

Christina Berner
Dr.med.

Diagnostische Wertigkeit und Validität der erweiterten Ultraschalluntersuchung zur Erkennung von Hinweiszeichen auf eine Chromosomenanomalie

Geboren am 23.10.1969 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 03.05.1989 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/1990 bis SS 1997
Physikum am 24.03.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 14.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Sohn

Die retrospektive Studie erfaßt ein Untersuchungskollektiv von 2070 Schwangeren mit 2102 Kindern, das im Zeitraum Mai 1992 bis Februar 1995 aufgrund der in den Mutterschaftsrichtlinien definierten Indikationen zur Pränataldiagnostik an die Universitätsfrauenklinik Heidelberg überwiesen worden war.

Mit 57,5% und einem Durchschnittsalter der Mütter von 34,1 Jahren war die Altersrisikogruppe (>34 J) überrepräsentiert.

Zum Nachweis oder Ausschluß fetaler Anomalien und/oder einer Chromosomenaberration wurde in allen Fällen eine sonographische Diagnostik und genetische Punktion zur Karyotypisierung des fetalen Chromosomenmaterials durchgeführt.

Entsprechend den Untersuchungsergebnissen wurden bei 195 Feten, 9,3% des Gesamtkollektivs, sonomorphologische und phänotypische Stigmata erkannt.

Bei 54 Feten, 2,6% des Gesamtkollektivs, bestätigte die Chromosomenanalyse eine Aneuploidie.

Durch Zuordnung der Untersuchungsergebnisse war nachvollziehbar, daß 30 der 54 genetisch kranken Feten, 55,6%, bereits beim Ultraschallscreening durch meist multiple pathologische Befunde und eine höhere Fehlbildungsrate (2,7 Anomalien pro Kind gegenüber 1,7 bei genetisch Gesunden) imponierten.

Im ultraschallauffälligen Kollektiv war bei Diagnose Hydrops fetalis mit 55%, Herzvitien mit 38% und Skelettfehlbildungen mit 35% am häufigsten eine Korrelation zu Aneuploidien nachweisbar. Obwohl diese Befunde durchschnittlich nur bei jeweils rund 10% der Feten beobachtet wurden, war mit ihnen die höchste Rate Begleit'anomalien assoziiert, durch sie wurden 46,3% aller Chromosomenanomalien sonographisch auffällig.

Bei Anomalien im Urogenitaltrakt bezog sich die mit 27,3% relativ hohe Aneuploidierate vorwiegend auf die Korrelation zur cystischen Nierendysplasie vom Typ Potter I und II sowie zu einer Nierenbeckenkelchsystemdilatation.

Mit 25% deutlich unter den Erwartungen lag die Häufigkeit chromosomaler Defekte bei Auftreten eines Nackenödems bis hin zum Hygrom.

Unspezifische Auffälligkeiten, wie Abweichungen von der normalen Fruchtwassermenge oder Wachstumsretardierung, waren zwar zahlenmäßig dominant, aber "nur" 18% bzw. rd. 14% dieser Feten aneuploid.

Bei pathologischen Befunden im Gastrointestinaltrakt und im Bereich des Zentralen Nervensystems waren 14,7% bzw. 7,3% der Kinder genetisch krank, auffallend bei Diagnose Hydrocephalus.

Insgesamt betrug die Prävalenz der Aneuploidien im ultraschallauffälligen Kollektiv 15,6% gegenüber 1,3% bei sonographisch unauffälligen Feten.

Bei der sonographischen Erfassung eines pathologischen Phänotyps im Kollektiv der Aneuploidien waren große Unterschiede feststellbar:

Triploidien waren vorwiegend durch unspezifische Symptome wie Wachstumsretardierung und verminderte Fruchtwassermenge ultraschallauffällig. Die sonographisch erfaßten Trisomie 18-Feten ließen eine Korrelation zu Hydramnion erkennen. Kinder mit Turner Syndrom zeigten die erwarteten Hinweiszeichen, Hydrops fetalis und Hygrom. Durch auffällig viele Anomalien imponierten 50% der Trisomie 13-Kinder. Die unerwartet wenigen ultraschallauffälligen Feten mit Down Syndrom waren zur Hälfte durch solitäre Befunde, Hygrom und Hydrops fetalis, erfaßt worden.

Feten mit Klinefelter Syndrom zeigten trotz gezielter Suche keine Symptome.

Die diagnostizierten Befunde ultraschallauffälliger Aneuploider können entsprechend den Ergebnissen zurecht als verdachtgebende Hinweiszeichen gewertet werden, es sind daraus aber keine sicheren Leitsymptome für bestimmte Chromosomenaberrationen zu isolieren.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeichnet sich die Validität der erweiterten Ultraschall-Untersuchung zur Erkennung der Verdachtskriterien einer Chromosomenanomalie in dieser Studie durch eine Sensitivität von 55,6% aus. Mit einer Spezifität von 91,9% konnte eine genetische Erkrankung ausgeschlossen werden.

Der diagnostische Wert des pränatalen US-Screenings drückt sich durch eine positive Prädiktion von 15,4% und eine negative Prädiktion von 98,7% aus.

Die Sensitivität zur Erkennung bestimmter Chromosomenanomalien reicht von 100% bei Triploidien, 85,7% bei Trisomie 18, 70% bei Turner Syndrom, 50% bei Trisomie 13 über 31,6% bei Trisomie 21 bis 0% hinsichtlich Klinefelter Syndrom.

Die Spezifität mit der einzelne Chromosomenaberrationen ausgeschlossen werden konnten, lag immer über 90%.

Durch die pos.Prädiktion von 15,4% im Gesamtkollektiv gegenüber Werten von 0,5 - 4,1 bei einzelnen Chromosomenanomalien wird deutlich, daß es aufgrund sonographischer Hinweiszeichen etwa viermal einfacher ist, mit großer Wahrscheinlichkeit eine Aneuploidie zu erkennen, als einen bestimmten genetischen Defekt vorherzusagen. Die Werte für die neg.Prädiktion liegen bei allen Aberrationen über 99%.

Deutlicher als diese Werte spricht für die Effizienz der nichtinvasiven Pränataldiagnostik, daß in diesem Kollektiv zwar rund 6mal so oft das Altersrisiko der Mütter eine Chromosomenanalyse bedingte, daß aber durch sonographisch indizierte Punktationen mehr als doppelt so viele Aberrationen erfaßt werden konnten. Rund 63% der genetisch kranken Kinder hatten Mütter < 35 Jahre.

Ein Vergleich der Aneuploidieraten ergibt, daß bei 1,3% der Kinder mit normalem Ultraschall ein pathologischer Karyotyp nachgewiesen wurde. Bei sonographisch auffälligen Befunden fanden sich fast 12mal so viele Chromosomenanomalien: 15,4% dieser Kinder waren aneuploid.

Erwartungsgemäß entspricht die ermittelte Validität und diagnostische Wertigkeit des pränatalen US-Screenings nicht der diagnostischen Sicherheit einer genetischen Punktion und Karyotypisierung, auch wenn es nach Stand der Forschung möglich ist, die Sensitivität durch eine zusätzliche Screening-Untersuchung in der Frühschwangerschaft und Messung der fetalen Nackentransparenz zu steigern.

Durch Erfassen morphologischer Marker für strukturelle und chromosomal bedingte Anomalien ermöglicht die US-Untersuchung aber frühzeitig, unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer definierten Risikogruppe, prädiktive Aussagen sowie gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Da diese Pränataldiagnostik allen Müttern zugänglich ist, isoliert sie aus einem normalen Schwangerenkollektiv ein Hochrisikokollektiv und erfasst dabei auch die Problemschwangerschaften, die nicht über anamnestiche Risiken zu erkennen sind.

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung des mütterlichen Alters und der maternalen Serum-Biochemie ist die Effizienz der nichtinvasiven Pränataldiagnostik im Hinblick auf die Risikoabschätzung für chromosomale Aberrationen überzeugend.