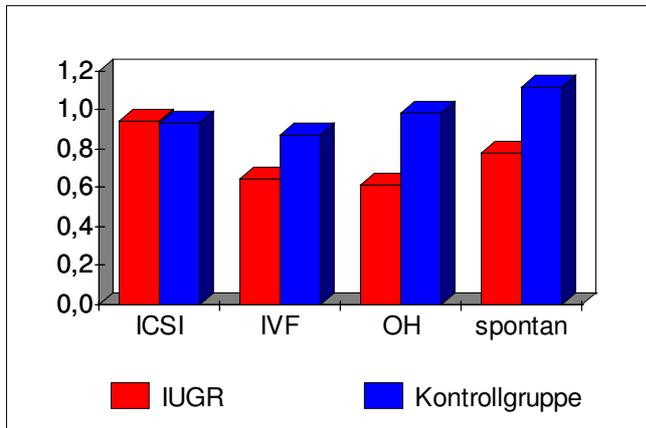


Abb.7: Vergleich der medianen PAPP-A-MoM von IUGR-Schwangerschaften mit dem Kontrollkollektiv

Schwangerschaften jedoch nicht auf signifikantem Niveau (ICSI: $p=0,34$; IVF: $p=0,18$) nachweisen.

Für die AGA-Schwangerschaften wurde ermittelt, dass ICSI (0,93 MoM) und IVF (0,87 MoM) signifikant niedrigere Werte für PAPP-A aufweisen als die Schwangerschaften nach spontaner Konzeption (1,12 MoM, $p=0,036$ für ICSI, $p=0,015$ für IVF). Die Analyse der Gruppe der OH-Schwangerschaften ließ hier keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Alle artefiziellen Reproduktionsmethoden zusammen hatten signifikant niedrigere PAPP-A-Level als die Gruppe der spontan konzipierten Schwangerschaften (0,94 MoM vs. 1,12 MoM, $p=0,016$). Auch die Schwangerschaften mit AGA-Feten zeigten hier einen signifikanten Unterschied (0,92 MoM vs. 1,1 MoM, $p=0,05$). Die Gruppe der IUGR-Feten (0,86 MoM vs. 0,78 MoM) dagegen wies keine Unterschiede in der Höhe der PAPP-A-Werte auf ($p=0,18$). In der Gruppe der IUGR-Schwangerschaften unterschieden sich die PAPP-A-Werte aller Konzeptionsarten (ICSI 0,93 MoM, IVF 0,65 MoM, OH 0,62 MoM, spontan 0,78 MoM) nicht signifikant voneinander.

Betrachtete man das PAPP-A als alleinigen Marker zur Vorhersage einer IUGR und wählte willkürlich einen Cut-off von 0,5 MoM, wären 87 Schwangerschaften (10,1%) positiv getestet worden. Bei 16 dieser positiven Fälle hätte sich der Verdacht im Verlauf der Schwangerschaft

beziehungsweise postpartal als IUGR bestätigt. Dies ergab für diesen Test eine Sensitivität von 21,3%, die Spezifität lag bei 90,9% bei einer falsch-positiven Rate von 9,1%.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse des Versuchs, die Güte des Tests zu verbessern, indem das Cut-off für PAPP-A verschoben wurde. Bei der Erhöhung des Cut-offs könnte eine Verbesserung der Sensitivität erreicht werden. Darunter würden jedoch die Spezifität und der positive prädiktive Wert zurückgehen und die falsch-positive Rate ansteigen. Das Verschieben des Cut-offs hin zu niedrigeren PAPP-A-Werten führte wie erwartet zu einer Reduktion der Sensitivität. Die Darstellung einer Receiver-operating characteristic zur Bestimmung des optimalen Cut-off ist in Abbildung 8 erfolgt. Hier wurden Sensitivität und falsch-positive Rate verschiedener PAPP-A-Werte gegeneinander aufgetragen.

Das optimale Cut-off für PAPP-A lag in unseren Untersuchungen bei einem Level von 0,4, mit einer hohen Spezifität (95,7%), niedriger falsch-positiven Rate (4,3%) und einer Likelihood-ratio von 4,1. Da jedoch die Sensitivität mit 17,5% sehr niedrig war, kann PAPP-A nicht als einzelner Parameter zur Vorhersage einer IUGR verwendet werden.

Tabelle 9: Testgütekriterien des PAPP-A bei unterschiedlichem Cut-off zur Vorhersage einer IUGR im Gesamtkollektiv

	PAPP-A MoM							
	< 0,2	< 0,3	< 0,4	< 0,5	< 0,6	< 0,7	< 0,8	< 0,9
Sensitivität (%)	2,5	7,5	17,5	21,3	26,3	43,8	50,0	58,8
Spezifität (%)	99,5	98,2	95,7	90,9	83,7	76,1	69,7	62,7
PPW (%)	33,3	30,0	29,8	19,5	14,4	16,0	14,7	14,1
FPR (%)	0,5	1,8	4,3	9,1	16,3	23,9	30,3	37,3
LHR	4,8	4,1	4,1	2,3	1,6	1,8	1,7	1,6

Diese Auswertung wurde mit den Daten aller Frühgeburten < 35 SSW wiederholt. Sie führte jedoch nicht zu einer Veränderung des oben beschriebenen Ergebnisses und wurde daher verworfen.

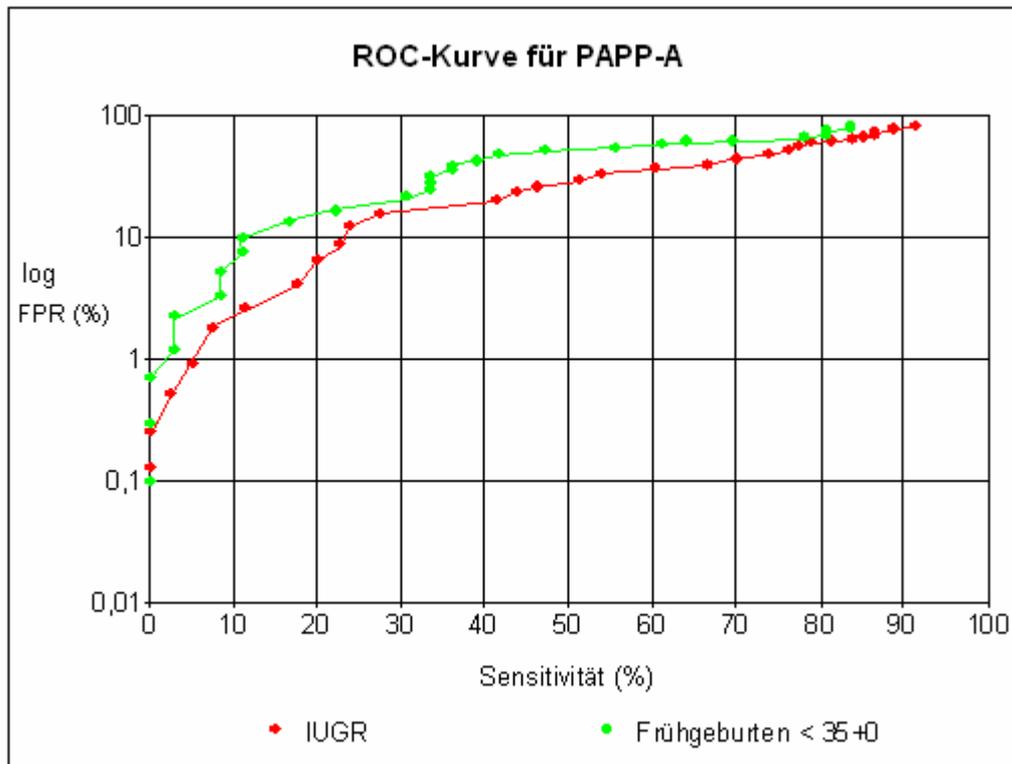


Abb. 8:ROC (Receiver-operating characteristic)- Kurve: Auftragung der Sensitivität gegenüber der FPR für bei IUGR-Schwangerschaften und Frühgeburten zur Darstellung des optimalen Cut-off- Wertes von PAPP-A

Zur Charakterisierung des untersuchten Patientenguts wurden mehrere Parameter herangezogen, die ihrerseits die Level von PAPP-A beeinflussen können. Zu diesen zählen das Alter der Mutter, Nulliparität sowie Nikotinkonsum während der Schwangerschaft. Es wurde die Häufung der Parameter (siehe Tabelle 10) hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Konzeptionsgruppen und unter diesen zwischen den Gruppen der IUGR- und AGA-Feten untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Abweichungen unter Berücksichtigung der Merkmale medianes Alter der Mutter, Gestationsalter bei Geburt, Anzahl der aufgetretenen

Frühgeburten und Nikotinkonsum. Auch das Geburtsgewicht zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzeptionsgruppen.

Auffällig ist der signifikant höhere Anteil an Nullipara bei den Schwangerschaften nach assistierten Fertilisationsmaßnahmen in den Gruppen der AGA-Feten verglichen mit denen nach spontaner Konzeption (jeweils $p=0,001$). Die Gruppe der IUGR-Feten zeigte in dieser Gegenüberstellung keine signifikanten Unterschiede zwischen Schwangerschaften nach OH und IVF verglichen mit den spontan konzipierten und ICSI-Schwangerschaften. Lediglich die ICSI-Schwangerschaften zeigten signifikant höhere Anteile an Nullipara als die nach spontaner Konzeption ($p= 0,038$).

Tabelle 10: Einflussgrößen des PAPP-A im untersuchten Kollektiv

	ICSI (N=174)		IVF (N=82)		OH (N=64)		spontan(N=533)	
	IUGR	AGA	IUGR	AGA	IUGR	AGA	IUGR	AGA
N=	21	153	10	72	6	58	39	494
Alter der Mutter (Jahre)	33	34	34,5	34	32	34	35	34
Nulliparität N= (%)	18 (85,7)	120(78,4)	8 (80)	51 (70,8)	5 (83,3)	45 (77,6)	20 (51,3)	231 (46,8)
Raucherin N= (%)	2 (9,5)	8 (5,2)	0 (0)	7 (9,7)	1 (16,6)	6 (10,3)	5 (12,8)	30 (6,1)

In keiner der Konzeptionsgruppen konnte eine signifikante Reduktion der PAPP-A-Level bei Nullipara nachgewiesen werden. In der Gruppe der IVF-Schwangerschaften hingegen lagen die Level der Nullipara gar signifikant über denen der Vergleichsgruppe (Tabelle 11).

Tabelle 11: mediane PAPP-A-Level von Nullipara sowie Primi- und Multipara

	ICSI	IVF	OH	spontan
N=	174	82	64	533
Nullipara (N=)	0,91 (138)	0,97 (59)	0,94 (50)	1,06 (251)
Primi- und Multipara	1,0 (36)	0,63 (23)	1,15 (14)	1,12 (282)
p=	0,79	0,04	0,94	0,15

6. Diskussion

In der Bundesrepublik Deutschland hat in den vergangenen Jahren eine Änderung der Alterstruktur der Schwangeren stattgefunden. Dies führte zu einem höheren mittleren Alter bei Geburt sowie einem Anteil von circa 25% der Schwangeren über 34 Jahre.

Das maternale Alter beeinflusst die Häufigkeit des Auftretens numerischer Chromosomenanomalien. Die Ursachen hierfür sind nicht bis ins Detail bekannt. Es werden jedoch verschiedene Hypothesen diskutiert, die alle auf der Tatsache beruhen, dass die Oozyten in einer verlängerten Prophase I der Meiose mit einer Dauer von bis zu 50 Jahren verharren (Sancken et al., 2005). Durch Abnahme des Oozytenpools oder Schädigung des Spindelapparats aus Summationseffekten verschiedener Teratogene und Alterungsprozesse kommt es zu einer Zunahme chromosomaler Fehlverteilungen und somit der numerischen Anomalien. Am häufigsten tritt bei Lebendgeburten die Trisomie 21 auf (1:380 bei Geburt bei einer 35-jährigen, 1:100 bei einer 40-jährigen Schwangeren), (Snijders et al., 1994).

Aus diesem Grund gewinnen Screeninguntersuchungen wie das gezielte Ersttrimester-Screening an Bedeutung, um das individuelle Aneuploidierisiko der einzelnen Schwangeren besser einschätzen zu können.

Die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Daten wurden aus einem Kollektiv gewonnen, das keine in der Bevölkerung vorliegende Normalverteilung repräsentiert. Durch die Vorselektion infolge der Überweisung in die Pränatalambulanz durch niedergelassene Gynäkologen (bei teilweise erhöhter Nackentransparenz) und die weitere Betreuung und Diagnostik bei Patientinnen der Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin nach Anwendung assistierter Reproduktionsmethoden, stellte das Patientengut ein Hochrisikokollektiv dar. Dies äußerte sich unter anderem in der Alterstruktur der untersuchten Patientengruppe, die mit einem Anteil Schwangerer über 34 Jahren von 43,4% einen fast doppelt so hohen Anteil wie im Bundesdurchschnitt zeigte und somit ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten der

altersabhängigen Aneuploidien aufwies. In 0,6% der Fälle wurde eine Trisomie 21 diagnostiziert. Diese Daten lassen sich mit der Multizenterstudie aus Deutschland, Österreich und der Schweiz von Gasiorek-Wiens et al. (2001) vergleichen. Hier trat bei einem medianen mütterlichen Alter von 33 Jahren und 36,1% \geq 35-jähriger Patientinnen in 0,9% der Fälle ein Down-Syndrom auf. Die Daten wurden ebenfalls an spezialisierten Zentren erfasst. Hingegen wurden in einer Arbeit von Brizot et al. (2001) die Daten in der pränatalen Routinediagnostik einer brasilianischen Klinik erhoben, die eine mit der normalen mitteleuropäischen Altersstruktur vergleichbare Verteilung zeigte. Das mediane Alter betrug 28 Jahre, nur 19,4% der Patientinnen waren \geq 35 Jahre alt. Die Häufigkeit der Trisomie 21 wurde mit 0,36% beschrieben.

Eine weitere Risikokonstellation stellt die Schwangerschaft nach assistierten Reproduktionsmethoden dar. Diese Schwangerschaften machten mit 37,0% einen wesentlichen Teil unseres untersuchten Gesamtkollektivs aus. Durch das höhere durchschnittliche maternale Alter in dieser Gruppe trug sie ebenfalls zur Erhöhung des mittleren Alters der Schwangeren bei. Zudem ist das Fehlbildungs- und Aneuploidierisiko für eine Schwangerschaft nach assistierten Reproduktionsmethoden durch anamnestische Faktoren, schlechte Spermienqualität und per se schon bei den Eltern existierenden chromosomalen Anomalien leicht erhöht (Ludwig et al., 2002, Wunder et al., 2005).

Bei der Charakterisierung des untersuchten Kollektivs fiel weiterhin auf, dass der Anteil von Nullipara bei Schwangerschaften nach assistierten Reproduktionsmethoden deutlich über dem bei spontaner Konzeption lag (ICSI 79,3%, IVF 71,9% und OH 78,1% vs. spontane Konzeption 47,1%). Dies und das höhere mittlere Alter in dieser Gruppe sind Folgen des teilweise langwierigen Prozesses bis zur erfolgreichen Konzeption durch assistierte Reproduktion.

Der Anteil der numerischen Chromosomenstörungen in unserem Kollektiv betrug insgesamt 1,6%. Es handelt sich um das Patau-Syndrom (Trisomie 13), das Edwards-Syndrom (Trisomie 18), das Down-Syndrom (Trisomie 21), die Triploidie und das Turner-Syndrom (Monosomie X).

Ihr Anteil unter den spontan konzipierten Schwangerschaften war mit 2,2% höher als der der assistierten Konzeptionsmethoden mit 0,6%. Da sich die beiden Gruppen im medianen mütterlichen Alter gleichen, liegt die Ursache für den Unterschied in der Zuweisung der Patientinnen mit spontaner Konzeption durch den betreuenden niedergelassenen Gynäkologen bei Auffälligkeiten, insbesondere bei Vorliegen eines Nackenödems.

Die Trisomie 21 zeigte in dieser Arbeit im ersten Trimenon der Schwangerschaft eine Prävalenz von 0,9% unter den spontan konzipierten Schwangerschaften; unter den Schwangerschaften nach assistierten Konzeptionsmethoden trat keine Trisomie 21 auf. Für das gesamte Kollektiv betrug die Prävalenz im ersten Trimenon somit 0,6%. Berücksichtigt man die bis zum Geburtszeitpunkt auftretende Reduktion durch spontane Aborte bei Aneuploidien sowie die Zahl an Schwangerschaftsabbrüchen, so würde man für unser gesamtes Kollektiv zwar eine niedrigere Prävalenz der Lebendgeburten von Kindern mit Trisomie 21 erwarten können, diese würde jedoch im Vergleich zum Bundesdurchschnitt deutlich erhöht und als Resultat aus der Zusammensetzung des Patientenguts aus Risikoschwangerschaften zu betrachten sein.

Nach Daten der WHO (World Health Organization) lag die Prävalenz der Trisomie 21 unter den Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 1999 bei 0,07% (WHO Health Data 2004). Eine etwas höhere Prävalenz ermittelte die Eurocat (European Surveillance of Congenital Anomalies). Diese untersucht jährlich Daten kongenitaler Anomalien der EU-Mitgliedsstaaten. Unter anderem werden hier die numerischen Chromosomenanomalien erfasst. Die für Deutschland ermittelten Daten stammen aus dem Bundesland Sachsen-Anhalt sowie der Universitätskinderklinik Mainz. Die Prävalenz des Down-Syndroms zum Zeitpunkt der Geburt betrug 0,17% bei der flächendeckenden Erhebung der Daten der Bevölkerung Sachsen-Anhalts im Jahr 2004. Hingegen lag die Prävalenz der Trisomie 21 unter den Lebendgeburten bei den Daten, die von der Universitätskinderklinik Mainz an die Eurocat übermittelt wurden, für das Jahr 2004 bei 0,6%. Die Eurocat-Ergebnisse repräsentieren auf der einen Seite in Sachsen-Anhalt

eine Normalpopulation, auf der anderen Seite in Mainz eine mit unserem Kollektiv vergleichbare Risikopopulation.

Initial wurde eine Risikoabschätzung für das Auftreten einer Trisomie 21 auf der Grundlage des maternalen Alters vorgenommen (Snijders et al., 1998), diese Methode besitzt jedoch nur eine niedrige Sensitivität und eine hohe falsch-positive Rate. Das Altersrisiko allein zeigte in unserem Kollektiv für die Trisomie 21 eine Detektionsrate von 40%, allerdings bei einer falsch-positiven Rate von 43,3%. Es wurden zwei der fünf Trisomie 21-Fälle über das Altersrisiko erkannt. In einem Fall war bei einer Nackentransparenz von 1,5 mm und unauffälliger Serumbiochemie nur das Altersrisiko erhöht. Der zweite Fall war sowohl über die Risikokalkulation mittels maternalen Alters allein, die Nackentransparenzbestimmung, die Serumbiochemie und die Kombination dieser Parameter aufgefallen.

Zwei vergleichbare Studien mit deutlich niedrigerem durchschnittlichem maternalen Alter zeigten etwas höhere Detektionsraten für die Trisomie 21 bei niedrigeren falsch-positiven Raten. Das Kollektiv von Tercanli et al. (2002) hatte ein mittleres Alter von 30,1 Jahren, 25,4% der Patientinnen waren älter als 35 Jahre. Die Detektionsrate lag in dieser Arbeit bei 73,3% (FPR 25%, Cut-off 1:400). Bei Schuchter et al. (2002) wurde eine Detektionsrate von 64% (FPR 12,8%, Cut-off \geq 35 Jahre) erreicht, nur 13% der Patientinnen waren älter als 35 Jahre. Die hohe falsch-positive Rate unserer Studie ist auf die Altersstruktur mit einem hohen Anteil über 35-jähriger Frauen zurückzuführen. Da es sich jedoch zusätzlich um ein vorselektiertes Hochrisikokollektiv mit häufig erhöhter Nackentransparenzmessung handelt, waren nur zwei von fünf Trisomie 21-Fällen in der Gruppe der über 35-jährigen Patientinnen zu finden.

Die Entwicklung des Ersttrimester-Screenings zu der Form des heute verwendeten Screenings fand im Wesentlichen in den 90er Jahren statt. Es wurde die Kombination des Altersrisikos mit biochemischen Parametern untersucht. Zunächst wurde das Altersrisiko mit im zweiten

Trimenon bestimmten Parametern korreliert. Wenstrom et al. (1993) kombinierten das maternale Alter mit α -Fetoprotein (AFP). Weitere Studien zeigten auch für die Verknüpfung des Altersrisikos mit dem sogenannten Triple-Marker-Test, bestehend aus AFP, β -HCG und unkonjugiertem Estriol, eine Verbesserung der Detektionsrate des Down-Syndroms (Benn et al., 1994, Holzgreve et al., 1994, Cheng et al., 1993, Kellner et al., 1994).

Erste Studien für ein Ersttrimester-Screening unter Einbeziehung biochemischer Parameter wurden von Wald et al. (1995) veröffentlicht. Es wurde für die Risikokalkulation aus mütterlichem Alter, unter Korrelation mit Resultaten aus der Messung der Serumhormone PAPP-A und β -HCG korreliert wurde, eine Detektionsrate von 62% bei einer falsch-positiven Rate von 5% für das Down-Syndrom beschrieben. Das heißt, verglichen mit dem alleinigen Altersrisiko, kam es zu einer Reduktion der falsch-positiven Rate.

Die Resultate der Risikobestimmung für die Trisomie 21 mittels Alter und Serumbiochemie in unserer Studie (DR 20%, FPR 19%) liegen hinter der in der Literatur beschriebenen Detektionsrate zwischen 60 und 70% zurück. Cuckle et al. (1999) beschrieben 64,4% bei einer FPR von 5%, Kozlowski et al. (2006) 72,2% (FPR 5%), bei Haddow et al. (1998) lag die Detektionsrate bei 60% (FPR 5%).

Die Beobachtung, dass Feten mit einer verdickten Nackentransparenz ein erhöhtes Risiko für chromosomale Störungen, wie zum Beispiel der Trisomien 21, 18 und 13, der Triploidie und dem Turner-Syndrom, aufweisen, führte zur Integration dieses Parameters in die Risikokalkulation (Nicolaidis et al., 1994). Eine zentrale Rolle in der Entwicklung des Ersttrimester-Screenings spielte die große Multizenterstudie von Snijders et al. (1998). Das individuelle Risiko wird aus den Parametern maternales Alter, gestationsalterbezogene Prävalenz der Trisomie 21 und der Likelihood-ratio der Nackentransparenzmessung kalkuliert. Es wurde eine Detektionsrate von 82,2% bei einer falsch-positiven Rate von 8,3% ermittelt (Cut-off 1:300).

In unserer Studie wurden durch das Screening mittels maternalem Alter und Nackentransparenzmessung 80% der Trisomie 21-Fälle erkannt (FPR 9,1%, Cut-off 1:300).

Diese Resultate bestätigen die Ergebnisse von Studien verschiedener weiterer Arbeitsgruppen. Ähnlich waren die Ergebnisse von Cicero et al. (2001), die, wie unsere Daten, bezüglich des mütterlichen Alters (Mittelwert 38 Jahre) ebenso einem Hochrisikokollektiv entstammen (DR 82%, FPR 8,3%, Cut-off 1:300). Die Multizenterstudie von Gasiorek-Wiens et al. (2001), die an spezialisierten Zentren im deutschsprachigen Raum erhoben wurde, zeigt eine vergleichbare Sensitivität von 87,6% (FPR 13,0%, Cut-off 1:300). Kozlowski et al. (2006) erreichten in ihrem Kollektiv eine Detektionsrate von 83,3% (FPR 5%). Nicolaidis et al. (2002) berichteten von einer Sensitivität von 77% (FPR 5%, Cut-off 1:300).

Andere Arbeiten berichteten stattdessen über geringere Detektionsraten für die Trisomie 21 mittels Risikokalkulation aus Alter und Nackentransparenzmessung: In der Metaanalyse von Cuckle et al. (1999) erreichte die Detektionsrate 72,7% (FPR 5%), in der finnischen Multizenterstudie von Niemimaa et al. (2001) wurde eine Detektionsrate von 60% beschrieben (FPR 7,5%, Cut-off 1:250). Die Sensitivität der Studie von de Biasio et al. (1999) lag bei 61,5% (FPR 6,7%, Cut-off 1:350), Go et al. (2005) berichteten von 67%, (FPR 3%, Cut-off 1:200) und Schuchter et al. (2002) von 71% (FPR 10,5%, Cut-off 1:250).

Abweichungen der Detektions- und falsch-positiven Raten lassen sich durch Unterschiede in Studiendesign und Alterstruktur der untersuchten Populationen erklären. Spencer et al. (2001) beschrieben in ihrer Arbeit das altersabhängige Ansteigen der Detektionsrate für die adjustierte Risikokalkulation aus maternalem Alter, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung. Für eine 35-jährige Schwangere wurde eine Sensitivität von 89,7% ermittelt, für eine 40-jährige lag sie bei 96%, allerdings bei gleichzeitigem Anstieg der falsch-positiven Rate von 8,7% bei 35-jährigen auf 24,4% bei 40-jährigen.

Eine Weiterentwicklung des Ersttrimester-Screenings war die Kombination der Nackentransparenzmessung und der Serumbiochemie in einem gemeinsamen Screening. Die Detektionsraten für Trisomie 21 konnten in einer Studie von Spencer et al. (1999) bei einer

falsch-positiven Rate von 5% auf 89% verbessert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde für die adjustierte Risikoberechnung aus Altersrisiko, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung eine Detektionsrate von 80% erreicht (FPR 8%). Die hier von uns ermittelten Ergebnisse lassen sich mit denen anderer Analysen vergleichen.

Von Kaisenberg et al. (2002) wiesen in einer deutschen Multizenterstudie für die adjustierte Risikokalkulation eine Detektionsrate von 84,5% (FPR, 6,6%, Risiko \geq 1:300) für das Down-Syndrom nach, für andere Aneuploidien von 88,9%. Die Daten für diese Arbeit wurden von spezialisierten Zentren mit in der Pränataldiagnostik hochqualifiziertem Personal bezogen. Schuchter et al. (2002) erreichten, ebenfalls in einer Multizenterstudie, für die Trisomie 21 eine Sensitivität von 86% mit niedrigerer FPR von 5% bei einem Cut-off von 1:250. Eine Metaanalyse von Cuckle et al. (1999) erreichte für das Down-Syndrom ebenfalls eine Detektionsrate von 86,4% (FPR 5%). In der niederländischen Multizenterstudie von Schielen et al. (2006) lag die Detektionsrate der Trisomie 21 bei 71% (FPR 4,7%, Cut-off 1:300). Mit alleiniger Messung der Nackentransparenz allerdings lag die Detektionsrate nur bei circa 50%, das heißt, es wurden durchschnittlich zu geringe Nackentransparenzen gemessen, was die Detektionsrate einer Risikokalkulation auf der Grundlage von Alter und Nackentransparenz verringert hätte. In dieser Studie lag das mittlere maternale Alter mit 36,5 Jahren noch über unserem Durchschnitt.

Ein Teilaspekt der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung verschiedener Screeningalgorithmen des Ersttrimester-Screenings hinsichtlich ihrer Effektivität an einem DEGUM Stufe-III-Zentrum (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin). Die vier verglichenen Strategien der Risikokalkulation waren die Bestimmung des Altersrisikos, die Kombination des Altersrisikos mit der Serumbiochemie oder der Nackentransparenzmessung und die Kombination aus Alter, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung.

Als Resultat der Auswertung unserer Daten wies die adjustierte Risikoberechnung aus Altersrisiko, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung die besten Testgütekriterien auf

(DR 80%, FPR 8%). Die Risikokalkulation aus Altersrisiko und Nackentransparenzmessung allein zeigte bei gleicher Sensitivität lediglich eine höhere falsch-positive Rate (DR 80%, FPR 9,1%). Diese Methode der Risikokalkulation hätte, ebenso effektiv wie die adjustierte Risikokalkulation, 86% aller Aneuploidien inklusive der Trisomie 21-Fälle entdeckt.

Die Risikoabschätzung anhand von Altersrisiko und Serumbiochemie blieb hinsichtlich der Sensitivität hinter den beiden anderen Screeningalgorithmen zurück. Die Sensitivität für die Trisomie 21 erreichte lediglich 20% bei einer falsch-positiven Rate von 19%. Die Detektionsrate aller Trisomien hingegen erreichte 54,5% bei gleicher falsch-positiver Rate. Da die Risikoermittlung für die Beratung in unserer Ambulanz ausschließlich anhand des adjustierten Risikos erfolgte, hatte die geringe Sensitivität der Risikokalkulation mittels der biochemischen Parameter keine negativen Auswirkungen auf die Beratung der Patientinnen.

Die Detektionsrate unserer Erhebung lag für das adjustierte Risiko im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte. Die falsch-positive Rate hingegen lag über den Resultaten der verglichenen Studien, was sich auf die Altersstruktur unseres Kollektivs zurückführen lässt. Das Einbeziehen der Biochemie in die Kalkulation des adjustierten Risikos führte zu keiner Verbesserung der Sensitivität des Screenings.

Die Unterschiede in den Resultaten der einzelnen Studien sind allerdings nur teilweise auf Alterstruktur und Studiendesign zurückzuführen. Da die Abweichungen in den Entdeckungsraten bei der Nackentransparenzmessung ausgeprägter sind als bei den anderen Methoden der Risikokalkulation, äußert sich hier die Abhängigkeit dieser Screeningmethode vom jeweiligen Untersucher. In diesem Zusammenhang konnten Schielen et al. (2006) in einer Multizenterstudie aus den Niederlanden zeigen, dass auch zwischen spezialisierten, FMF-zertifizierten Zentren deutliche Unterschiede hinsichtlich der Detektionsraten und der falsch-positiven Raten bestanden. Es wurden in einzelnen Zentren im Durchschnitt signifikant

niedrigere Werte für die Nackentransparenz gemessen, was zu einer Reduktion der Detektionsraten führte. Auch eine britischen Multizenterstudie von Haddow et al. (1998) zeigte, dass Differenzen in der Bestimmung der Nackentransparenz zwischen den verschiedenen Zentren auftraten, die darauf zurückzuführen waren, dass kein einheitlicher Ausbildungsstand der Untersucher vorlag. Diese Resultate in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen legen dar, wie wichtig einheitliche Kriterien in der Ultraschalldiagnostik, hier insbesondere der Nackentransparenzmessung, sowie das Einhalten der Messkriterien, sind. Das geforderte hohe Maß an Qualität ist nur durch die Routine eines erfahrenen Untersuchers und die Nutzung moderner, hochauflösender Ultraschallgeräte zu gewährleisten. Die hohen Detektionsraten unserer Analyse sind vor allem darauf zurückzuführen, dass die sonographische Diagnostik mit Nackentransparenzmessung ausschließlich von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe II und III durchgeführt wurde, die auch ein allgemeines Fehlbildungsscreening mit einbezieht. Diese hohen Standards sind in der Routinediagnostik einer gynäkologischen Praxis nicht immer zu erfüllen. Daher sind die Resultate aus spezialisierten Zentren, die nur einen geringen Zugewinn durch Einbeziehen der Biochemie verzeichnen konnten, verglichen mit der Effektivität der Sonographie allein, nicht ohne weiteres auf ein allgemeines Screening durch verschiedene Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung übertragbar. Somit kann die Serumbiochemie als Untersucher-unabhängiger Bestandteil des Ersttrimester-Screenings einen höheren Stellenwert in der allgemeinen Routinediagnostik haben als die alleinige Nackentransparenzmessung.

Zurzeit werden alternative Screeningmodelle unter Einbeziehung neuerer Ultraschallparameter diskutiert (Nicolaidis et al., 2004). Das Ziel besteht in einer weiteren Senkung der falsch-positiven Rate.

Ein Ansatz ist die Beurteilung des fetalen Nasenbeins. Cicero et al. (2001) zeigten in ihrer Untersuchung, dass bei Vorliegen einer Trisomie 21 in 73% der Fälle das Nasenbein im ersten Trimenon sonographisch nicht darstellbar war. Bei Feten mit normalem Karyotyp waren es

dagegen nur 0,5%. Dies ergab eine Likelihood-ratio von 146 bei nicht darstellbarem Nasenbein im Gegensatz zu 0,27 bei darstellbarem Nasenbein. Im Vergleich zur Risikokalkulation aus maternalem Alter und Nackentransparenzmessung konnte unter Hinzuziehen der Beurteilung des Nasenbeins eine Erhöhung der Detektionsrate von 82% (FPR 8,3%) auf 92% (FPR 3%) erzielt werden.

Ein weiterer Ansatz ist ein mehrstufiges Screening auf der Basis des kombinierten Ersttrimester-Screenings. Nicolaides et al. (2005) schlagen eine Einteilung der Patientinnen anhand der Resultate der Risikokalkulation mittels Alter, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung in drei Risikogruppen vor. Patientinnen mit einem Risiko $\leq 1:1001$ erhielten als Niedrigrisikogruppe keine weitere Diagnostik. Patientinnen in der Hochrisikogruppe (Risiko $\geq 1:100$) wurde eine CVS angeboten. Bei Fällen mit einem intermediären Risiko von 1:101 bis 1:1000 wurde in einer zweiten Untersuchung eine detailliertere sonographische Diagnostik angewendet. Bei auffälligen Befunden, wie nicht darstellbarem Nasenbein, negativer A-Welle im Ductus venosus oder Trikuspidalklappen-Regurgitation als zusätzlichen Markern für die Trisomie 21, wurde auch diesen Patientinnen eine CVS angeboten. In der Hochrisikogruppe wurde für die Trisomie 21 eine Sensitivität von 81,5% (FPR 2,5%) erreicht. Die zweite Stufe zeigte folgende Detektionsraten: Nasenbein 92% (FPR 2,1%), Ductus venosus-Doppler 94,2% (FPR 2,7%), Trikuspidalklappen-Regurgitation 91,7% (FPR 2,7%).

Ein ähnliches Konzept auf der Basis der Risikokalkulation aus maternalem Alter und Serumbiochemie sowie auf der Basis der Nackentransparenzmessung war Gegenstand einer Studie von Gyselaers et al. (2006). Die Hochrisikogruppe umfasste hier alle Patientinnen mit einem Risiko von $> 1:30$ oder einer NT $\geq 3,5$ mm, in die Niedrigrisikogruppe fielen alle Fälle mit einem Risiko unter 1:1000 und einer NT $< 3,5$ mm. Alle anderen Patientinnen wurden als Gruppe mit intermediärem Risiko geführt und erhielten eine weitere sonographische Untersuchung. In dieser Studie fielen 38,4% der Patientinnen in die intermediäre Gruppe. Diese Methode des Screenings konnte im Vergleich zur adjustierten Risikokalkulation bei

gleichbleibender Detektionsrate von 80,6% die falsch-positive Rate für die Trisomie 21 geringfügig von 7,2% auf 6,9% senken. Durch die Risikogruppeneinteilung kann die Zahl der Patientinnen, die weitere Ultraschalldiagnostik benötigen, reduziert und so die Qualität jeder einzelnen Untersuchung durch eine begrenzte Anzahl gut ausgebildeter Untersucher angehoben werden.

Zu den oben genannten Feststellungen gilt einschränkend, dass alle neueren Screeningkonzepte bislang nur an Hochrisikokollektiven unter Einbeziehung vieler Fälle mit erhöhter Nackentransparenz und/oder Trisomie 21 untersucht worden sind. Bisher gibt es keine Daten zu Schwangerschaften aus Niedrig-Risiko-Kollektiven. Zudem erfordern sie, noch mehr als die Nackentransparenzmessung, qualifiziertes Personal, hochauflösende Ultraschallgeräte und die entsprechende Zeit für die Durchführung, so dass diese Untersuchungen in einem effektiven Rahmen derzeit nur an einem spezialisierten Zentrum erbracht werden können.

Unsere Ergebnisse zeigen Abweichungen der Serummarker PAPP-A und β -HCG im ersten Trimenon bei Schwangerschaften, die durch eine IVF- oder ICSI-Behandlung entstanden sind. Dies gilt jedoch nicht für die Gruppe der Schwangerschaften mit Ovulationsinduktion. In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigte sich die Messung der Nackentransparenz durch die Konzeptionsart nicht beeinflusst (Liao et al., 2001, Niemimaa et al., 2001, Wojdemann et al., 2001, Maymon und Shulman 2002, Orlandi et al., 2002, Ghisoni et al., 2003). Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen die Beobachtung anderer, die eine signifikante Erhöhung der β -HCG-Level und eine Erniedrigung der PAPP-A-Werte bei IVF-Schwangerschaften fanden (Liao et al., 2001, Niemimaa et al., 2001, Wojdemann et al., 2001, Maymon und Shulman 2002, Orlandi et al., 2002, Ghisoni et al., 2003, Maymon und Shulman 2004). Bersinger et al. (2001) wiesen in ihrer Arbeit signifikant niedrigere PAPP-A-Level bei ovariell stimulierten Patientinnen nach. Folge dessen wäre eine höhere Anzahl invasiver Diagnostik gewesen. Bislang wurde nur eine kleine Anzahl an Fällen mit einer Konzeption nach ICSI hinsichtlich dieser Fragestellung betrachtet. In den Studien von Liao et al. und Ghisoni et al. wurden signifikant höhere Werte des freien β -HCG gefunden. Ein Trend in Richtung niedrigerer PAPP-A-Werte wurde in drei kleineren Studien beobachtet, jedoch verfehlten die Daten die statistische Signifikanz (Liao et al., 2001, Orlandi et al., 2002, Ghisoni et al., 2003). In der vorliegenden Studie konnte eine große Anzahl an ICSI-Schwangerschaften ausgewertet werden. Die Ergebnisse zeigten ein signifikant höheres freies β -HCG und ein signifikant niedrigeres PAPP-A in diesen Schwangerschaften. Es bestanden keine Unterschiede der Serummarker zwischen den Gruppen der IVF- und ICSI-Schwangerschaften.

Ähnliche Veränderungen wurden bereits für das zweite Trimenon festgestellt. Bei IVF-Einlingsschwangerschaften sind im Vergleich zu Spontankonzeptionen die mittleren β -HCG-Werte oft erhöht und die Level des AFP erniedrigt oder liegen auf gleichem Niveau (Heinonen et al., 1996, Frishman et al., 1997, Lam et al., 1999, Wald et al., 1999, Maymon und Shulman 2001, Perheentupa et al., 2002).

Die Ursache für die Veränderung der Serumwerte bei assistierten Reproduktionsmethoden ist unbekannt. Versuche einer pathophysiologischen Erklärung für die erhöhten HCG-Werte umfassen nicht diagnostizierte multiple Implantationen, eine höhere Anzahl an Corpora lutea und die Hormonbehandlung während des Prozesses der assistierten Reproduktionsbehandlung (Maymon und Jauniaux 2002). Wenn dies richtig wäre, könnte man ausgeprägtere Veränderungen der Werte im ersten Trimenon erwarten. Theoretisch könnte der Transfer von mehr als einem Embryo in einer nicht festgestellten, frühen multiplen Implantation resultieren und somit die Serummarker beeinflussen. Die Ergebnisse dieser Studie widerlegen diese Hypothese. Sie zeigte keine statistischen Unterschiede der Serumhormone zwischen Schwangerschaften mit einem, zwei oder drei transferierten Embryonen. Eine Einschränkung dieser Analyse stellt die relativ kleine Zahl an Schwangerschaften mit einem oder drei übertragenen Embryonen dar.

Im Gegensatz zu unseren Daten stellte Rätý et al. (2002) eine schwache positive Korrelation zwischen der Anzahl der transferierten Embryonen und den maternalen Serummarkern einer kleinen Gruppe von IVF-Schwangerschaften im zweiten Trimenon fest. Die gleiche Gruppe zeigte jedoch keine Assoziation zwischen den Werten der maternalen Serumhormone und der Menge der für die ovarielle Stimulation benutzten Medikamente. Maymon und Shulman berichteten ebenfalls von einer höheren HCG-Konzentration im zweiten Trimenon bei Frauen, die eine Oocytengabe erhalten hatten. Da diesen Patientinnen ein Corpus luteum fehlt und keine ovarielle Induktion stattfand, können diese Veränderungen nicht der assistierten Reproduktionsbehandlung zugeschrieben werden (Maymon und Shulman 2001). Die oben genannten Feststellungen unterstützen die Hypothese, dass die beobachteten Veränderungen der Serummarker bei IVF- und ICSI-Schwangerschaften eher Veränderungen im Metabolismus der fetoplacentaren Einheit zuzurechnen sind. Da das PAPP-A im Trophoblasten produziert wird, könnten niedrigere Spiegel ein Zeichen einer abnormalen Plazentafunktion sein. Tatsächlich wurde von niedrigen PAPP-A-Spiegeln als prädiktivem Parameter plazenta-

assoziierter Komplikationen wie Fehlgeburt, schwangerschaftsinduzierter Hypertension oder fetaler Wachstumsrestriktion berichtet (Ong et al., 2000, Yaron et al., 2002, Smith et al., 2002, Tul et al., 2003). Im Gegensatz hierzu sind jedoch solche Komplikationen nicht mit einer Erhöhung der Level von freiem β -HCG im mütterlichen Serum vergesellschaftet (Ong et al., 2000, Yaron et al., 2002, Tul et al., 2003).

Schwangerschaften nach IVF und ICSI haben im Vergleich zu Schwangerschaften nach spontaner Konzeption ein schlechteres Outcome mit mehr IUGR, Frühgeburten und Präeklampsien (Helmerhorst et al., 2004). Daher können niedrigere PAPP-A-Level nach assistierter Konzeption eher Hinweise auf ein beeinträchtigtes fetales Wachstum, dem eine abnormale Trophoblastenentwicklung zugrunde liegt, als auf ein erhöhtes Risiko für das Down-Syndrom sein. Obwohl die höhere falsch-positive Rate für ICSI-Schwangerschaften in der vorliegenden Arbeit keine statistische Signifikanz erreichte, haben andere Studien höhere falsch-positive Raten nach assistierter Reproduktion beobachtet (Liao et al., 2001, Wojdemann et al., 2001, Orlandi et al., 2001). Es handelte sich um Erhöhungen der falsch-positiven Rate um ca. 1,5 bis 3%. Dagegen war bei der Nackentransparenzmessung die falsch-positive Rate mit 3.7%, 4.6% und 6.3% bei IVF-, ICSI- und OI-Schwangerschaften nicht erhöht. Ghisoni et al. (2003) verzeichneten ebenfalls eine geringe, jedoch nicht signifikante Erhöhung der falsch-positiven Rate. Dies steht im Gegensatz zu den Resultaten von Bellver et al. (2005), die keine Änderung der falsch-positiven Rate im Rahmen des Ersttrimester-Screenings feststellen konnten und daher eine Anpassung des Ersttrimester-Screenings nicht für erforderlich hielten.

Um den Einfluss abweichender Serummarker zu vermeiden, jedoch die Effizienz des Ersttrimester-Screenings bei diesen hochselektierten Schwangerschaften zu verbessern, scheint das Hinzuziehen weiterer sonographischer Marker wie die Messung des Nasenbeins vielversprechend zu sein, da diese im Gegensatz zu den biochemischen Parametern gleiche Ergebnisse nach Spontankonzeptionen und nach assistierter Reproduktion liefern dürfte (Cicero et al., 2001).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) im Durchschnitt niedrigere PAPP-A-Level aufweisen als AGA-Schwangerschaften. Dieses Ergebnis erbrachte sowohl die Untersuchung der IUGR-Fälle des gesamten Kollektivs, als auch der Vergleich von IUGR- mit AGA-Schwangerschaften innerhalb der jeweiligen Gruppe der vier in dieser Studie angewandten Konzeptionsmethoden.

Die spontan konzipierten Schwangerschaften sowie die nach ovarieller Stimulationsbehandlung entstandenen Schwangerschaften mit IUGR zeigten im Vergleich zu den AGA-Schwangerschaften der gleichen Gruppe eine Reduktion des PAPP-A auf signifikantem Niveau (0,78 MoM vs. 1,12 MoM (AGA) bzw. 0,62 MoM vs. 0,98 MoM (AGA)). Bei Schwangerschaften nach ICSI und IVF ließ sich diese Reduktion allerdings nicht auf Signifikanzniveau nachweisen. Stattdessen waren in der Gruppe der ICSI- und IVF-Schwangerschaften auch bei AGA-Feten signifikant niedrigere PAPP-A-Level als bei den spontanen Schwangerschaften nachzuweisen, das heißt, die Unterschiede lassen sich nicht auf eine höhere IUGR-Rate zurückführen. Die Level aller IUGR-Schwangerschaften nach assistierter Reproduktionsbehandlung zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den spontan konzipierten Schwangerschaften mit IUGR (ICSI 0,94 MoM, IVF 0,65 MoM, ART 0,79 MoM vs. Spontan 0,78 MoM). Die Rate der IUGR-Schwangerschaften ist in den einzelnen Gruppen nach Anwendung assistierter Konzeptionsmethoden allerdings höher als nach spontaner Konzeption (ICSI 12,1%, IVF 12,2%, OH 9,4% vs. Spontan 7,3%), was die Daten anderer Studien bezüglich eines schlechten Schwangerschaftsoutcomes bestätigt (Ludwig et al., 2004).

Unsere Daten zeigen eine Reduktion der PAPP-A-Level auf signifikantem Niveau bei spontan konzipierten Schwangerschaften mit IUGR. Daher sollte bei fehlenden Hinweisen auf eine Aneuploidie auch an eine Trophoblaststörung gedacht werden und eine intensivere Überwachung der Schwangerschaft hinsichtlich einer Wachstumsrestriktion erfolgen.

Ähnliche Resultate beschrieben Spencer et al. (2005). In der untersuchten Population traten bei später aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen, wie einer Wachstumsretardierung (Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile) oder Präeklampsie, signifikant niedrigere Werte des maternalen Serum-PAPP-A auf als in der Vergleichsgruppe. Der PAPP-A-MoM lag mit 0,81 bei Schwangerschaften mit fetaler Wachstumsrestriktion signifikant unter dem der AGA-Feten (1,0 MoM). Tul et al. (2003) beobachteten vergleichbare Ergebnisse. Hier wiesen 4,5% der Feten eine Wachstumsrestriktion unter der 10. Perzentile auf. Der mediane PAPP-A-MoM war mit 0,76 vs. 1,01 signifikant niedriger. Bei der Wahl eines Cut-off von 0,5 MoM lag die Detektionsrate allerdings nur bei 19,6% (FPR 8,3%). Auch Smith et al. (2002) beschrieben eine signifikante Reduktion der PAPP-A-Level bei Wachstumsrestriktionen (Geburtsgewicht < 5. Perzentile). Die Assoziation von PAPP-A und Schwangerschaftskomplikationen wie IUGR, Frühgeburt und Präeklampsie war bei PAPP-A-Werten unterhalb der fünften Perzentile erhöht (Odds ratio je 2,8, 3,0 und 2,1; p je < 0,0001).

Im Gegensatz hierzu konnten Morrisk et al. (1998) keine Korrelation zwischen maternalen PAPP-A-Werten und einer späteren IUGR feststellen. SGA-Feten (Geburtsgewicht < 5. Perzentile) hatten zwar im Vergleich zum Normalkollektiv ein niedrigeres PAPP-A, dies verfehlte jedoch die statistische Signifikanz (0,83 MoM vs. 0,98 MoM, $p=0,08$). Es handelte sich aber um eine relativ kleine Population mit 365 Patientinnen, darunter allerdings 25% Schwangerschaften mit IUGR.

Auch Johnson et al. (1993) konnten keine signifikanten Unterschiede der PAPP-A-Level zwischen IUGR- und AGA-Schwangerschaften bei Patientinnen nach Fertilitätsbehandlung nachweisen. Diese Arbeit bestätigt unsere Feststellung, dass nach assistierter Reproduktionsbehandlung per se niedrigere PAPP-A-Level vorliegen, diese aber nicht überwiegend bei Schwangerschaften mit einer sich nachfolgend entwickelnden IUGR zu finden sind.

Die Funktion des PAPP-A ist die Proteolyse von IGFBP (insulin-like growth factor binding protein), den Bindungsproteinen des IGF (insulin-like growth factor), insbesondere IGFBP-2, -4 und -5 (Laursen et al., 2001). Die IGFBP fungieren als Inhibitoren des IGF (Lawrence et al., 1999). Somit ist PAPP-A ein positiver Regulator für die Bioverfügbarkeit von IGF, andererseits ist die Höhe des PAPP-A-Spiegels wiederum auch IGF-abhängig. Eine konstitutive Sekretion von PAPP-A ist wahrscheinlich wichtig für die Kontrolle der dezidualen IGFBP-4-Proteolyse (Giudice et al., 2002). IGFBP-4 ist der bedeutendste IGF-Inhibitor in der humanen Plazenta (Sun et al., 2002). PAPP-A hat eine spezifische Wirkung auf verschiedene fetale Gewebe: über IGFBP-4 auf das Wachstum von Osteo- und Fibroblasten (Clemmons et al., 1998, Leung et al., 2006), sowie über IGFBP-2 auf das Leberwachstum (Han et al., 1996, Leung et al., 2006). Eine positive Korrelation zwischen der Höhe des PAPP-A-Levels im ersten Trimenon und der Femurlänge sowie des abdominellen Umfangs im zweiten Trimenon konnte gezeigt werden (Leung et al., 2006). Das Hirnwachstum und somit der biparietale Durchmesser wird insbesondere durch IGFBP-6 reguliert, welches nicht PAPP-A-abhängig ist (Leung et al., 2006).

Versuche einer pathophysiologischen Erklärung gehen davon aus, dass bei einem Teil der Schwangerschaftskomplikationen, wie auch der IUGR, die Ursachen bereits im ersten Trimenon anzusiedeln sind. Werden als Folge einer Trophoblastfehlfunktion niedrigere PAPP-A-Spiegel aufgebaut, ist das Gleichgewicht zwischen Wachstumshormonen und deren Bindungsproteinen gestört. Die Konsequenz eines zu geringen Abbaus von IGFBP sind niedrigere IGF-Spiegel, diese könnten ein gestörtes fetales Wachstum bedingen. Dafür spricht die auffällige Diskrepanz des Verhältnisses zwischen biparietalem Durchmesser und abdominellen Umfang bei IUGR-Feten, die aus der unterschiedlichen Spezifität der verschiedenen IGFBP-Gruppen für verschiedene Gewebe resultieren könnte.

Eine bekannte Ursache für eine Trophoblastfehlfunktion ist starker Nikotinkonsum. Des Weiteren zeigt sich eine Reduktion der PAPP-A-Level bei erhöhtem maternalen Gewicht (Krantz et al., 2005). Auch die Anzahl der vorherigen Schwangerschaften sowie veränderte PAPP-A-Level in einer vorhergegangenen Schwangerschaft (Spencer et al., 2001) scheinen einen Einfluss auf die PAPP-A-Spiegel im ersten Trimenon zu haben.

Tatsächlich war bei Schwangerschaften nach assistierten Konzeptionsmethoden im Vergleich zu den spontan konzipierten Schwangerschaften sowohl bei AGA- als auch bei IUGR-Feten eine höhere Rate an Nullipara zu verzeichnen. Lediglich die Nullipara-Raten bei IUGR-Schwangerschaften nach IVF und OH wiesen hier keinen signifikanten Unterschied zu den spontan konzipierten Schwangerschaften auf.

Zudem waren die PAPP-A-Level nach assistierter Reproduktion (ICSI und IVF) im Vergleich zu den spontanen Schwangerschaften bei AGA-Feten erniedrigt. Bei IUGR-Schwangerschaften traten zwischen assistierter und spontaner Konzeption keine signifikanten Unterschiede auf. Es wurden keine signifikanten Differenzen der Nullipara-Raten im Vergleich der AGA- mit den IUGR-Schwangerschaften der einzelnen Konzeptionsgruppen beobachtet.

Die bei Nullipara festgestellten niedrigeren medianen PAPP-A-Werte verfehlten im Vergleich zu den Werten von Primi- und Multipara die statistische Signifikanz (ICSI 0,91 MoM vs. 1,0 MoM, $p=0,79$, OH 0,94 MoM vs. 1,15 MoM, $p=0,94$, Spontan 1,06 MoM vs. 1,12 MoM, $p=0,15$). Bei IVF-Schwangerschaften hingegen lagen die PAPP-A-Level der Primi- und Multipara sogar signifikant unter denen der Nullipara (IVF 0,97 MoM vs. 0,63 MoM, $p=0,04$). Dies ist auf die Streuung der Werte und die niedrige Fallzahl vor allem in den Vergleichsgruppen der Primi- und Multipara zurückzuführen. Somit kann eine Tendenz zu einem Zusammenhang zwischen Nulliparität und niedrigen PAPP-A-Spiegeln gezeigt, aber nicht signifikant nachgewiesen werden.

Nulliparität erscheint als ein möglicher Risikofaktor für das Auftreten einer utero-plazentaren Dysfunktion, die im ersten Trimenon mit einer PAPP-A-Reduktion verbunden sein kann.

Jedenfalls konnte in einer Studie von Lang et al. (1996) Nulliparität als Risikofaktor für das Auftreten einer IUGR nachgewiesen werden. Gluckman et al. (2004) beschrieben, dass die mütterlichen Rahmenbedingungen wie maternale Größe und Alter als Substratangebot limitierender Faktor, aber auch Mehrlingsschwangerschaften als die Substratnachfrage steigernder Umstand, die fetale Entwicklung beeinflussen können. Nulliparität wurde hier ebenfalls als ein Faktor für eine Wachstumsrestriktion dargestellt.

Der Zusammenhang einer Erniedrigung der PAPP-A-Level im ersten Trimenon der Schwangerschaft und eines höheren Risikos für eine Wachstumsretardierung ließ sich in unserer Untersuchung nachweisen. Es zeigte sich jedoch auch, dass PAPP-A als Einzelparameter nicht zum Screening bezüglich der späteren Entwicklung einer IUGR geeignet ist. In der vorliegenden Arbeit wurde das PAPP-A bei unterschiedlichem Cut-off hinsichtlich der Testgütekriterien untersucht. Dabei konnte ein Cut-off von 0,4 MoM als für die Risikokalkulation optimale Grenze ermittelt werden, da sich hier gute Werte für die Spezifität (95,7%), eine niedrige falsch-positive Rate (4,3%) und eine gute Likelihood-ratio (4,1) ergaben. Die Sensitivität lag jedoch nur bei 17,5% und macht damit das PAPP-A als alleinigen Screeningparameter unbrauchbar. Die Erhöhung der Sensitivität hätte zu einer erhöhten falsch-positiven Rate und somit zu einer verschlechterten Testgüte geführt, was für die klinische Anwendung nicht akzeptabel wäre.

Yaron et al. (2002) kamen in ihrer Untersuchung zu ähnlichen Ergebnissen (IUGR = Geburtsgewicht < 5. Perzentile) (3%). Die Auftragung der Daten in einer ROC-Kurve konnte keinen einzelnen PAPP-A-Wert als geeigneten Cut-off hervorheben. Die Detektionsrate für ein Cut-off von 0,5 MoM lag beispielsweise bei 36,7%, die falsch-positive Rate bei 15,4%.

Nese Kavak et al. (2006) ermittelten für die Wachstumsrestriktion (Geburtsgewicht < 10. Perzentile) einen optimalen Cut-off des PAPP-A von 0,69 MoM (5. Perzentile). Die Sensitivität erreichte 48,1%, allerdings bei einer hohen falsch-positiven Rate von 23,7%. Eine Assoziation zur Wachstumsrestriktion war zwar vorhanden, der positive Vorhersagewert war allerdings

gering. Der Vergleich der als Cut-off-Werte herangezogenen jeweiligen PAPP-A-MoM's der verschiedenen Studien zeigte zudem sehr heterogene Ergebnisse und ist somit ein weiterer Beleg für die Untauglichkeit des PAPP-A als einzelnen Screeningparameter.

Das relative Risiko für eine spätere Wachstumsrestriktion bei einer Nullipara mit einem PAPP-A-MoM unter 0,4 lag in unserer Studie bei 3,7. Hingegen lag das einer Nullipara mit einem PAPP-A-MoM $\geq 1,0$ mit 1,3 deutlich niedriger.

Die Möglichkeit der Einbeziehung des PAPP-A in ein geeignetes Screening auf Wachstumsrestriktion, beispielsweise in Verbindung mit sonographischen Parametern, muss in weiteren Studien erarbeitet werden.

Mögliche Parameter können fetale Körpermaße oder die Dopplersonographie der Arteriae uterinae sein. Spencer et al. (2005) zeigten, dass die Kombination einer PAPP-A-Messung im ersten Trimenon und einer im zweiten Trimenon durchgeführten Doppler-Untersuchung der Gebärmutterarterien ein effektiveres Screening für spätere Schwangerschaftskomplikationen bieten kann. So konnte beispielsweise die Detektionsrate für die Präeklampsie von 14,1% für PAPP-A-MoM unter der 5. Perzentile durch die Kombination dieses Parameters mit dem uterinen Doppler auf 62,1% verbessert werden. Die Detektionsrate des alleinigen uterinen Dopplers erreichte 54,7%. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht für die spätere Wachstumsrestriktion (Geburtsgewicht < 5. Perzentile) erhoben werden. Die Detektionsrate wurde zwar durch die Kombination mit dem uterinen Doppler von 9,3% für PAPP-A-MoM unter der 5. Perzentile auf fast 16% angehoben (FPR 5%), allerdings lag die Detektionsrate des alleinigen uterinen Dopplers mit 22,1% (FPR 5%) über der Detektionsrate der Kombination beider Parameter. Pilalis et al. (2007) konnten ähnliche Resultate erzielen und berichten von einer Detektionsrate der IUGR (Geburtsgewicht < 5. Perzentile) von 17,1% für PAPP-A unter der 5. Perzentile und 22,8% für auffällige uterine Doppler. Bei Kombination beider Parameter lag die Sensitivität über der der uterinen Dopplersonographie, die Differenz verfehlte jedoch die statistische Signifikanz.

7. Zusammenfassung

Die Zunahme des Anteils älterer Schwangerer in den vergangenen Jahren hat eine Weiterentwicklung bestehender Screeningmethoden bezüglich des Risikos auf chromosomale Anomalien erforderlich gemacht. Die Auswertung verschiedener Screening-Algorithmen des Ersttrimester-Screenings für Trisomie 21 ergab, dass in einem Hochrisikokollektiv vergleichbare Entdeckungsraten für die Kalkulation des Risikos auf der Basis von Altersrisiko und Nackentransparenzmessung wie auch für die Kalkulation auf Grundlage von Alter, Serumbiochemie und Nackentransparenzmessung erreicht werden konnten. Es zeigte sich, dass diese Resultate unter anderem darauf zurückzuführen sind, dass die Ultraschalluntersuchungen unserer Studie ausschließlich von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wurden. Die Daten zur Erhebung der vorliegenden Studie wurden zudem aus einem Hochrisikokollektiv entnommen, das sich in Altersstruktur der Schwangeren, dem Anteil von Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion sowie Nulliparität von einer Normalpopulation unterscheidet. Somit sind die Ergebnisse nicht auf eine allgemeine Routinediagnostik übertragbar.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von assistierten Reproduktionsmethoden auf β -HCG und PAPP-A. Es konnte ein signifikant höheres freies β -HCG und ein signifikant niedrigeres PAPP-A bei IVF- und ICSI-Schwangerschaften festgestellt werden. Da sich keine statistischen Unterschiede zwischen Schwangerschaften mit unterschiedlicher Embryonenzahl nachweisen ließen, können die Ergebnisse dieser Studie die Hypothese einer nicht festgestellten frühen multiplen Implantation von mehr als einem Embryo als Ursache für eine Veränderung der Serummarker widerlegen. Eine Einschränkung dieser Analyse stellt die relativ kleine Zahl an Schwangerschaften mit einem oder drei übertragenen Embryonen dar. Somit sind die beobachteten Veränderungen der Serummarker bei IVF- und

ICSI-Schwangerschaften eher Veränderungen im Metabolismus der fetoplacentaren Einheit zuzurechnen.

In unserer Arbeit ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Erniedrigung der PAPP-A-Level im ersten Trimenon der Schwangerschaft und eines höheren Risikos für eine Wachstumsretardierung nachweisen. Bei fehlenden Hinweisen für eine chromosomale Störung sollte also an eine Fehlfunktion des Trophoblasten gedacht werden und eine intensivierete Überwachung der Schwangerschaft hinsichtlich einer späteren Wachstumsrestriktion erfolgen. Die Feststellung, dass eine Reduktion der PAPP-A-Level bei spontanen Schwangerschaften nur im Zusammenhang mit einer IUGR, bei den assistierten Konzeptionsmethoden IVF und ICSI jedoch sowohl bei IUGR- als auch bei AGA-Schwangerschaften auftrat, steht auch im Zusammenhang mit einem erhöhten Anteil an Nullipara in diesen Gruppen. Es zeigte sich, dass Nulliparität ein möglicher zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten einer utero-plazentaren Dysfunktion und eine daraus resultierende Erniedrigung der PAPP-A-Level ist. Es konnte zudem dargelegt werden, dass PAPP-A als Einzelparameter nicht zum Screening bezüglich der späteren Entwicklung einer IUGR geeignet ist. Die Möglichkeit der Einbeziehung des PAPP-A in ein geeignetes Screening auf Wachstumsrestriktion, beispielsweise in Verbindung mit sonographischen Parametern, muss in weiteren Studien erarbeitet werden.

8. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildungen</u>	Seite
Abb. 1: Nackentransparenz in der 13. SSW	15
Abb. 2: Benutzeroberfläche der PIA fetal Database	16
Abb. 3: 95. Perzentile der fetalen NT in Abhängigkeit von der SSL	17
Abb. 4: Indikation für die Diagnostik in der Pränatalambulanz der Universität Bonn	24
Abb. 5: Verteilung der PAPP-A-MoM abhängig von der Scheitel-Steiß-Länge	26
Abb. 6: Verteilung der Konzeptionsmethoden im vorliegenden Kollektiv	34
Abb.7: Vergleich der medianen PAPP-A-MoM von IUGR-Schwangerschaften mit dem Kontrollkollektiv	38
Abb. 8: ROC (Receiver-operating characteristic)- Kurve: Auftragung der Sensitivität gegenüber der FPR für bei IUGR-Schwangerschaften und Frühgeburten zur Darstellung des optimalen Cut-off- Wertes von PAPP-A	40
Abb. 9: Fragebogen zur Erhebung des postnatalen Outcomes	67
Abb. 10: Auszug aus den Studiendaten: Fälle der numerischen Chromosomen-Anomalien	69
<u>Tabellen</u>	
Tabelle 1: Risikokalkulation für Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter und Nackentransparenz in der 13+0 SSW bei einer SSL von 70 mm	18
Tabelle 2: Charakterisierung des untersuchten Kollektivs	25
Tabelle 3: Aneuploidien in Abhängigkeit von der Konzeptionsart	27
Tabelle 4: Detektionsraten bei Benutzung verschiedener Screeningalgorithmen	30
Tabelle 5: Testgütekriterien verschiedener Screening-Strategien im Vergleich	32
Tabelle 6: Vergleich der Parameter des Ersttrimester-Screenings von Schwangerschaften nach ICSI, IVF und ovarieller Induktionsbehandlung verglichen mit der spontanen Konzeption	35
Tabelle 7: Korrelation von freiem β -HCG und PAPP-A mit der Zahl der bei ICSI- und IVF –Schwangerschaften transferierten Embryonen	36
Tabelle 8: Gegenüberstellung der medianen PAPP-A-MoM für IUGR- und AGA-Feten der jeweiligen Konzeptionsgruppe	37

	Seite
Tabelle 9: Testgütekriterien des PAPP-A bei unterschiedlichem Cut-off zur Vorhersage einer IUGR im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 10: Einflussgrößen des PAPP-A im untersuchten Kollektiv	41
Tabelle 11: mediane PAPP-A-Level von Nullipara sowie Primi- und Pluripara	41

9. Anhang

Abb. 9: Fragebogen zur Erhebung des postnatalen Outcomes

Abb. 10: Auszug aus den Studiendaten: Fälle der numerischen Chromosomenanomalien

Abb. 9: Fragebogen zur Erhebung des postnatalen Outcomes

Bonn, den ____/____/____
ID-Nr.: _____

AUSGANG DER SCHWANGERSCHAFT

Sehr geehrte Frau _____

um eine fortlaufende Qualitätskontrolle unserer Arbeit zu ermöglichen, wären wir Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns einige Angaben über den Ausgang dieser Schwangerschaft machen und uns den ausgefüllten Fragebogen zuschicken könnten. Im Voraus herzlichen Dank für Ihre Bemühungen! Ein frankierter Rückumschlag liegt bei.

Kreuzen Sie bitte das entsprechende Feld an:

Wie ist die Schwangerschaft ausgegangen? Lebendgeburt oder _____
Datum der Entbindung ____/____/____ Schwangerschaftsalter _____ Wochen

Wo haben Sie geboren? (Krankenhaus, Ort) _____

Wie haben Sie geboren? vaginal: spontan oder nach
Einleitung

Kaiserschnitt normal oder Zange/Saugglocke
 primär sekund. Notfall

Welches Geschlecht hat Ihr Baby? weiblich männlich

Name des Babys _____

Wie war das Geburtsgewicht? _____ g Ist das Baby gesund? JA NEIN

Apgar Werte _____ (nach 1 mm) _____ (nach 5 mm) _____ (nach 10 mm)

Arterieller Nabelschnur pH-Wert _____

War Ihr Baby nach der Geburt auf der Intensivstation für Neugeborene? Nein Ja

Falls ja - bitte nähere Angaben (Name des Krankenhauses, wieviel Tage?) _____

Gab es kindliche Erkrankungen oder Auffälligkeiten? Nein Ja

Falls ja - bitte nähere Angaben _____

Wie viele Tage nach der Geburt kam Ihr Baby nach Hause? Tage am ____/____/____

Wurden während der Schwangerschaft folgende Untersuchungen durchgeführt?

- Fruchtwasserpunktion
- Chorionzottenbiopsie
- Nabelschnurpunktion
- Mütterliche Serum-Biochemie (Triple- oder AFP-Test)

Hatten Sie Komplikationen während der Schwangerschaft? Falls ja - bitte nähere Angaben:

Wurde bei Ihrem Kind nach der Geburt eine Auffälligkeit festgestellt? Falls ja bitte nähere Angaben:

(Verlegung in die Kinderklinik, welche?)

Nr.	maternales Alter	Gravida	Para	Konzeptionsart	SSL	NT	β-HCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	Risiko: Alter	Risiko: Alter + NT	Risiko: Alter + Serum biochemie	Adjustiertes Risiko	Ultraschall in SSW	Anzahl Sonographien	AC	CVS	Chromosome Formula	Ultraschall-diagnose	Outcome	Pränatale Diagnose
3	31	4	3	spont	60	4,2	2,641	1,2441	519	10	521	10	12+3	1		1	47, XY,+21	NT erhöht	Abbruch	Trisomie 21
6	29	2	0	spont	57,1	3,2	5,0758	5,4212	644	60	723	60	12+1	1		1	47, XY+21	NT erhöht	Abbruch	Trisomie 21
75	27	1	0	spont	51	5	0,7577	0,6099	825	16	2904	54	11+4			1	45, X0	NT erhöht	Abbruch	Turner-Syndrom
91	37	2	0	ICSI	45	3,7	0,3741	0,1151	139	4	9	3	11+1	1		1	T 18	NT erhöht	Abbruch	Trisomie 18
159	34	3	1	spont	63,5	2,5	0,2942	0,3403	255	200	725	568	12+4	1		1	T 18	Omphalocele	Abbruch	Trisomie 18
206	34	2	1	spont	58,4	1,6	0,0673	0,0831	265	1539	13	71	12+3	1		1	47, XY+18	SUA	Abbruch	Trisomie 18
275	29	2	1	spont	46	2,9	0,4143	0,3636	665	57	1506	129	13+2	1		1	47, XY,+21	Holoprosencephalie, body stalk	Abbruch	Trisomie 21
317	36	3	2	spont	63,4	3	0,5731	0,2567	165	35	80	17	12+5	1		1	T 13	NT erhöht	Abbruch	Trisomie 13
349	39	2	1	spont	51,8	8	0,3761	0,2093	71	2	33	2	11+4	1		1	T 13	NT erhöht, Hexadactylie	Abbruch	Trisomie 13
360	39	4	1	spont	52,2	1,5	0,2259	0,9126	70	432	492	719	11+2	4	1		47, XY+21	unauffällige fetale Entwicklung	Abbruch	Trisomie 21
588	27	1	0	spont	49	8,2	0,6344	0,4191	842	16	1491	28	12+2	1		1	45, X0	Hygroma colli	Abbruch	Turner-Syndrom
678	31	3	2	spont	45	6,4	1,583	0,6156	452	9	348	7	11+1	1		1	69, XXY	Hydrops	IUFT	Triploidie
710	36	6	2	spont	58,3	4,2	1,5311	0,5394	159	4	95	3	11+6	1		1	T 21	NT erhöht	Abbruch	Trisomie 21
822	38	1	0	OH	60	7	0,2746	0,059	97	3	3	2	12+4	1		1	47, XY+18	NT erhöht, Omphalocele	Abbruch	Trisomie 18

10

Abb. 10: Auszug aus den Studiendaten: Fälle der numerischen Chromosomenanomalien
fett: Risikobestimmung: > 1:300, PAPP-A (MoM) < 0,5

10. Literaturverzeichnis

- Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mattingh A, Heringa MP.
The influence of serum screening on the amniocentesis rate in women of advanced maternal age
Prenat Diagn 1994; 14: 199-202.
- Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohi J, Serra V.
First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction
Hum Reprod 2005; 20: 2623-2627.
- Benn PA, Horne D, Briganti S, Greenstein RM.
Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome
Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 496-501.
- Bersinger NA, Chanson A, Crazzolaro S, Hänggi W, Pescia G, Scheier M, Wunder D.
Serum-Mediane von Placentaprotein-Markern: Relevanz der Unterschiede zwischen spontanen und nach In-Vitro-Fertilisationen eingetretenen Schwangerschaften für das fetale Trisomie-Screening
Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (Ausgabe für Schweiz): 12-17.
- De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S.
First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy--the combined test.
Prenat Diagn. 1999; 19: 360-363.
- Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M.
First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 18: 652-655.
- Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hichok DE.
A prospective evaluation of a second-trimester screening for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol
Obstet Gynecol 1993; 81: 72-77.
- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K.
Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study.
Lancet. 2001; 358; 1665-1667.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH.
Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks.
Prenat Diagn. 2003; 23: 306-310.
- Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Nicolaides KH.
Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening.
Prenat Diagn. 2005; 25: 977-983.
- Clemmons DR.
Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions.
Mol Cell Endocrinol. 1998; 140: 19-24.

Cuckle HS, van Lith JM.

Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down's syndrome
Prenat Diagn 1999; 19: 505-512.

EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), EUROCAT Website Database:

<http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive>, University Of Ulster, 2006

Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, Hackett RJ, Kellner LH, Saller DN Jr.

Serum triple-marker screening in in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies.
Obstet. Gynecol. 1997; 90: 98-101.

Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, Kamin G, Germer U, Bielicki M, Hackeloer BJ, Sarlay D, Kuhn P, Klapp J, Bahlmann F, Pruggmayer M, Schneider KT, Seefried W, Fritzer E, von Kaisenberg CS; German-Speaking Down Syndrome Screening Group.
Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 18: 645-648.

Geipel A, Gembruch U, Ludwig M, Germer U, Schwinger E, Dormeier A, Diedrich K.

Genetic sonography as the preferred option of prenatal diagnosis in patients with pregnancies following intracytoplasmic sperm injection.
Hum. Reprod. 1999; 14: 2629-2634.

Gesundheitsmonitor Bayern

Vorsorge und Früherkennungsuntersuchungen

Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. 2006; 2:1-2.

Ghisoni L, Ferrazzi E, Castagna C, Levi Setti PE, Masini AC, Pigni A.

Prenatal diagnosis after ART success: the role of early combined screening tests in counselling pregnant patients
Placenta 2003; 24 Suppl B: 99-103.

Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilk K, Sun I, Imani B, Suen LF, Irwin JC, Christiansen M, Overgaard MT, Oxvig C.

Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation.

J Clin Endocrin Metab. 2002; 87: 2359-2366.

Gluckman PD, Hanson MA.

Maternal constraint of fetal growth and its consequences.
Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9: 419-425.

Go AT, Hupkes HW, Lomecky M, Twisk J, Blankenstein JM, van Vugt JM.

Evaluation of a programme for the prenatal screening for Down's syndrome by ultrasonographic nuchal translucency measurement and serum determinations in the first trimester of pregnancy
Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149: 2795-2799.

Gyselaers WJ, Roets ER, Van Holsbeke CD, Vereecken AJ, Van Herck EJ, Straetmans DP, Ombelet WU, Nijhuis JG.

Sequential triage in the first trimester may enhance advance ultrasound scanning in population screening for trisomy 21.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27: 622-627.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A.

Screening of maternal serum for Down's syndrome in the first trimester
N Engl J Med 1998; 338: 955-961.

- Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR.
The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2680-2693.
- Heinonen S, Ryyananen M, Kirkinen P, Hippelainen M, Saarikoski S.
Effect of in vitro fertilization on human chorionic gonadotropin serum concentrations and Down's syndrome screening. *Fertil. Steril.* 1996; 66: 398-403.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ.
Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004; 328: 261. Epub 2004 Jan 23.
- Holzgreve W, Schloo R, Veress L, Schlegel W, Tercanli S, Schneider HPG.
Möglichkeiten der Modifizierung der Risikoangaben für Chromosomenstörungen - Vorteile der sog. "Triple"-Marker-Untersuchungen im Vergleich zum reinen "Altersscreening" *Zentralbl Gynakol* 1994; 116: 643-648.
- Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH.
Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Hum Reprod* 1993; 8: 1942-1947.
- von Kaisenberg CS, Gasiorek-Wiens, Bielicki M, Bahlmann F, Meyberg H, Kossakiewicz A, Pruggmayer M, Kamin G, Fritzer E, Harris C, Arnold N; ; German-Speaking Down Syndrome Screening Group.
Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency and maternal serum biochemistry at 11-14 weeks: a German multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12: 89-94.
- Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H, Lipper S.
The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 831-836.
- Kozlowski P, Knippel AJ, Froehlich S, Stressig R.
Additional performance of nasal bone in first trimester screening *Ultraschall Med* 2006; 27: 336-339.
- Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ, Macri JN.
Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 635-640.
- Lam YH, Yeung WS, Tang MH, Ng EH, So WW, Ho PC.
Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnancies conceived after intracytoplasmic sperm injection and conventional in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2120-2123.
- Lang JM, Lieberman E, Cohen A.
A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational age birth. *Epidemiology* 1996; 7: 369-376.
- Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Conover CA, Oxvig C.
Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001; 504: 36-40.

- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR3rd, Conover CA.
The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 16: 96.
- Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK.
First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27: 156-161.
- Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaidis KH.
First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction
Hum Reprod 2001; 16: 1501-1504.
- Ludwig M, Katalinic A.
Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study.
Reprod Biomed Online. 2002; 5: 171-178.
- Ludwig M.
Development of children born after IVF and ICSI.
Reprod Biomed Online. 2004; 9: 10-12.
- Maymon R, Jauniaux E.
Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update.
Reprod. Biomed. Online 2002; 4: 285-293.
- Maymon R, Shulman A.
Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies.
Hum. Reprod. 2001; 16: 691-695.
- Maymon R, Shulman A.
Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons.
Hum. Reprod. 2002; 17: 1081-1085.
- Maymon R, Shulman A.
Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies.
Prenat Diagn. 2004; 24: 125-129.
- Meschede D, Lemcke B, Stussel J, Louwen F, Horst J.
Strong preference for non-invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection.
Prenat. Diagn. 1998; 18: 700-705.
- Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Mantingh A.
Maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery
Prenat Diagn 1998; 18: 147-152.
- Nese Kavak Z, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H.
The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome.
J Prenat Med. 2006; 34: 145-148.

Nicolaides KH.

Screening for fetal chromosomal abnormalities : need to change the rules.
Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 353-354.

Nicolaides KH, Heath V, Cicero S.

Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks.
Prenat Diagn 2002; 22: 308-315.

Nicolaides KH.

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

Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O.

Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening.
Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 221-226.

Niemimaa M, Suonpaa M, Pereentupa A, Seppala M, Heinonen S, Laitinen P, Ruokonen A, Ryyananen M.
Evaluation of first trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland
Eur J Hum Genet 2001; 9: 404-408.

Niemimaa M, Heinonen S, Seppala M, Hippelainen M, Martikainen H, Ryyananen M.

First-trimester screening for Down's syndrome in in vitro fertilization pregnancies.
Fertil. Steril. 2001; 76: 1282-1283.

Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH.

First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications.
BJOG. 2000; 107: 1265-1270.

Orlandi F, Rossi C, Allegra A, Krantz D, Hallahan T, Orlandi E, Macri J.

First trimester screening with free β -hCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction.
Prenat Diagn 2002; 22: 718-721.

Perheentupa A, Ruokonen A, Tuomivaara L, Ryyananen M, Martikainen H.

Maternal serum beta-HCG and alpha-fetoprotein concentrations in singleton pregnancies following assisted reproduction.
Hum. Reprod. 2002; 17: 794-797.

Pilalis A, Souka A, Antsaklis p, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A.

Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation.
Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29: 135-140.

Räty R, Virtanen A, Koskinen P, Anttila L, Forsstrom J, Laitinen P, Morsky P, Tiitinen A, Ekblad U.

Serum free beta-HCG and alpha-fetoprotein levels in IVF, ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal mid-trimester serum screening for Down's syndrome.
Hum. Reprod. 2002; 17: 481-484.

Sancken, Ulrich

Der so genannte Triple-Test: Eine Standortbestimmung
Deutsches Ärzteblatt 97, Ausgabe 9/2000, Seite A-532 / B-430 / C-406.

- Schielen PC, van Leeuwen-Spruijt M, Belmouden I, Elvers LH, Jonker M, Loeber JG.
Multi-centre first-trimester screening for Down syndrome in the Netherlands in routine clinical practice.
Prenat Diagn. 2006; 26: 711-718.
- Schover LR, Thomas AJ, Falcone T, Attaran M, Goldberg J.
Attitudes about genetic risk of couples undergoing in-vitro fertilization.
Hum Reprod 1998; 13: 862-866.
- Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K.
The first trimester `combined Test` for the detection of Down syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies
Prenat Diagn 2002; 22: 211-215.
- Smith GSC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor M.
Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1762-1767.
- Snijders RJ, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH.
Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks.
Prenat Diagn 1994; 14: 543-552.
- 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 at 10-14 weeks of gestation
Lancet 1998; 352: 343-346.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH.
A screening for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A
Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 231-237.
- Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH.
The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality.
Prenat Diagn. 2000; 20: 792-794.
- Spencer K.
Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A
Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1043-1046.
- Spencer K.
Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome: implications for screening in subsequent pregnancies
Prenat Diagn 2001; 21: 445-447.
- 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.
Br. J. Obstet. Gynecol. 2003; 110: 276-280.
- 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.
Br. J. Obstet. Gynecol. 2003; 110: 281-286.

- Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaidis KH.
Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler.
Prenat Diagn. 2005; 25: 949-953.
- Staboulidou I, Gunter HH, Steinborn A, Gebauer G, Scharf A.
Analysis of the nuchal transparency (NT) screening concept at the gynecological clinic of MHH: a prospective follow-up study.
Z Geburtshilfe Neonatol. 2006; 210: 99-106.
- Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC.
Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane.
J Clin Endocrinol Metabol. 2002; 87: 5235-5240.
- Tercanli S, Holzgreve W, Batukan C, Gerber A, Ermis H, Miny P.
Screening for aneuploidy by first trimester nuchal translucency measurement: results from a prospective trial including 1980 cases in a single center in Switzerland
Ultraschall Med 2002; 23: 22-26.
- Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z.
Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta hCG, PAPP-A and inhibin-A.
Prenat. Diagn. 2003; 23: 990-996.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK.
First trimester serum screening for Down's syndrome
Prenat Diagn 1995; 15: 1227-1240.
- Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA.
Serum markers for Down's syndrome in woman who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999; 106: 1304-1306.
- Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS, Hudson JD, Getchell JP.
Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in a statewide population
Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 793-797.
- WHO Health Data 2004
Geburten mit kongenitalen Anomalien: Down-Syndrom
WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2004.
- Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A.
First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern.
Prenat Diagn 2001; 21: 563-565.
- Wunder D.
Fehlbildungen nach assistierter Reproduktionsmedizin.
Der Gynäkologe 2005; 38: 33-38.
- Yaron Y, Wolman I, Kupferminc MJ, Ochshorn Y, Many A, Orr-Urtreger A.
Effect of fetal gender on first trimester markers and on Down's syndrome screening
Prenat Diagn 2001; 21: 1027-1030.

Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A.

First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome

Fetal Diagn Ther 2002; 17: 352-356.

Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A.

Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome.

Prenat Diagn. 2002; 22: 778-782.

11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. Geipel für ihre Unterstützung und fachliche Beratung bedanken. Weiterhin standen mir Dr. Reinsberg und Dr. Fimmers beratend zur Seite. Bei der Erfassung und Vervollständigung der Daten wurde ich durch das Team der Pränatalambulanz der Universitätsfrauenklinik Bonn unterstützt.

Viel Geduld mussten meine Frau Agnes und mein Sohn Ole aufbringen.

Ein herzliches Dankeschön für die Korrekturen, kritischen Anmerkungen und Hilfestellungen durch Dr. Heucke, Meta und Alfons Krebs sowie Helmut Zimmermann.