

# Ersttrimesterscreening im Zeitalter der zellfreien DNA

---

- Einführung der zellfreien DNA-Tests in der  
Pränataldiagnostik am Universitätsklinikum  
Gießen -

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des

Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Katarina Sima (geb. Sandow) aus Berlin

Gießen 2024

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-  
Universität Gießen**

**- Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Schwerpunkt Pränataldiagnostik -**

Gutachter: Prof. Dr. Roland Axt-Fliedner

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Bräuninger

Tag der Disputation: 14.11.2024

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Ersttrimesterscreening	10
1.1.1 Die fetale Nackentransparenz	13
1.1.2 Mütterliches Alter	16
1.1.3 Biochemische Parameter	16
1.2 Erweitertes Ersttrimesterscreening	17
1.3 Zellfreie DNA-Analyse aus dem mütterlichen Blut	22
1.3.1 Testmethoden	24
1.3.1.1 Praena-Test	24
1.3.1.2 Harmony-Test	25
1.4 Invasive Diagnostik	26
1.4.1 Chorionzottenbiopsie	26
1.4.2 Amniocentese	29
2 Fragestellung und Hypothese	31
3 Material und Methoden	33
3.1 Methodik	33
3.2 Datenerfassung	35
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	37
3.3.1 Einschlusskriterien	37

3.3.2 Ausschlusskriterien	37
4 Ergebnisse	38
4.1 Studienverlauf und Anthropometrie	38
4.2 Kohorte 1	40
4.2.1 Anamnese	42
4.2.2 Altersverteilung	44
4.2.3 Sonographiebefund	51
4.2.4 Ersttrimesterrisiko	58
4.2.5 Weiterführende Diagnostik	68
4.3 Kohorte 2	69
4.3.1 Anamnese	70
4.3.2 Altersverteilung	73
4.3.3 Sonographiebefund	78
4.3.4 Ersttrimesterrisiko	84
4.3.5 Weiterführende Diagnostik	91
4.4 Kohorte 3	93
4.4.1 Anamnese	94
4.4.2 Altersverteilung	96
4.4.3 Sonographiebefund	104
4.4.4 Ersttrimesterrisiko	104
4.4.5 Weiterführende Diagnostik	112
4.5 Kohorte 4	113

4.5.1 Anamnese	115
4.5.2 Altersverteilung	116
4.5.3 Sonographiebefund	117
4.5.4 Ersttrimesterrisiko	117
4.5.5 Weiterführende Diagnostik	120
4.6 Vergleich der Kohorten 1 und 2	121
4.6.1 Anamnese	122
4.6.2 Altersverteilung	124
4.6.3 Sonographiebefund	127
4.6.4 Ersttrimesterrisiko	130
4.7 Vergleich der Ergebnisse der Kohorten 1 und 2 mit Kohorte 3	133
4.2.1 Anamnese	133
4.2.2 Altersverteilung	136
4.2.3 Ersttrimesterrisiko	138
5 Diskussion	141
5.1 Anamnese	141
5.2 Altersverteilung	143
5.3 Sonographiebefund	145
5.4 Ersttrimesterrisiko	146
5.5 Weiterführende Diagnostik	148
6 Zusammenfassung	152

7 Summary	155
8 Literaturverzeichnis	158
9 Abkürzungsverzeichnis	168
10 Danksagung	169
11 Eidesstattliche Versicherung	170

# 1 Einleitung

Das Ersttrimesterscreening<sup>1</sup> ist eine Untersuchung im ersten Drittel der Schwangerschaft, um frühzeitig fetale Fehlbildungen detektieren zu können. Die pränatale Diagnostik hat in den letzten Jahren enormen Stellenwert gewonnen, da immer mehr werdende Eltern sichergehen wollen, dass sie ein gesundes Kind bekommen. Der Begriff Pränataldiagnostik umfasst verschiedene sowohl invasive als auch nichtinvasive diagnostische Maßnahmen, um eine frühzeitige Schädigung des ungeborenen Kindes erkennen und gegebenenfalls auch behandeln zu können.

Bereits im Jahr 1956 gelang es Tijo und Levan den menschlichen Chromosomensatz darzustellen und somit den Weg für die pränatale Diagnostik zu ebnet [1]. Ein weiterer Durchbruch erfolgte im Jahr 1958, als es dem britischen Geburtshelfer Ian Donald gelang, das erste Mal einen Fetus sonographisch darzustellen [2]. Die erste Fruchtwasseruntersuchung mit Karyotypisierung erfolgte dann im Jahre 1960 durch Steele und Breg - beginnend zur

---

<sup>1</sup> im Folgenden abgekürzt mit ETS

## Einleitung

vorgeburtlichen Geschlechtsbestimmung [3]. Bereits zwei Jahre später konnte aber bereits durch die Amniocentese, im zweiten Trimester der Schwangeren, eine Trisomie 21 diagnostiziert werden [4]. In den 1960er Jahren galt allein das Alter der Schwangeren ( $> 35$  Jahre) als Risikofaktor für eine mögliche Chromosomenstörung, welches bereits als Indikation für die invasive Fruchtwasseruntersuchung diente.

Im fortgeschrittenen Alter der Schwangeren kommen autosomale Chromosomenstörungen immer häufiger vor – besonders die Trisomien 13, 18 und 21 [5]. Das Alter der Schwangeren bei der Geburt ihres ersten Kindes stieg allerdings in den westlichen Industrieländern immer weiter an.

In den 1970er Jahren gewann die pränatale Diagnostik, durch die rasche Ausbreitung der Sonographie, immer mehr an Bedeutung. Bisher wurde diese durch die Durchführung der invasiven Amniozentese definiert. Durch die Einführung der Sonographie kam die Idee auf, die Schwangeren zu

## Einleitung

„durchzuscreenen“, um die bis dahin nichtzufriedenstellende Betreuung der Schwangeren zu verbessern, besonders hinsichtlich der perinatalen Mortalität von Mutter und Kind [6]. Die häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung des Kindes sind Frühgeburt, Plazentainsuffizienz und Fehlbildungen. Durch die Sonographie konnte die Frühgeburtlichkeitsrate, durch Feststellung von Zwillingsschwangerschaften, gesenkt sowie der ungefähre Geburtstermin, durch die Messung des biparietalen Durchmessers, bestimmt werden, was zur Senkung der Mortalität von Mutter und Kind führte. Eine „Fehlbildungsdiagnostik“ war durch die Sonographiegeräte allerdings noch nicht möglich. Die invasive Diagnostik verlor durch die Sonographien aber bereits etwas an Bedeutung.

Die Bemühungen für frühestmögliche Entdeckungen von Entwicklungsstörungen des ungeborenen Fetus führte, in den Anfängen der 1980er Jahre, zu einer neuen Möglichkeit – der Chorionzottenbiopsie. Ward et al gelang es 1983 bereits im ersten Trimester Chorionzotten unter Ultraschallkontrolle zu punktieren [7]. Außerdem wurde in dieser Zeit der sogenannte Triple-Test eingeführt. Dieser setzte sich aus einer Bestimmung der Biomarker alpha-Fetoprotein (AFP), des freien humanen

## Einleitung

Choriongonadotropins ( $\beta$ -HCG) und dem unkonjugierten Estriol zusammen [8]. Der Triple-Test verlor allerdings, nach Einführung des ETS in den 1990er Jahren, immer mehr an Bedeutung. Zur Grundvoraussetzung des ETS gehört die Bestimmung des Schwangerschaftsalters, das nun nicht mehr mithilfe der sonographischen Messung des biparietalen Durchmessers, sondern mithilfe der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimester erfolgte [9]. Diese Messung zeigte genauere Ergebnisse, da gezeigt werden konnte, dass die Feten in den ersten Schwangerschaftswochen ein ähnliches Wachstum aufzeigen.

In den 2000er Jahren entstand ein Algorithmus zur Verbindung der bisher verfügbaren Verfahren. Die Berechnung des Aneuploidierisikos für die Trisomien 13, 18 und 21 erfolgt seitdem in der 11+0 bis 13+6. Schwangerschaftswoche unter Zuhilfenahme des mütterlichen Alters, der sonographischen Ausmessung der Nackentransparenz des Feten sowie die Bestimmung biochemischer Marker aus dem mütterlichen Blut

## Einleitung

[10]. Allerdings gewannen hier besonders zwei Marker an Bedeutung - das  $\beta$ -HCG und schwangerschaftsassozierte Plasmaprotein A (PAPP-A). Des Weiteren werden das Gestationsalter, die mütterliche Ethnizität, der mütterliche Raucherstatus, das mütterliche Gewicht und die Art der Befruchtung berücksichtigt. Durch das ETS wurden somit bereits 90% der o.g. Aneuploidien detektierbar (falsch positiv ca. 3-5%) [11]. In einem erweiterten ETS prüft man das Vorhandensein des fetalen Nasenbeins, die Pulsatilität des Ductus venosus und den Fluss über der Trikuspidalklappe. Dadurch konnte die Detektionsrate der Aneuploidien auf 95 % gesteigert sowie die falsch positiven Ergebnisse halbiert werden [12]. Allerdings sind diese Untersuchungen stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Im Jahre 1997 gelang Dennis Lo erstmals der Nachweis zellfreier fetaler DNA (genauer gesagt der Nachweis des Y-Chromosoms) im Blut der Mutter [13]. Dies diente zunächst zur Geschlechtsbestimmung des Fetus bei geschlechtsgebundenen Erkrankungen sowie zur Bestimmung

## Einleitung

des fetalen Rhesusfaktors.

Die Markteinführung der nichtinvasiven Pränataltests<sup>2</sup> erfolgte im Jahre 2011 in den USA. Hier erfolgt der Nachweis der fetalen DNA, die durch den Abbau, der beim fetalen Wachstum abgeschilferten Zellen, freigesetzt und in den Blutkreislauf der Mutter gelangt.

Die Einführung der NIPTs in Deutschland erfolgte im Jahre 2012, allerdings als Selbstzahlerleistung. Seit dem 01.07.2022 werden die Kosten für die NIPTs von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

### 1.1 Das Ersttrimesterscreening

Bereits in den 1980er Jahren führte die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) ein Dreistufenkonzept für Ultraschalluntersuchungen ein, da sich die Untersuchungen als stark Untersucher abhängig zeigten

[14]. Hier wurde nun genau festgelegt, welche Fähigkeiten ein

---

<sup>2</sup> im Folgenden abgekürzt mit NIPT

## Einleitung

Untersucher der Stufe I, der Stufe II und Stufe III vorzuweisen hat. Außerdem wurde festgelegt, dass eine Ultraschalluntersuchung nach der 10., 20. und 30. Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgt.

Seit den 1990er Jahren erfolgte nun das ETS. Dieses erfolgt durch eine Ultraschalluntersuchung in der 11+0 bis 13+6. SSW mit dem Ziel frühzeitig Fehlbildungen zu erkennen, eine intakte Schwangerschaft zu diagnostizieren und den genauen Entbindungstermin, unter Zuhilfenahme der Scheitel-Steiß-Länge, zu bestimmen, außerdem Mehrlingsschwangerschaften festzustellen und eine Risikobestimmung für Chromosomenstörungen bzw. eine spätere Präeklampsie/Plazentainsuffizienz durchzuführen [15]. Im Zentrum der sonographischen Untersuchung steht hier die fetale Nackentransparenz – in Kombination mit dem mütterlichen Alter und biochemischer Parameter ist ein Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung berechenbar. Das mütterliche Alter (> 35 Jahre) diente in den 1960er Jahren als alleiniger Risikofaktor für eine mögliche Chromosomenstörung. Die Detektionsrate lag allerdings nur bei etwa 30% [16]. Unter Hinzuziehung der fetalen

## Einleitung

Nackentransparenz konnte die Detektionsrate auf etwa 70-80% gesteigert werden. Eine Erhöhung der fetalen Nackentransparenz dient allerdings nicht nur als Hinweis auf genetische Syndrome, sondern ist auch bei Herzfehlern oder Fehlbildungen möglich [17]. Mithilfe der Bestimmung biochemischer Marker aus dem mütterlichen Blut ( $\beta$ -HCG und PAPP-A) konnte die Erhöhung der Detektionsrate für Aneuploidien sogar auf 95% gesteigert werden [18]. Durch verschiedene Messmethoden in den einzelnen Laboren kommt es zu verschiedenen Richt- und Normwerten bei den einzelnen laborchemischen Parametern, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht mehr gegeben wäre. Aus diesem Grund wurde die Einheit MoM (multiple of the Median) eingeführt. Für jede Messmethode und auch jede Schwangerschaftswoche muss nun zu jedem erhobenen Parameter aus einer großen Zahl von Schwangerschaften der Median erhoben werden [19].

Das  $\beta$ -HCG bei Feten mit Trisomie zeigte sich zweifach über den Multiplen des Medians (MoM) erhöht, während der MoM des PAPP-A halbiert ist. Allerdings zeigen die Biomarker allein

## Einleitung

nur relativ geringe Detektionsraten (beim PAPP-A liegt diese bei 41-46%, beim  $\beta$ -HCG bei 33-41%) [20]. Aber auch die Beurteilung der biochemischen Marker dient nicht nur der Risikoberechnung für Aneuploidien. Bei erniedrigten Werten können sich hier auch Hinweise für eine spätere Präeklampsie zeigen.

Grundsätzlich muss aber betont werden, dass es sich bei einem ETS nur um ein statistisches Testverfahren handelt, während es sich bei dem NIPT und der invasiven Pränataldiagnostik um diagnostische Testmethoden handelt, die in den folgenden Abschnitten noch genauer erläutert werden.

### 1.1.1 Fetale Nackentransparenz

Während sonographische Parameter eine fetale Chromosomenstörung erst im zweiten Trimester anzeigen können, steht mit der fetalen Nackentransparenz<sup>3</sup> ein hochsensitiver Screeningparameter bereits zwischen der 11. und 14.

---

<sup>3</sup> im Folgenden abgekürzt mit NT

## Einleitung

Schwangerschaftswoche zur Verfügung [21]. Die Messung der NT erfolgt im ersten Trimester der Schwangerschaft, mithilfe der Sonographie, bei einer Scheitel-Steiß-Länge zwischen 45 mm und 84 mm. Eine geringe NT ist als physiologisch anzusehen. Mit zunehmender NT steigt aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer fetalen Anomalie [22]. Als Nackenödem bezeichnet man eine Flüssigkeitsansammlung zwischen der Haut und dem darunterliegenden Bindegewebe im Bereich der fetalen Halswirbelsäule. Von einer erhöhten NT spricht man bei Werten über der 95. Perzentile [23]. In der 11-14. SSW sollte die fetale NT nicht mehr als 3,5 mm betragen. Zu den häufigsten Befunden mit einem Nackenödem gehören die Trisomien 13, 18 oder 21 oder das Turner-Syndrom. Allerdings können auch Erkrankungen des Herzens zu einer Flüssigkeitsansammlung führen. Zur weiteren Berechnung des Vorliegens einer Aneuploidie sind die biochemischen Parameter und das mütterliche Alter von Bedeutung. Etwa 80% der Feten mit Trisomie 21 und anderen größeren Aneuploidien können bereits über die NT-Messung und das maternale Alter

## Einleitung

als Risikogruppe ermittelt werden – mit einer falsch positiven Rate von 5% [24].

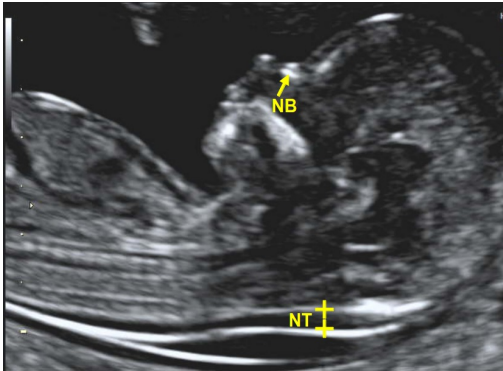


Abb. 1.1.1.1 Normale fetale NT (Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>)



Abb. 1.1.1.2 Erhöhte fetale NT (Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>)

## Einleitung

### 1.1.2 Mütterliches Alter

Chromosomenstörungen kommen, bei erhöhtem mütterlichem Alter, immer häufiger vor [25]. In Deutschland gilt eine Schwangere ab 35 Jahren als Risikoschwangere [26].

### 1.1.3 Biochemische Parameter

Die biochemischen Parameter freies  $\beta$ -hCG und PAPP-A haben sich für das Screening auf Aneuploidien im ersten Trimester etabliert [27]. Diese beiden Parameter werden im mütterlichen Blut gemessen und unter Einbeziehung des Gestationsalters mit den jeweiligen Normalkonzentrationen verglichen.

Das humane Choriongonadotropin (hCG) wird vorwiegend in Zytotrophoblasten, einer Zellschicht, die später die Plazenta bildet, synthetisiert. Bis zur 12. Schwangerschaftswoche steigt die Konzentration parallel zur Zellmasse des Zytotrophoblasten an und fällt danach wieder steil ab. Beim Vorliegen einer

## Einleitung

Trisomie 21 ist die Konzentration erhöht [28].

Die Konzentration des schwangerschaftsassozierten Plasmaprotein A (PAPP-A) steigt im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich an. Erniedrigte Werte stehen mit einer Trisomie 21 in Verbindung [29]. Etwa zwei Drittel aller Trisomie 21 Schwangerschaften sind über die biochemischen Marker in Kombination mit dem Alter der Mutter als Risikogruppe erkennbar. Nach den bisherigen Studien führt eine kombinierte Risikoberechnung unter Berücksichtigung des PAPP-A und des freien beta-HCG unter Einbeziehung der sonographischen NT-Messung im ersten Trimenon zu einer Entdeckungsrate einer Trisomie 21 von 89% [30].

### 1.2 Erweitertes Ersttrimesterscreening

In einem erweiterten ETS erfolgt nun außerdem die

## Einleitung

Beurteilung des Vorhandenseins eines Nasenbeins bzw. das Vorliegen eines zu stumpfen Gesichtswinkels [31]. Ein zu kleiner Oberkiefer, mit flachem Gesicht, ist hier auf Trisomie 21 hinweisend. In der 11. bis 13. Schwangerschaftswoche haben ein hoher Anteil von Feten mit Trisomie 21 und anderen chromosomalen Abnormalitäten ein hypoplastisches bzw. ein nicht sichtbares Nasenbein [32]. Außerdem wird der Blutfluss im Ductus venosus und über der Trikuspidalklappe überprüft. Bei physiologischer Herzaktion des Fetus sollte über dem Ductus venosus eine 3-gipflige Kurve darstellbar sein. Der erste Gipfel stellt die Sogwirkung in der Systole aufgrund der Ventrikelkontraktion dar. Darauffolgend ist ein zweiter Gipfel während der frühen Diastole zu sehen. Dieser entsteht in der frühen Diastole durch die Sogwirkung bei der Öffnung der Trikuspidalklappe. Im Anschluss folgt die A-Welle in der späten Diastole (Abb. 1.2.1). Die atriale Kontraktion lässt die Strömungsgeschwindigkeit hier zwar verlangsamen, aber trotzdem positiv bleiben. Bei reverser A-Welle (Abb. 1.2.2) über dem Ductus venosus bzw. auch einem darstellbaren

## Einleitung

Rückwärtsfluss über der Trikuspidalklappe (Abb.1.2.4) ist eine Chromosomenanomalie mit vorliegendem Herzfehler wahrscheinlicher [33]. Die Detektionsrate der Aneuploidien kann somit auf 95% gesteigert werden, bei einer Halbierung der falsch positiven Ergebnisse [34].

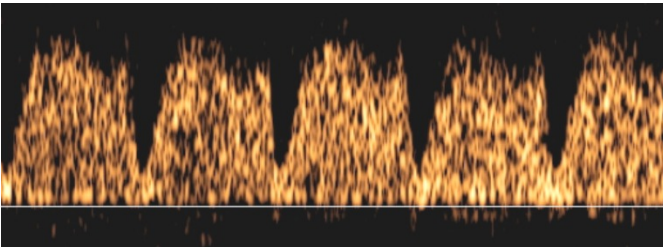


Abb.1.2.1:

Positive A-Welle über dem Ductus venosus (Fetal Medicine Foundation, (<http://www.fetalmedicine.org>))

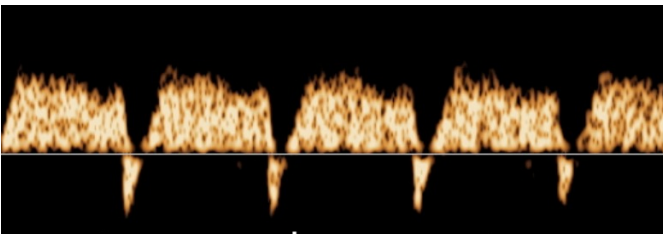


Abb.1.2.2:

reverse A-Welle über dem Ductus venosus (Fetal Medicine Foundation, (<http://www.fetalmedicine.org>))

## Einleitung

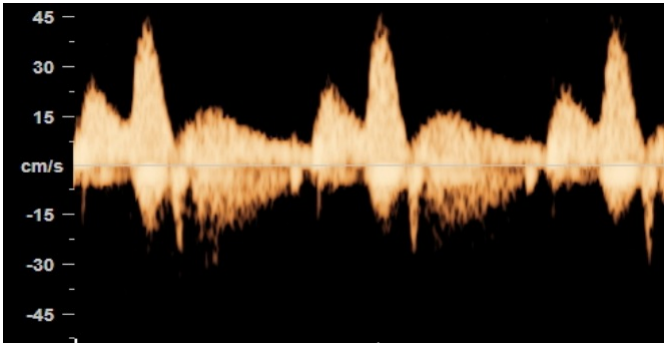


Abb. 1.2.3:

Normaler Fluss an der Trikuspidalklappe (Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>)

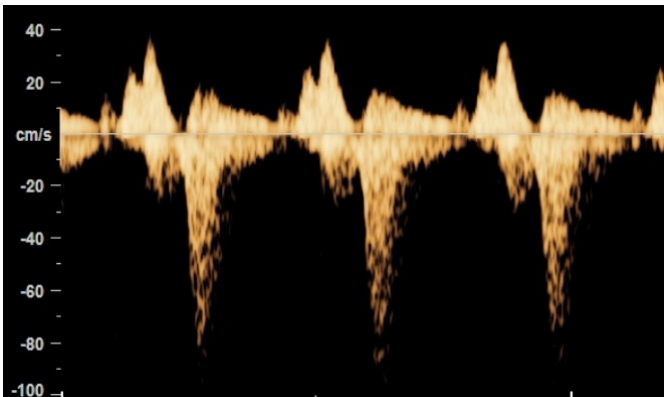


Abb.1.2.4:

Trikuspidalklappenregurgitation (Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>)

Des Weiteren wird nach sogenannten Softmarkern Ausschau gehalten. Als Softmarker werden sonographische

## Einleitung

Veränderungen definiert, die auch bei gesunden Feten vorkommen, aber mit einem leicht erhöhten Risiko für chromosomale Anomalien einhergehen. Zu diesen Softmarkern gehören Plexus-choroideus-Zysten, hyperechogene intrakardiale Foci, ein hyperechogener Darm und das Vorliegen einer Hydronephrose [35].

Außerdem erfolgt die sonographische Überprüfung von Fehlbildungen. Hierbei wird nicht nur das Kranium mit dem Vorhandensein von Falx cerebri, einem normal konfigurierten Cerebellum, vorderen und hinteren Teilen der Seitenventrikel und dem Plexus choroideus überprüft, sondern auch auf eine physiologische Anatomie des Gesichtes geachtet. Sind die Orbitae mit Linsen und Augäpfeln darstellbar? Befinden sich Maxilla und Mandibula in parallelen Ebenen? Sind auch Stirnbein, Nasenbein, Nase, Ober- und Unterkiefer sowie die Lippen darstellbar?

Zur weiteren sonographischen Diagnostik gehört auch die Beurteilung der Wirbelsäule – zeigt sich die Haut darüber verschlossen? Zeigt sich eine physiologische Thoraxform? Wie

## Einleitung

ist das Herz im Vierkammerblick konfiguriert? Sind die Rippen und der Magen vorhanden? Erscheint der Darm normal echogen?

Auch die Nieren und die Harnblase werden dargestellt sowie die Extremitäten durch das Vorhandensein der Extremitätenknochen und der Form und Haltung der Hände/Füße überprüft. Dadurch können bereits in den ersten Schwangerschaftswochen 50% der ausgeprägten Fehlbildungen im Bereich von Gesicht, Thorax, Urogenitalsystem, Skelett,

Herz und Hirn entdeckt werden [36]. Zu den schweren Fehlbildungen zählen die Omphalozele, eine Megablase, Holoprosenzephalie und der AV-Kanal. Diese gehen mit einer Erhöhung des Vorliegens einer Chromosomenstörung einher.

Ein Anstieg der sonographischen Beurteilbarkeit fetaler Organe erfolgt bei einer Zunahme der SSL [37].

### **1.3 Zellfreie DNA-Analyse aus dem mütterlichen Blut**

Seit dem Jahre 2012 steht nun auch die Analyse der zellfreien

## Einleitung

fetalen DNA<sup>4</sup>, im mütterlichem Blut, als weiterer nichtinvasiver Test, im Universitätsklinikum Gießen zur Verfügung.

Während der Schwangerschaft befinden sich die Erbinformationen des Kindes in Form von zellfreien DNA-Bruchstücken im mütterlichen Blutkreislauf [38]. Diese werden zwar häufig als „fetale“ DNA bezeichnet, entstammen jedoch aus apoptotischen Zellen der Plazenta. Diese DNA ist stark fragmentiert- die Mehrzahl der DNA-Teilstücke kleiner als 200 Basenpaare [39]. Diese wird mittels hochentwickelter Methoden zur DNA-Analyse auf die häufigsten chromosomalen Aberrationen (Trisomie 13, 18 und 21) untersucht (z.B. durch Next Generation Sequencing). Bei einigen Testanbietern ist auch eine Untersuchung auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen, Triploidien und Mikrodeletionssyndromen möglich.

Mithilfe des NIPT konnte eine Detektionsrate der Trisomie 21

---

<sup>4</sup> im Folgenden abgekürzt mit cfDNA

## Einleitung

von 99,2% mit einer falsch positiven Rate (FPR) von 0,09% erreicht werden. Für die Trisomie 18 liegt die Detektionsrate bei 96,3% mit einer FPR von 0,13%, für die Trisomie 13 bei 91,0% (FPR 0,13%) [40].

### 1.3.1 Testmethoden

Im Jahre 2012-2015 wurden am Universitätsklinikum Gießen zwei verschiedene nichtinvasive Pränataltests angeboten. Als Testbasis dient das „Next generation sequencing“, bei dem mithilfe der parallelen Sequenzierung zahlreicher DNA-Fragmente zeitgleich Millionen von Nukleotidsequenzen einer Probe amplifiziert und sequenziert werden können [41]. Dabei entstehen große Datenmengen, die mit dem Referenzgenom abgeglichen werden.

#### 1.3.1.1 Praena-Test

Das Testprinzip des Praena-Tests erfolgt mittels „massively parallel sequencing“ (MPS). Hier werden simultan Millionen DNA-Fragmente sowohl mütterlichen als auch plazentaren

## Einleitung

Ursprungs sequenziert. Die Zuordnung der Fragmente zum Ursprungschromosom erfolgt aufgrund der Nukleotidabfolge. Im Fall einer Aneuploidie ermittelt man einen relativen Überschuss bzw. ein Defizit der dem jeweiligen Chromosom zuzuordnenen DNA-Menge.

Mithilfe dieses Testverfahrens können nicht nur die Trisomien 13,18 und 21 detektiert werden, sondern auch die Feststellung X-chromosomaler Aberrationen.

### 1.3.1.2 Harmony-Test

Die Auswertung des Harmony-Tests erfolgt mithilfe „chromosome selective sequencing“. Dieses Testprinzip setzt auf gezielte Auswertung, bei der nur bestimmte Chromosomen typische Regionen sequenziert und die Relationen der DNA-Mengen für die jeweilige Untergruppe verglichen werden. Dadurch kann der Testaufwand deutlich reduziert werden und bei einem „Next generation sequencing“-Lauf mehrere Proben gleichzeitig analysiert werden [42].

## Einleitung

### 1.4 Invasive Pränataldiagnostik

Unter einer invasiven Pränataldiagnostik versteht man Maßnahmen, bei denen man fetales Zellmaterial, durch einen körperlichen Eingriff, zur weiteren genetischen Untersuchung gewinnt. Zu den meist durchgeführten invasiven pränataldiagnostischen Verfahren gehören insbesondere die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese. Ziel dieser Untersuchungen ist es, im Vergleich zu den nicht-invasiven Methoden, mit größerer Sicherheit fetale Chromosomenstörungen, Stoffwechselerkrankungen und Infektionen zu detektieren. Die invasiven Eingriffe werden sonografisch gesteuert durchgeführt, um die maternalen und fetalen Risiken des Eingriffs, wie beispielsweise Verletzungen, gering zu halten.

#### 1.4.1 Chorionzottenbiopsie

Bei einer Chorionzottenbiopsie<sup>5</sup> (auch CVS = chorionic villus sampling, Chorionbiopsie oder Plazentapunktion) werden die Chorionzotten, Bestandteile der späteren Plazenta, mittels einer Biopsie entnommen. Während des ersten Trimenons umkleidet

---

<sup>5</sup> im Folgenden abgekürzt mit CVS

## Einleitung

extraembryonales Gewebe die Außenseite der Amnionhöhle. Im Bereich des Nabelschnuransatzes verdickt es sich zum Chorion frondosum, welches mit Chorionzotten besetzt und genetisch identisch zum Fetus ist. Der Eingriff kann bereits in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche erfolgen, wodurch es seit den 1980er Jahren möglich wurde frühzeitig Schwangerschaftsabbrüche, aus medizinischer Indikation, durchzuführen, welche für die Schwangere weniger risikoreich sind [43]. Die Biopsie kann transzervikal bereit ab der 11. Schwangerschaftswoche erfolgen. Der Vorteil dieser Technik ist nicht nur die frühestmögliche Durchführbarkeit, sondern auch die Gewinnung von mehr Chorionzotten, als bei der transabdominalen Durchführung, welche erst ab der 12. Schwangerschaftswoche möglich ist. Allerdings wird die transzervikale Biopsie nur in sehr wenigen Zentren durchgeführt, weil die Abortrate hier deutlich höher liegt, als bei der transabdominalen Variante [44]. Dadurch erfolgt die transzervikale Variante nur noch bei einer Hinterwandplazenta oder schwierigen abdominellen Verhältnissen, die das transabdominale Verfahren unmöglich machen [45]. Insgesamt

## Einleitung

kann gesagt werden, dass die Abortrate beider Entnahmetechniken von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist, welche bei erfahrenen Untersuchern bei 1,5-2% liegt [46]. Die Detektionsrate der CVS beträgt 97,8%, bei einer falsch-positiven Rate von 1-2% [47]. Besonders zu beachten ist es bei dieser Methode, dass es aufgrund von Mosaikbildungen zu falsch-positiven, falsch-negativen oder zweifelhaften Ergebnissen kommen kann.

Ein Teil der Zellen werden bereits für einen Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)-Schnelltest aufbereitet, da sich ausreichend Zellen in den Proben befinden. Im herkömmlichen FISH-Verfahren werden noch im intakten Zellkern die Chromosomen X,Y, 13, 18 und 21 mit verschiedenen fluoreszierenden Sonden markiert und unter dem Fluoreszenzmikroskop ausgewertet [48]. Das Ergebnis liegt bereits nach 4-24 Stunden vor. Eine weitere Analyse erfolgt in einem genetischen Labor mittels Kurzzeitkultur nach 24-72 Stunden. So kann zeitnah ein vorläufiges Ergebnis hinsichtlich

## Einleitung

Aneuploidien geliefert werden. Allerdings unterliegen die Trophoblastzellen einer starken Mutationsrate, weswegen die weniger mutationsfähigen Mesenchymzellen für eine Langzeitkultur aufgearbeitet und nach 10-21 Tagen analysiert werden können [49].

### 1.4.2 Amniocentese

Die Amniocentese wird, im Gegensatz zur Chorionzottenbiopsie, erst in der 15. bis 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Bei dem Eingriff erfolgt eine transabdominale Entnahme von Fruchtwasser. Das Fruchtwasser enthält Zellen, die zum überwiegenden Anteil aus der Eihaut der Mutter (Amnionzellen) und zum geringeren Anteil aus der äußeren Haut des Fetus (fetale Zellen) stammen. Die darin enthaltenen fetalen Zellen werden zur Karyotypisierung herangezogen, in dem sie vorher durch Zentrifugation von den mütterlichen Zellen getrennt und anschließend in einem Brutschrank inkubiert werden. Nach ca. 10-14 Tagen haben sich die fetalen Zellen ausreichend vermehrt, um analysiert zu werden. Ein Schnelltest hätte

## Einleitung

aufgrund der wenigen Zellen in der Probe nur wenig Aussagekraft, so dass die Langzeitkultur abgewartet werden muss [50].

Das Risiko des invasiven Eingriffs besteht insbesondere in einer Fruchtwasserleckage, welcher aber meist nicht persistent ist [51]. Es kann aber auch in vereinzelt Fällen zu einem vorzeitigen Blasensprung kommen. Verletzungen von Mutter oder Feten, aber auch der Nabelschnurgefäße sind durch die sonographische Kontrolle sehr selten. Das Risiko einer durch den Eingriff entstehenden Infektion ist bei der Amniocentese etwas höher, als bei der Chorionzottenbiopsie, da sich in der Amnionflüssigkeit weniger Immunzellen befinden. Die Abortrate liegt bei 0,5-1% [52]. Die diagnostische Sicherheit der Amniocentese liegt bei ca. 99,4%. Fehldiagnosen sind meist auf die Kontamination mit mütterlichen Zellen zurückzuführen.

## 2 Fragestellung und Hypothesen

Seit Einführung der Diagnostik mittels cfDNA im Jahre 2012 ist für die werdenden Mütter eine neue minimalinvasive Untersuchungsmöglichkeit entstanden, um eine Vorhersage über mögliche Aneuploidien des Feten zu treffen.

In Anlehnung an die bisher verfügbaren Testverfahren (insbesondere der invasiven Testmöglichkeiten) soll nun untersucht werden, wie sich in den ersten drei Jahren nach Einführung der cfDNA am Universitätsklinikum Gießen, die neue Testmethode etabliert hat und in wieweit dadurch invasive Diagnostikmöglichkeiten eingespart werden konnten.

Entsprechend der Untersuchungsziele werden folgende Arbeitshypothesen formuliert:

### **Hypothese 1:**

In den ersten drei Jahren, nach Einführung der cfDNA-Tests am Universitätsklinikum Gießen, konnte gezeigt werden, dass die nichtinvasive Untersuchung, in Hinblick auf die Vorhersage einer Aneuploidie, der invasiven Diagnostik gleichzusetzen ist.

### **Hypothese 2:**

In den ersten drei Jahren, nach Einführung der cfDNA-Tests am Universitätsklinikum Gießen, konnte gezeigt werden, dass die nichtinvasive Untersuchung, in Hinblick auf die Vorhersage einer Aneuploidie, der invasiven Diagnostik überlegen ist.

### **Hypothese 3:**

In den ersten drei Jahren, nach Einführung der cfDNA-Tests am Universitätsklinikum Gießen, konnte gezeigt werden, dass die nichtinvasive Untersuchung, in Hinblick auf die Vorhersage einer Aneuploidie, der invasiven Diagnostik unterlegen ist.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Insgesamt wurden die Akten von 1418 Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum vom 1.1.2012 – 31.12.2015 ein ETS am Universitätsklinikum Gießen, in der Abteilung der Pränataldiagnostik, unter Leitung von Prof. Dr. Axt-Fliedner, erhalten haben bzw. im Zuge eines ETS vorstellig waren. Alle in dieser Statistik eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im ersten Trimester einer Schwangerschaft und unterzogen sich einer ausführlichen Anamnese mit einer darauffolgenden pränatalen Ultraschalluntersuchung. Bei einem Teil der Patientinnen wurde darüber hinaus eine cfDNA-Untersuchung bzw. eine invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese) vorgenommen. Aufgrund des weiteren Verlaufs des Ersttrimesterscreenings, haben wir die Patientinnen in vier verschiedene Kohorten aufgeteilt.

In der ersten Kohorte inkludierten wir alle Patientinnen, die das gesamte ETS am Universitätsklinikum durchführen ließen,

## Material und Methoden

inklusive biochemische Parameter, die auf eine Chromosomenanomalie hindeuten könnten.

In der zweiten Kohorte befinden sich die Patientinnen, die ein ETS am Universitätsklinikum Gießen durchführen ließen, aber die Bestimmung der biochemischen Parameter ablehnten.

Alle Patientinnen, die extern ein ETS bekommen haben und darauffolgend in unser Haus überwiesen wurden, haben wir in Kohorte drei zusammengefasst.

Kohorte vier setzt sich aus den Patientinnen zusammen, die sich mit einer Mehrlingsschwangerschaft in unserem Hause zum ETS vorstellten. Diese Patientinnen haben wir in dieser Arbeit erwähnt, aber nicht mit in die spätere Analyse miteinbezogen, da die Ergebnisse von mehreren Feten bei gleicher Anamnese die Auswertung verfälscht hätten.

Somit analysierten wir retrospektiv Patientenkollektiv und Indikationen für weiterführende Untersuchungen bereits im ersten Trimester der Schwangerschaft. Ziel dieser Arbeit ist es die erhobenen Ergebnisse der aufeinanderfolgenden Jahre zu vergleichen und festzustellen, in wieweit die nichtinvasive Untersuchung mittels cfDNA sich bereits in den ersten drei

## Material und Methoden

Jahren nach Einführung am Universitätsklinikum Gießen etablieren konnte und welches Patientenkollektiv insbesondere von dieser neuen Methode profitiert.

### 3.2 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte aus den Akten der Patientinnen, aus denen standardisiert die nachfolgenden Parameter erfasst wurden:

- Alter der Patientin zum Zeitpunkt der pränataldiagnostischen Untersuchung
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Gestationsalter zum Zeitpunkt der pränataldiagnostischen Untersuchung
- Familienanamnese (bereits vorliegende Chromosomenanomalien in der Familie vorbekannt? Gehäufte Aborte?)
- Eventuell vorgenommene weiterführende Untersuchungen (cfDNA Untersuchung, invasive Diagnostik)
- Sonographische Auffälligkeiten im Rahmen der ersten Ultraschalluntersuchung im ersten Trimester

## Material und Methoden

- Hintergrundrisiko für Chromosomenanomalien
- Adjustiertes Risiko für Chromosomenanomalien nach durchgeführtem ETS
- Biochemische Parameter

Zusätzlich wurde bei den Patientinnen mit einem hohen adjustierten Risiko für Chromosomenanomalien, bei denen pränataldiagnostisch keine Chromosomenanomalie eruiert werden konnte, das postpartale Outcome ermittelt, da dieses in den pränataldiagnostischen Akten teils nicht vollständig erfasst war. Die Ermittlung erfolgte über Nachfrage bei dem behandelnden Gynäkologen bzw. durch direkter telefonischer Nachfrage bei der jeweiligen Patientin. Leider haben wir hier nur Daten in der ersten Kohorte finden können, diese waren zum Teil auch unvollständig. Daher wurde das Outcome nicht mit in die Analyse mit aufgenommen, aber erwähnt.

Die Eingabe der Daten erfolgte in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel, mit dessen Hilfe der Mittelwert und die Standardabweichung bei den quantitativen Ergebnissen berechnet wurde.

## Material und Methoden

### 3.3 Ein-und Ausschlusskriterien

#### 3.3.1 Einschlusskriterien

- a) Vorstellung der Schwangeren am  
Universitätsklinikum Gießen im Zeitraum vom 1.1.2012  
- 31.12.2015 im Rahmen des Ersttrimesterscreenings
- b) weibliches Geschlecht
- c) Schwangerschaft

#### 3.3.2 Ausschlusskriterien

Fehlende biometrische Parameter

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Studienverlauf und Anthropometrie

Zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2015 ließen am Universitätsklinikum Gießen 1507 Patientinnen ein ETS durchführen. Für unsere Untersuchung mussten 89 Patientinnen aufgrund fehlender biometrischer Daten gestrichen werden. Bei 1027 Patientinnen wurde ein komplettes ETS in unserem Hause durchgeführt, diese haben wir in „Kohorte 1“ analysiert. 177 Patientinnen haben die biochemische Bestimmung der Blutparameter abgelehnt, aber das ETS bei uns durchführen lassen, daher haben wir diese der „Kohorte 2“ zugewiesen und deren Daten separat ausgewertet. Aus den Facharztpraxen der Umgebung wurden uns 135 Patientinnen überwiesen, die bereits im niedergelassenen Bereich ein ETS haben durchführen lassen – diese wurden in „Kohorte 3“ zusammengefasst. Alle Mehrlingsschwangerschaften wurden in „Kohorte 4“ inkludiert. Kohorte 4 ist in dieser Arbeit nur erwähnt und spielt bei der späteren Auswertung keine Rolle. *Abbildung 4.1* fasst den Patienteneinschluss in einem Flussdiagramm zusammen. Es konnten somit 1418

## Ergebnisse

Patientinnen, aufgeteilt in vier Kohorten, in unsere Auswertung aufgenommen werden. Die 89 Patientinnen mit fehlender Biometrie wurden komplett aus der Analyse gestrichen.

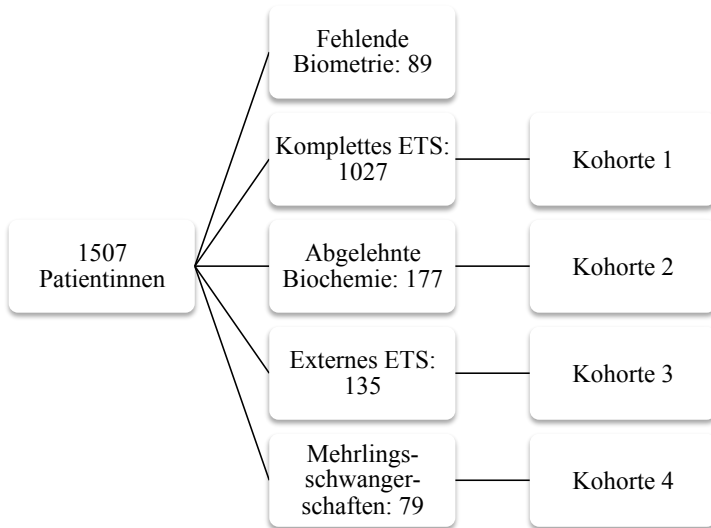


Abbildung 4.1 Flussdiagramm zum Patienteneinschluss

In *Tabelle 4.1* haben wir die vier verschiedenen Kohorten in Abhängigkeit von ihrem Vorstellungsjahr aufgeführt. In den Jahren 2013 und 2014 konnte eine deutliche Zunahme der Vorstellungen verzeichnet werden, welche aber 2015 wieder abnahm.

## Ergebnisse

Tabelle 4.1: Patientinnen mit ETS abhängig von ihrem Vorstellungsjahr in absoluten Zahlen/in Prozent

<b>Jahr</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Komplettes ETS in absoluten Zahlen</b>	196	318	378	135	<b>1027</b>
Komplettes ETS in %	19,08	30,96	36,81	13,15	100
<b>ETS mit Ablehnung der Biochemie in absoluten Zahlen</b>	30	50	73	24	<b>177</b>
ETS mit Ablehnung der Biochemie in %	16,95	28,25	41,24	13,56	100
<b>Patientinnen mit externem ETS in absoluten Zahlen</b>	24	34	59	18	<b>135</b>
Patientinnen mit externem ETX in %	17,78	25,19	43,70	13,33	100
<b>Mehrlingsschwangerschaften in absoluten Zahlen</b>	13	31	26	9	<b>79</b>
Mehrlingsschwangerschaften in %	16,46	39,24	32,91	11,39	100
<b>Alle Vorstellungen in absoluten Zahlen</b>	263	433	536	186	<b>1418</b>
Alle Vorstellungen in %	18,55	30,54	37,78	13,12	100

Im Folgenden haben wir die vier verschiedenen Kohorten bezüglich ihrer Anamnese, des Alters und ETS Risikos in Bezug auf die weiterführende Diagnostik analysiert.

### 4.2 Kohorte 1

In der ersten Kohorte haben die Patientinnen ein komplettes ETS, inklusive Biochemie, in unserer Abteilung durchführen lassen. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt des ETS

## Ergebnisse

durchschnittlich **33,29 Jahre alt**  $\pm$  4,92, in der **13,2. SSW**  $\pm$  0,63 und hatten einen **BMI von 25,45**  $\pm$  5,23. Von den insgesamt 1027 Patientinnen hatten bereits vor dem Screening 40 ein niedriges<sup>6</sup> Hintergrundrisiko, 859 ein intermediäres<sup>7</sup> und 128 ein hohes<sup>8</sup>. Wie in *Abbildung 4.2* zu erkennen ist, änderte sich das Risiko nach erfolgtem Screening deutlich vom mittleren/hohen Hintergrundrisiko in ein niedriges adjustiertes Risiko. Es zeigten nun 852 ein niedriges adjustiertes Risiko, 154 ein mittleres und 21 ein hohes.

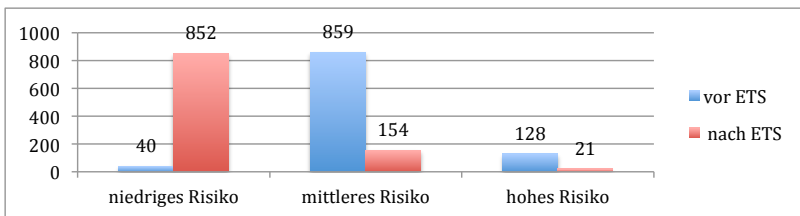


Abbildung 4.2: Risikoprofil der 1027 Patientinnen vor und nach dem ETS

---

<sup>6</sup> niedriges Risiko bei einer Wahrscheinlichkeit von  $> 1:1000$

<sup>7</sup> intermediäres Risiko bei einer Wahrscheinlichkeit von  $1:100$  bis  $1:1000$

<sup>8</sup> hohes Risiko bei einer Wahrscheinlichkeit von  $< 1:100$

## Ergebnisse

### 4.2.1 Anamnese

Wie in allen medizinischen Fragestellungen, spielt auch im ETS die Anamnese eine besondere Rolle. In unserer Analyse haben wir eruiert, ob die Patientinnen bereits in der Familie bzw. in vorherigen Schwangerschaften bezüglich Aneuploidien vorbelastet sind. Des Weiteren haben wir bisherige Aborte - da auch diese auf Chromosomenstörung zurückzuführen sein könnten -, in der Schwangerschaft erfolgte Infektionen und vorbekannte Fehlbildungen/Erkrankungen in der Familie mitberücksichtigt. 439 der 1027 Patientinnen hatten eine auffällige Anamnese (42,75%).

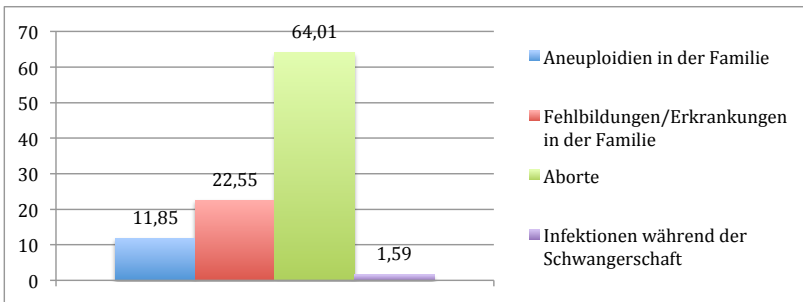


Abbildung 4.2.1 Patientinnen mit auffälliger Anamnese in Prozent

Bereits **64,01%** der Patientinnen mit auffälliger Anamnese hatten ein oder mehrere Aborte. Außerdem waren **11,85%** der

## Ergebnisse

Frauen in der Familienanamnese mit Aneuploidien vorbelastet. Von den 439 Frauen, mit auffälliger Anamnese, wurden bei 29 (6,61%) eine weiterführende Untersuchung durchgeführt (Tabelle 4.2.1). Bei einer Patientin zeigte sich die CVS auffällig (69 XXX), bei einer weiteren der Harmony-Test (Triple X). Beide Patientinnen hatten bereits mehrere Aborte in der Anamnese.

Tabelle 4.2.1 Invasive Diagnostik in Abhängigkeit von der Anamnese in absoluten Zahlen (\* Patientin mit 69XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

	<b>Invasive Diagnostik</b>	<b>Noninvasive Diagnostik</b>	<b>Keine weiterführende Untersuchung</b>
<b>Aneuploidien in der Familie</b>	3 (5,77%)	1 (1,92%)	48 (92,31%)
<b>Fehlbildungen/Erkrankungen in der Familie</b>	1 (1,01%)	3 (3,03%)	95 (95,96%)
<b>Aborte</b>	5* (1,78%)	14** (4,98%)	262 (93,24%)
<b>Infektionen in der Schwangerschaft</b>	2 (28,57%)	-	5 (71,43%)

Von diesen 29 weiterführenden Untersuchungen waren elf invasiv (37,93%) und 18 noninvasiv (62,07%). Insbesondere bei den Frauen mit bereits mehreren vorangegangenen Aborten

## Ergebnisse

wurde hier eine noninvasive Diagnostik durchgeführt. In *Abbildung 4.2.2* sind die Zusammenhänge der Anamnese und weiterführenden Untersuchung als Flussdiagramm zusammengefasst.

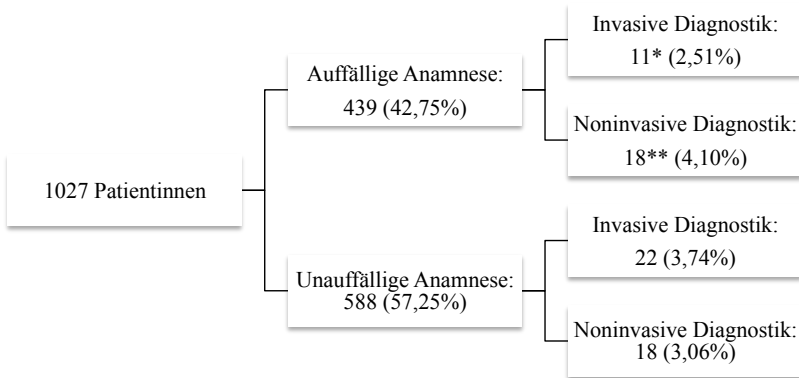


Abbildung 4.2.2 Flussdiagramm der weiterführenden Untersuchung in Abhängigkeit von der Anamnese (\*Patientin mit 69 XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

### 4.2.2 Altersverteilung

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Risikoverteilung im ETS – früher wie bereits oben erwähnt sogar der einzige – ist das Alter der werdenden Mutter. Nachfolgend haben wir verglichen, in wie weit das Patientenalter einen Einfluss auf eine mögliche weiterführende Untersuchung im ETS

## Ergebnisse

genommen hat. Zu den weiterführenden Untersuchungen zählen sowohl die invasiven Untersuchungen - die Amniocentese und Chorionzottenbiopsie - als auch die nun neu eingeführten noninvasiven Untersuchungen, die cfDNA-Tests. In dieser Kohorte waren die Patientinnen durchschnittlich 33,29 Jahre alt  $\pm$  4,92.

Zur besseren Übersicht haben wir die Patientinnen in drei Altersgruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 231 Patientinnen in einem Alter von bis zu 29 Jahren. In *Tabelle 4.2.2* ist die genaue Alterszusammenstellung der Patienten zu erkennen. Hier ist bereits deutlich, dass die Vorstellungen mit dem Patientenalter zunahmen.

## Ergebnisse

Tabelle 4.2.2 < 30-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>17</b>	1	<b>24</b>	14
<b>18</b>	3	<b>25</b>	21
<b>19</b>	3	<b>26</b>	21
<b>20</b>	4	<b>27</b>	33
<b>21</b>	6	<b>28</b>	46
<b>22</b>	9	<b>29</b>	58
<b>23</b>	12	<b>Gesamt</b>	231

In der zweiten Altersgruppe haben wir alle Patientinnen in einem Alter von 30 bis 34 Jahren zusammengefasst. Auch hier konnten wir weiterhin eine Zunahme der Vorstellungen - mit zunehmendem Patientenalter - verzeichnen (*Tabelle 4.2.3*). In dieser Altersgruppe erfolgten 354 Patientenvorstellungen.

Tabelle 4.2.3 30-34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>30</b>	51	<b>33</b>	70
<b>31</b>	63	<b>34</b>	95
<b>32</b>	75	<b>Gesamt</b>	354

## Ergebnisse

In *Tabelle 4.2.4* ist die Altersverteilung der über 34-Jährigen verzeichnet. Hier sieht man nun wieder eine Abnahme der Patientenvorstellungen mit zunehmenden Lebensalter. Die Altersgruppe der 34- bis 36-Jährigen war am meisten vertreten.

Tabelle 4.2.4 > 34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>35</b>	88	<b>42</b>	9
<b>36</b>	89	<b>43</b>	13
<b>37</b>	74	<b>44</b>	9
<b>38</b>	45	<b>45</b>	3
<b>39</b>	54	<b>46</b>	2
<b>40</b>	41		
<b>41</b>	15	<b>Gesamt</b>	442

Nun haben wir die drei Altersgruppen mit dem jeweiligen Vorstellungsjahr verglichen (*Tabelle 4.2.5*). In jedem Jahr kann man erkennen, dass sich vermehrt ältere Patientinnen vorstellten.

## Ergebnisse

Tabelle 4.2.5 Vorstellungsjahr der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter in absoluten Zahlen

	2012	2013	2014	2015	Gesamt
<b>19-29 Jahre</b>	41	60	92	38	231
<b>30-34 Jahre</b>	64	116	127	47	354
<b>&gt; 34 Jahre</b>	91	142	159	50	442

Vergleicht man nun das Patientenalter mit der jeweiligen weiterführenden Untersuchung (Tab. 4.2.6), sind die Ergebnisse recht ausgeglichen. Offensichtlich hier, dass die weiterführenden Untersuchungen im zunehmenden Alter vermehrt durchgeführt wurden. Außerdem wurden in dieser Kohorte nur Aneuploidien in der Gruppe der über 34-Jährigen nachgewiesen.

Tab. 4.2.6 Patientenalter in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik in absoluten Zahlen (\* Patientin mit 69XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

	Invasive Diagnostik	Noninvasive Diagnostik
<b>19-29 Jahre</b>	4	3
<b>30-34 Jahre</b>	7	8
<b>&gt; 34 Jahre</b>	22*	25**

## Ergebnisse

Da es aber auch insgesamt zu vermehrten Vorstellungen in einem fortgeschrittenen Alter kam, haben wir in *Tabelle 4.2.7* die weiterführende Diagnostik der Patientinnen in prozentualer Abhängigkeit von den allen Patientinnen in der jeweiligen Alterskategorie angeben. Auch hier ist zu sehen, dass die weiterführende Diagnostik im zunehmenden Lebensalter anstieg. Insbesondere bei den über 34-jährigen Frauen haben sich die weiterführenden Untersuchungen im Vergleich zu den jüngeren Patientinnen mehr als verdoppelt.

Tabelle 4.2.7 Patientenalter in Abhängigkeit der weiterführenden Diagnostik im prozentualen Anteil aller vorgestellten Patientinnen der jeweiligen Alterskategorie

	Invasive Diagnostik	Noninvasive Diagnostik
<b>19-29 Jahre</b>	1,73	1,30
<b>30-34 Jahre</b>	1,98	2,26
<b>&gt; 34 Jahre</b>	4,98	5,67

Zur vollständigen Übersicht ist in *Abbildung 4.2.3* und *4.2.4* das Flussdiagramm aus *Abbildung 4.2.2* weitergeführt. Beide auffälligen weiterführenden Untersuchungen in dieser Kohorte, waren bei über 34-jährigen Patientinnen, die eine auffällige Anamnese hatten.

## Ergebnisse

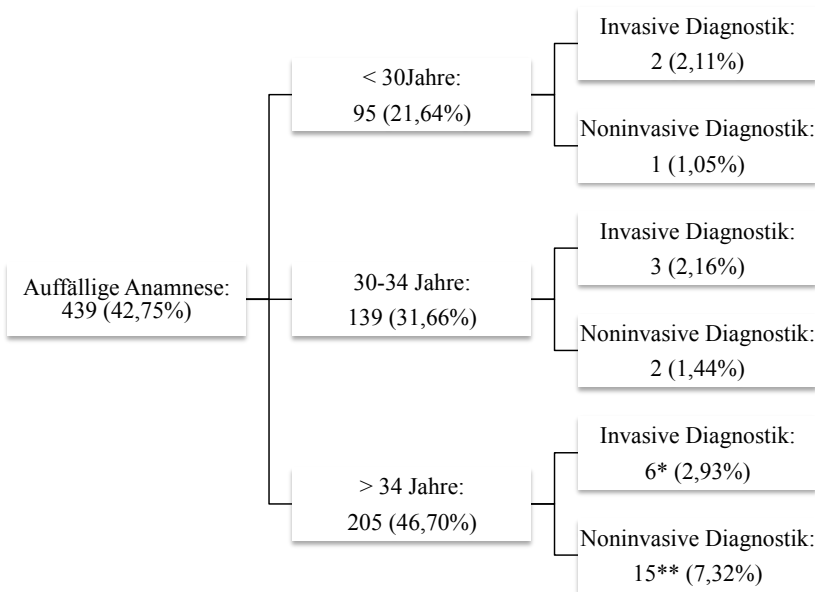


Abbildung 4.2.3 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese (\* Patientin mit 69XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

## Ergebnisse

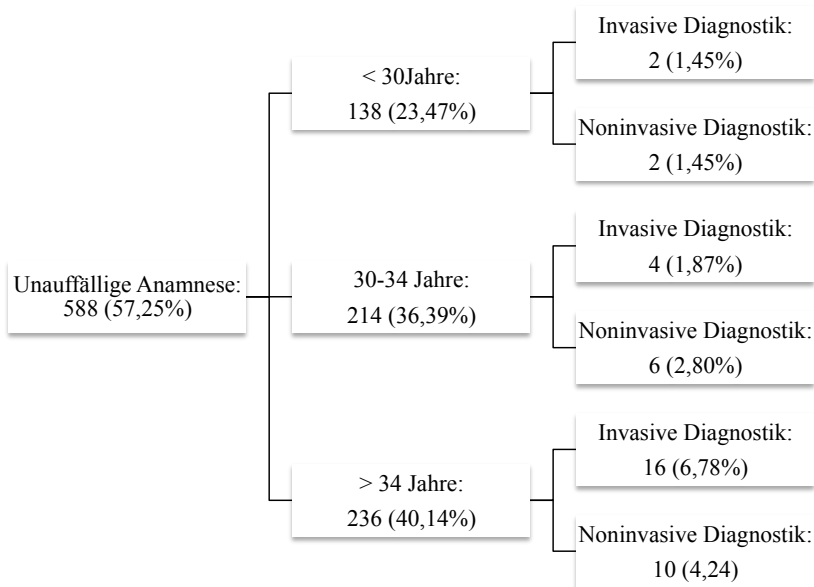


Abbildung 4.2.4 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit unauffälliger Anamnese

### 4.2.3 Sonographiebefund

Auch der Sonographiebefund gehört zu wichtigen Bestandteilen des ETS. Auch hier haben wir im Folgenden geschaut, inwieweit der Sonographiebefund, im ersten Trimenon, einen Einfluss auf die weiterführende Untersuchung genommen hat. Zum Zeitpunkt des ETS zeigten 32 der 1027 Schwangeren eine auffällige Sonographie (3,12%). Zu diesen

## Ergebnisse

Auffälligkeiten zählten insbesondere die oben genannten Softmarker. In *Tabelle 4.2.8* sind die sonographischen Auffälligkeiten in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik aufgeführt.

Tabelle 4.2.8 Patientinnen mit auffälligem Sonographiebefund in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik in absoluten Zahlen (\* Patientin mit 69XXX in der CVS)

	<b>Invasive Diagnostik</b>	<b>Noninvasive Diagnostik</b>	<b>Keine weiterführende Diagnostik</b>
<b>SUA</b>	5* (33,33%)	-	10 (66,67%)
<b>EIF im Ventrikel</b>	4 (40,00%)	3 (30,00%)	3 (30,00%)
<b>Hydronephrose</b>	-	-	1 (100%)
<b>Trikuspidalregurgitation</b>	-	-	2 (100%)
<b>Omphalozele</b>	-	-	2 (100%)
<b>Nabelschnurzyste</b>	-	1 (50,00%)	1 (50,00%)

Von diesen 32 Patientinnen wurde bei 13 Patientinnen (40,63%) eine weiterführende Diagnostik durchgeführt – neun invasive und vier noninvasive Untersuchungen. Auch hier haben wir die Flussdiagramme (*Abbildungen 4.2.2, 4.2.3 und 4.2.4*) weiter fortgeführt – siehe die *Abbildungen 4.2.5 bis 4.2.10*).

## Ergebnisse

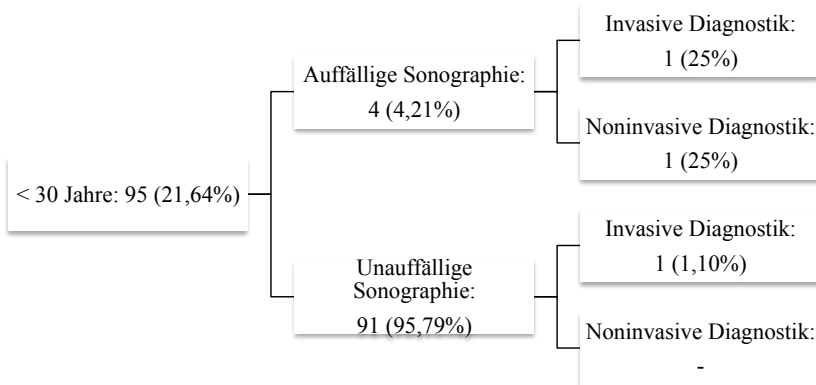


Abbildung 4.2.5 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

In *Abbildung 4.2.5* ist ersichtlich, dass 50% der Frauen unter 30 Jahren, mit auffälliger Sonographie und Anamnese, eine weiterführende Diagnostik bekommen haben, aber nur 1,10% der Frauen mit unauffälliger Sonographie, aber auffälliger Anamnese.

## Ergebnisse

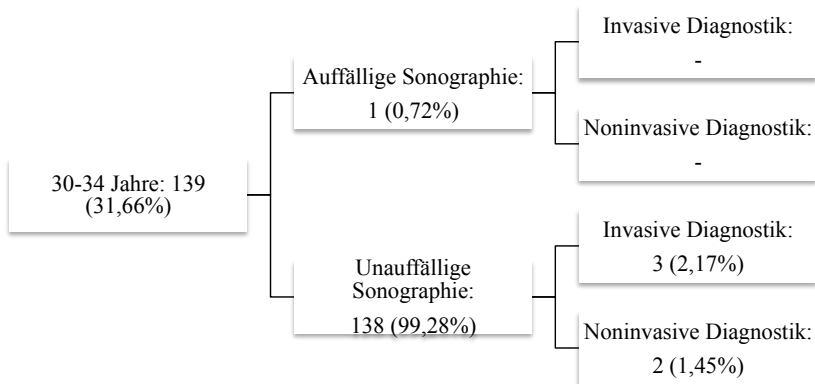


Abbildung 4.2.6 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und zwischen 30 bis 34 Jahren

Bei den 30-bis 34-jährigen Frauen haben hingegen bereits 3,62% der Patientinnen mit unauffälliger Sonographie und auffälliger Anamnese eine weiterführende Diagnostik durchführen lassen (*Abbildung 4.2.6*).

## Ergebnisse

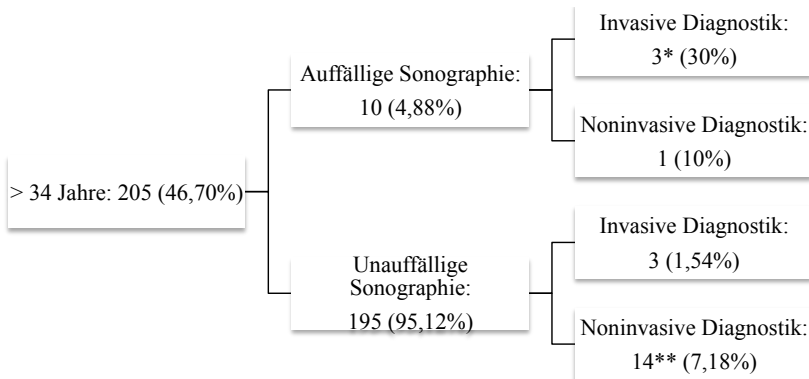


Abbildung 4.2.7 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und über 34 Jahren (\*Patientin mit 69XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

In der Altersgruppe der über 34-Jährigen mit auffälliger Anamnese, haben sich bereits 40% der Patientinnen mit auffälliger Sonographie für eine weiterführende Untersuchung entschieden, bei denen mit unauffälliger Sonographie waren es nun schon 8,72% (*Abbildung 4.2.7*).

Bei den < 30-jährigen Patientinnen mit unauffälliger Anamnese und Sonographie wurde bei 2,94% eine weiterführende Untersuchung durchgeführt (*Abbildung 4.2.8*). Bei den 30- bis 34-Jährigen waren es bereits 3,83% (*Abbildung 4.2.9*) und 40%

## Ergebnisse

bei den Frauen, derselben Alterskategorie, mit auffälliger Sonographie.

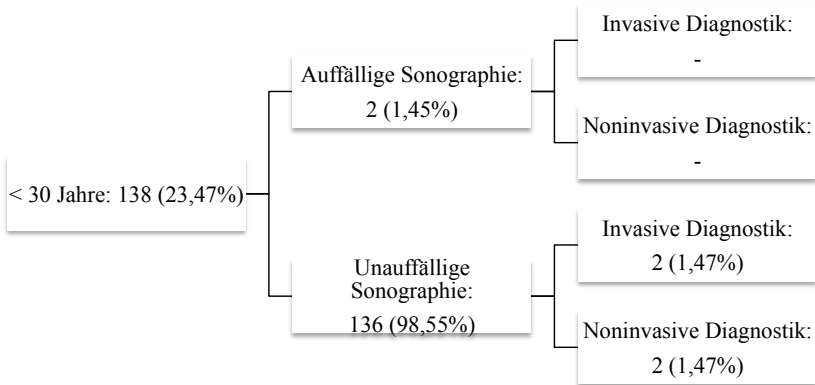


Abbildung 4.2.8 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

## Ergebnisse

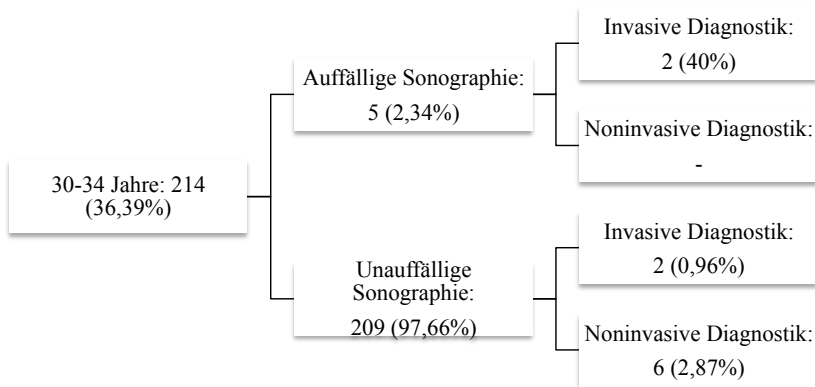


Abbildung 4.2.9 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** zwischen 30 bis 34 Jahren

Bei den über 34-jährigen Frauen mit unauffälliger Anamnese haben sich 50%, mit auffälliger Sonographie, für eine weiterführende Diagnostik entschieden und 9,29% mit unauffälliger Sonographie.

## Ergebnisse

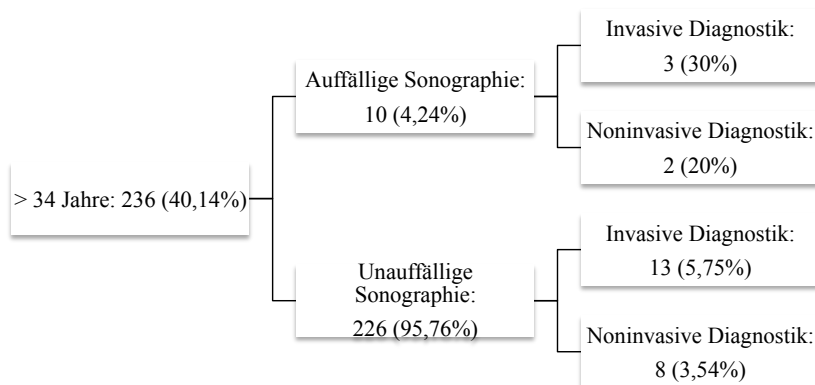


Abbildung 4.2.10 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** über 34 Jahren

### 4.2.4 ETS Risiko

Die 1027 Patientinnen stellten sich bereits vor dem ETS mit einem gewissen Hintergrundrisiko für das Vorliegen einer Aneuploidie in der Schwangerschaft vor. Dies ist, wie bereits oben beschrieben, von mehreren Faktoren abhängig. In *Tabelle 4.2.9* haben wir verglichen, inwieweit das Hintergrundrisiko, aber auch das adjustierte Risiko – also das Risiko nach dem ETS – einen Einfluss auf die weiterführende Untersuchung hatten. Bei nur **16,41%** aller Patientinnen mit hohem Hintergrundrisiko wurde eine weiterführende Diagnostik

## Ergebnisse

durchgeführt. Nach dem ETS waren es bereits **76,19%** der Frauen, mit hohem adjustierten Risiko, die eine weiterführende Diagnostik durchführen ließen.

Tabelle 4.2.9: Prozentualer Anteil der Patientinnen der jeweiligen Risikogruppe mit weiterführender Diagnostik in Abhängigkeit aller Patientinnen dieser Kohorte mit demselben Risikoprofil vor und nach dem ETS

<b>Risiko vor ETS</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Mittel</b>	<b>Hoch</b>
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	2,5	5,82	16,41
<b>Risiko nach ETS</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Mittel</b>	<b>Hoch</b>
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	1,76	24,67	76,19

Insgesamt wurden 69 weiterführende Untersuchungen in dieser Kohorte durchgeführt. Vergleicht man nun die Abhängigkeit dieser von dem adjustierten ETS Risiko (*Tabelle 4.2.10*) kann man feststellen, dass insbesondere bei den Patientinnen mit intermediärem ETS Risiko in erster Linie die nichtinvasiven Untersuchungen erfolgten. Patientinnen, mit niedrigem und hohem adjustierten Risiko, haben insbesondere einen invasiven Eingriff durchführen lassen.

## Ergebnisse

Tabelle 4.2.10: Weiterführende Untersuchung der Patientinnen in Abhängigkeit vom Risikoprofil nach dem ETS

<b>Risikoprofil</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit invasiver Untersuchung in %</b> (absolute Zahlen)	<b>68,75</b> (10)	<b>29,73</b> (12)	<b>68,75</b> (11)
<b>Anteil der Patientinnen mit nichtinvasiver Untersuchung in %</b> (absolute Zahlen)	<b>31,25</b> (5)	<b>70,27</b> (26)	<b>31,25</b> (5)

Auch das adjustierte Risiko - nach dem ETS - haben wir in unserem bereits in *Abbildung 4.2.2* begonnenen Flussdiagramm eingefügt (*Abbildung 4.2.11 bis 4.2.13*).

## Ergebnisse

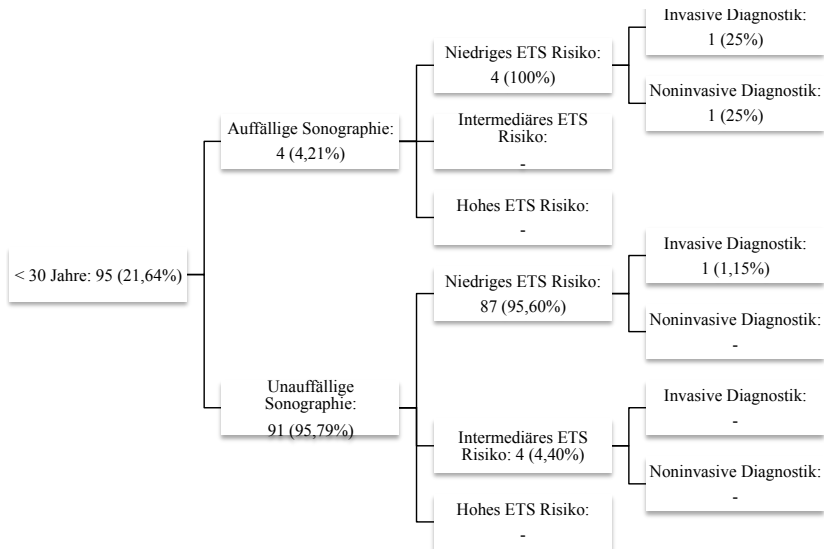


Abbildung 4.2.11 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2*, *4.2.3* und *4.2.5* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

Bei den unter 30-jährigen Patientinnen mit auffälliger Anamnese und Sonographie haben 50% der Frauen, trotz niedrigem adjustierten ETS Risiko, eine weiterführende Untersuchung erhalten (*Abbildung 4.2.11*). Bei den 30- bis 34-jährigen ist eher bei intermediärem/hohem Risiko eine weiterführende Diagnostik erfolgt (*Abbildung 4.2.12*).

## Ergebnisse

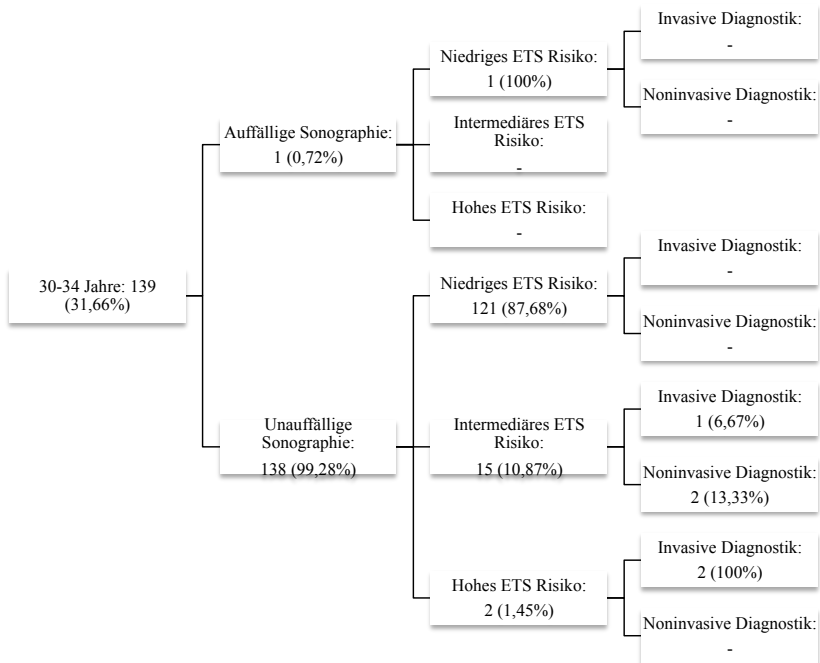


Abbildung 4.2.12 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2*, *4.2.3* und *4.2.6* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und von 30 bis 34 Jahren

## Ergebnisse

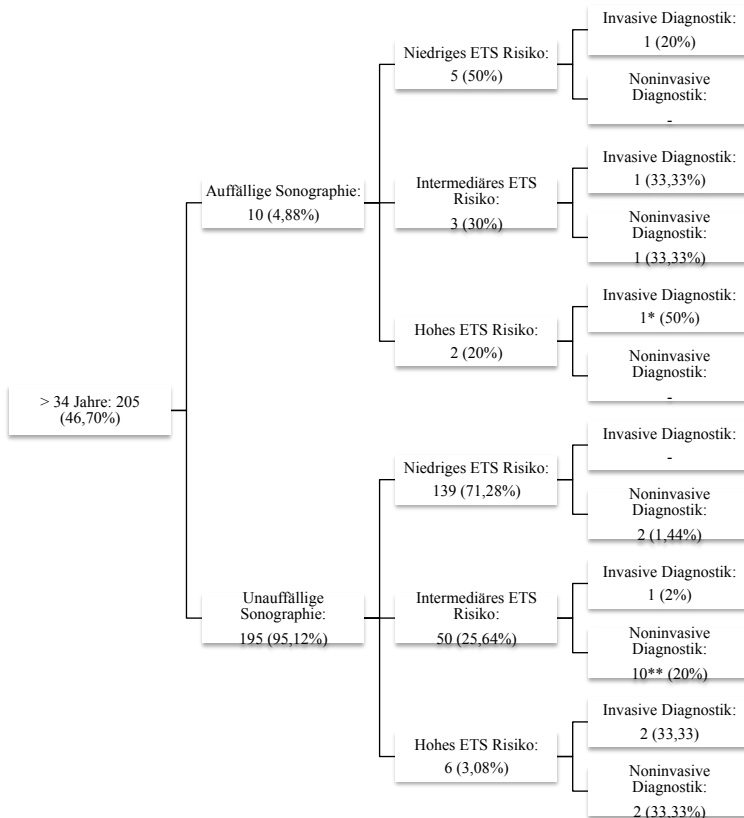


Abbildung 4.2.13 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2*, *4.2.3* und *4.2.7* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und über 34 Jahren (\* Patientin mit 69 XXX in der CVS, \*\* Patientin mit Triple X im Harmony-Test)

Auffällig viele noninvasive Untersuchungen sind in der Gruppe der über 34-jährigen Patientinnen erfolgt, die ein intermediäres

## Ergebnisse

ETS Risiko und eine auffällige Anamnese, bei unauffälliger Sonographie, hatten (20%) (*Abbildung 4.2.13*).

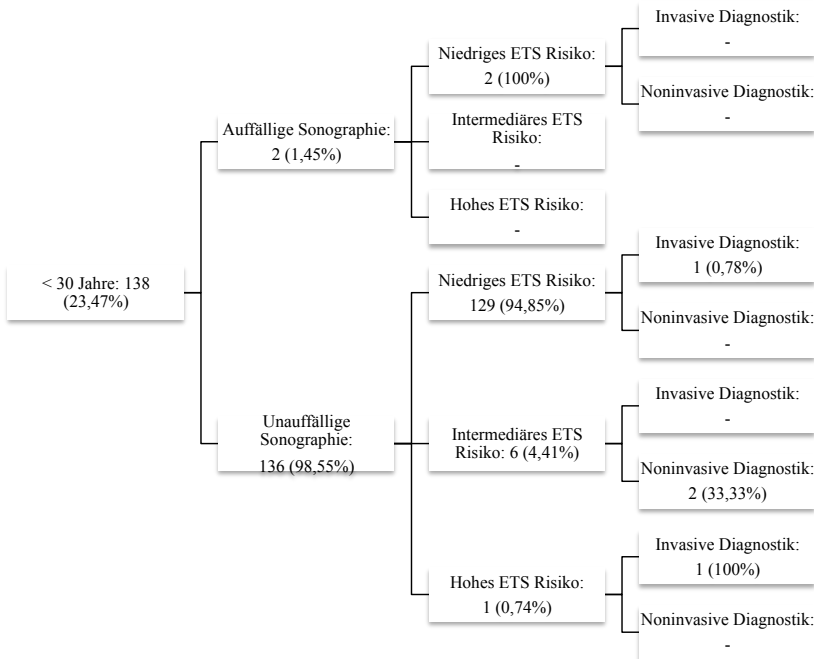


Abbildung 4.2.14 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2*, *4.2.3* und *4.2.8* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

Bei den unter 30-Jährigen, mit unauffälliger Anamnese, sind, trotz auffälliger Sonographie, keine weiterführenden Diagnostiken erfolgt (*Abbildung 4.2.14*). Bei den Frauen der gleichen Alterskategorie und unauffälliger Sonographie sind,

## Ergebnisse

bei denen mit intermediärem Risiko, nur noninvasive Untersuchungen durchgeführt worden, bei denen mit hohem Risiko nur invasive.

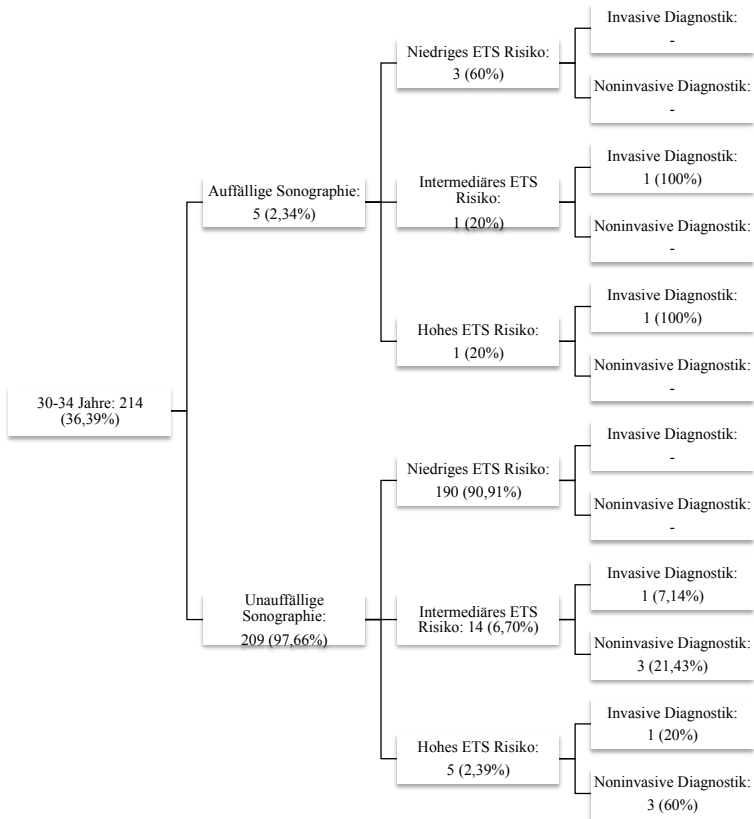


Abbildung 4.2.15 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2*, *4.2.3* und *4.2.9* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und zwischen 30 bis 34 Jahren

## Ergebnisse

In *Abbildung 4.2.15* sieht man ebenfalls, dass insbesondere die Patientinnen mit intermediärem Risiko, ohne auffällige Sonographie, in dieser Altersgruppe einen cfDNA-Test durchführen ließen. Bei auffälliger Sonographie sind nur invasive Untersuchungen erfolgt.

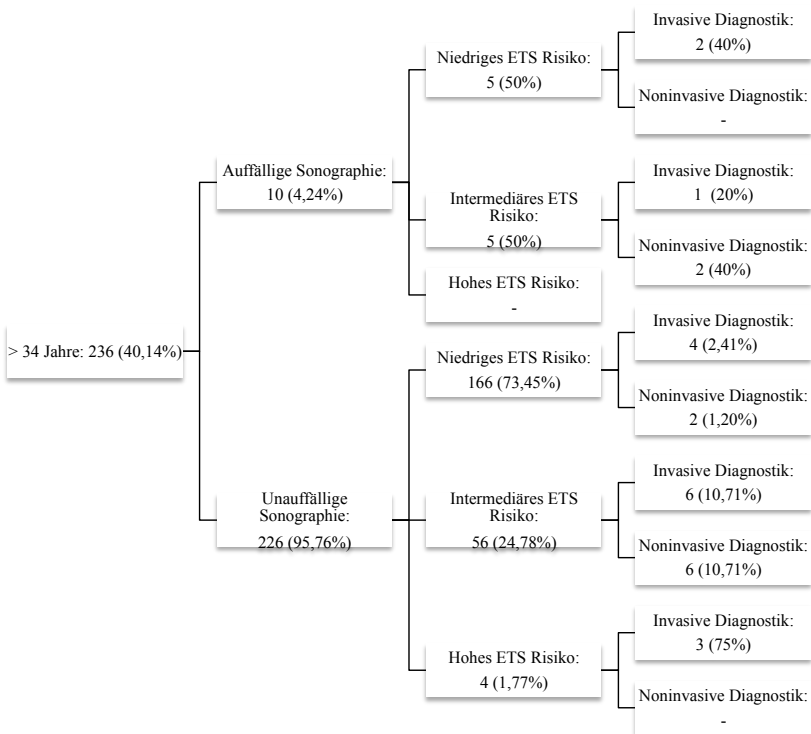


Abbildung 4.2.16 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.2.2 und 4.2.3 und 4.2.10* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und über 34 Jahren

## Ergebnisse

Bei den über 34-jährigen Patientinnen mit unauffälliger Anamnese (*Abbildung 4.2.16*) waren die weiterführenden Untersuchungen sehr durchwachsen. Aber auch hier wurden bei den Frauen mit hohem ETS Risiko nur invasive Diagnostiken durchgeführt.

Von den insgesamt 21 Patientinnen, mit hohem Risiko nach erfolgtem ETS, ließen nur 16 (76,19%) eine weiterführende Untersuchung durchführen. Dabei konnte bei einer Patientin, durch eine Chorionzottenbiopsie, eine Aneuploidie festgestellt werden (69 XXX). Somit hatten **6,25%** aller Patientinnen, mit weiterführender Untersuchung und hohem ETS Risiko ein auffälliges Ergebnis.

Die anderen 20 Frauen, mit hohem ETS Risiko, haben wir versucht telefonisch zu erreichen, um zu erfahren, ob die Kinder gesund geboren wurden – leider war dies nicht mehr bei allen möglich. Acht Patientinnen waren nicht mehr erreichbar (**38,10%**). Neun der 21 Frauen haben anamnestisch ein gesundes Kind geboren (**42,86%**). Eine weitere Frau hat ihre Schwangerschaft abgebrochen, da der Fetus im Verlauf eine ausgeprägte Mikrocephalie, im Sinne einer primären Anlagestörung, entwickelt hat. Zwei Kinder haben nach der

## Ergebnisse

Geburt eine Entwicklungsverzögerung gezeigt (9,52%) – eine Aneuploidie konnte bei diesen aber nicht festgestellt werden.

### 4.2.5 Weiterführende Diagnostik

Die 69 Patientinnen, bei denen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt wurde, haben wir uns zuletzt noch einmal genauer angesehen. Sieht man sich die durchgeführten Eingriffe je nach Vorstellungsjahr an (*Abbildung 4.2.17*), erkennt man eine Abnahme der invasiven Eingriffe, die nichtinvasiven Eingriffe haben dagegen deutlich zugenommen. Im Jahre 2012 konnte in dieser Kohorte kein cfDNA-Test verzeichnet werden, im Jahre 2015 wurden diese dagegen ausschließlich durchgeführt.

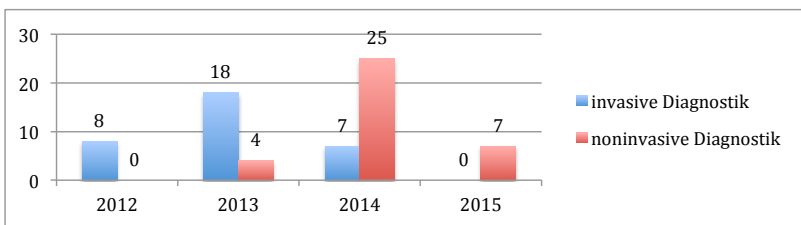


Abbildung 4.2.17 Verteilung der weiterführenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom Vorstellungsjahr in absoluten Zahlen

## Ergebnisse

Von allen durchgeführten weiterführenden Untersuchungen zeigten zwei (**2,90%**) ein auffälliges Ergebnis - wie in Tabelle 4.2.11 dargestellt. Auffällig ist hier, dass eine Patientin nach ihrem ETS nur noch ein mittleres Risiko hatte, obwohl es vor dem ETS bereits hoch war.

Tabelle 4.2.11: Patientinnen mit auffälliger weiterführender Untersuchung

	Alter	Anamnese	Sonographiebefund	Risiko vor ETS	Risiko nach ETS	Testergebnis
1	35	Abort, starke Blutungen	SUA	Mittel (1:253)	Hoch (1:33)	CVS: 69 XXX
2	44	Sieben Aborte	unauffällig	Hoch (1:26)	Mittel (1:517)	Harmony: Triple X

## 4.3 Kohorte 2

In der zweiten Kohorte haben die Patientinnen ein ETS in unserer Abteilung durchführen lassen, die Biochemie wurde aber abgelehnt. Insgesamt waren es 177 Frauen, die zum Zeitpunkt des ETS durchschnittlich **32,12 Jahre alt**  $\pm$  5,26 waren, in der **13,2. SSW**  $\pm$  0,68 und einen **BMI von 25,08**  $\pm$  5,59 hatten. Von den insgesamt 177 Patientinnen hatten bereits

## Ergebnisse

vor dem Screening 10 ein niedriges Hintergrundrisiko, 155 ein intermediäres und zwölf ein hohes. Wie in *Abbildung 4.3.1* zu erkennen ist, änderte sich das Risiko nach erfolgtem Screening auch in dieser Kohorte deutlich vom mittleren Hintergrundrisiko in ein niedriges adjustiertes Risiko. Es zeigten nun 140 ein niedriges adjustiertes Risiko, 36 ein mittleres und nur eine ein hohes.

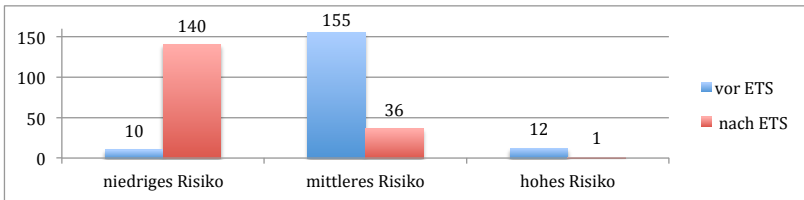


Abbildung 4.3.1: Risikoprofil der 177 Patientinnen vor und nach dem ETS

### 4.3.1 Anamnese

Auch in dieser Kohorte haben wir die Anamnese der vorstelligen Patientinnen berücksichtigt. Bei 65 der 177 Frauen war diese bereits auffällig (36,72%). Auch in dieser Kohorte stellten sich hauptsächlich Frauen vor, die bereits mehrere Aborte in der Anamnese aufwiesen (*Abbildung 4.3.2*).

## Ergebnisse

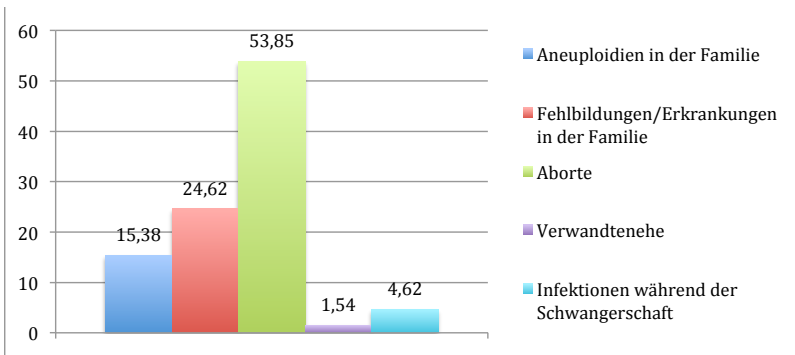


Abbildung 4.3.2 Patientinnen mit auffälliger Anamnese in Prozent

In *Tabelle 4.3.1* sind die sechs der 65 Frauen mit auffälliger Anamnese dargestellt, bei denen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt wurde (9,23%). Insbesondere die Frauen mit Aneuploidien in der Familie haben eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen. Eine AC zeigte sich bei diesen auch auffällig (45XY rob (13;14)(q10;q10)).

## Ergebnisse

Tabelle 4.3.2 Invasive Diagnostik in Abhängigkeit von der Anamnese in absoluten Zahlen (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC)

	<b>Invasive Diagnostik</b>	<b>Noninvasive Diagnostik</b>	<b>Keine weiterführende Untersuchung</b>
<b>Aneuploidien in der Familie</b>	4* (40%)	-	6 (60%)
<b>Fehlbildungen/Erkrankungen in der Familie</b>	-	1 (6,25%)	15 (93,75%)
<b>Aborte</b>	-	1 (2,86%)	34 (97,14%)
<b>Verwandtenehe</b>	-	-	1 (100%)
<b>Infektionen in der Schwangerschaft</b>	-	-	3 (100%)

Von den weiterführenden Untersuchungen waren vier invasiv und zwei noninvasiv. Invasive Untersuchungen wurden hier nur bei den Frauen mit bereits vorkannten Aneuploidien in der Familie durchgeführt. *Abbildung 4.3.2* zeigt, dass sich die Patientinnen mit auffälliger Anamnese eher für eine invasive weiterführende Diagnostik entschieden.

## Ergebnisse

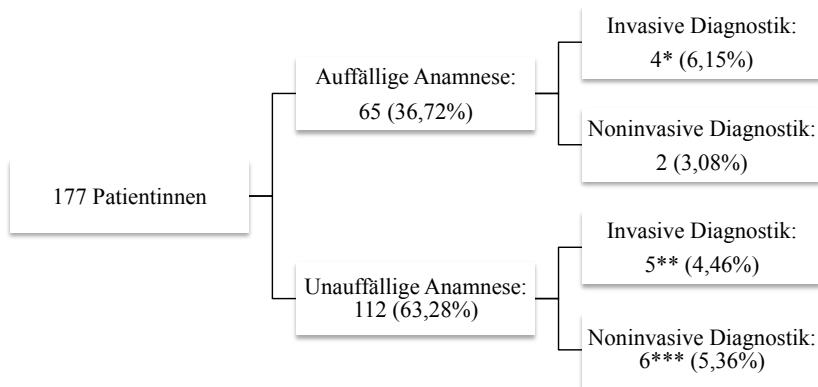


Abbildung 4.3.2 Flussdiagramm der weiterführenden Untersuchung in Abhängigkeit von der Anamnese (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC, \*\* Patientin mit 46 9ph in der CVS, \*\*\* eine Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test und eine Patientin mit XX Inv (13)(q?14q?22), + 21 im Harmony-Test)

### 4.3.2 Altersverteilung

In dieser Kohorte waren die Patientinnen zum Zeitpunkt des ETS durchschnittlich **32,12 Jahre alt**  $\pm$  5,26. Auch hier haben wir die Patientinnen wieder in drei Altersgruppen unterteilt. In *Tabelle 4.3.2* sind die unter 30-jährigen Patientinnen aufgeführt. Eine deutliche Zunahme der Patientenvorstellungen erfolgte hier ab dem 27. Lebensjahr.

## Ergebnisse

Tabelle 4.3.2 < 30-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>16</b>	1	<b>24</b>	4
<b>17</b>	0	<b>25</b>	3
<b>18</b>	0	<b>26</b>	4
<b>19</b>	2	<b>27</b>	12
<b>20</b>	1	<b>28</b>	12
<b>21</b>	2	<b>29</b>	11
<b>22</b>	1		
<b>23</b>	2	<b>Gesamt</b>	55

In der Gruppe der 30- bis 34-Jährigen sind 64 Vorstellungen erfolgt (*Tabelle 4.3.3*).

Tabelle 4.3.3 30-34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>30</b>	14	<b>33</b>	11
<b>31</b>	12	<b>34</b>	19
<b>32</b>	8	<b>Gesamt</b>	64

In *Tabelle 4.3.4* ist die Altersverteilung der über 34-Jährigen verzeichnet. Ab dem 39. Lebensjahr sieht man hier nun wieder eine deutliche Abnahme der Patientenvorstellungen. Die

## Ergebnisse

Altersgruppe der 34-Jährigen war insgesamt am meisten vertreten.

Tabelle 4.3.4 > 34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>35</b>	14	<b>42</b>	3
<b>36</b>	8	<b>43</b>	2
<b>37</b>	10	<b>44</b>	0
<b>38</b>	10	<b>45</b>	0
<b>39</b>	3	<b>46</b>	0
<b>40</b>	1	<b>47</b>	1
<b>41</b>	6	<b>Gesamt</b>	58

Nun haben wir auch hier die drei Altersgruppen mit dem jeweiligen Vorstellungsjahr verglichen (*Tabelle 4.3.5*). Hier erscheinen die Vorstellungen unabhängig vom Alter.

## Ergebnisse

Tabelle 4.3.5 Vorstellungsjahr der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter in absoluten Zahlen

	2012	2013	2014	2015	Gesamt
<b>19-29 Jahre</b>	10	14	19	12	55
<b>30-34 Jahre</b>	8	18	32	6	64
<b>&gt; 34 Jahre</b>	12	18	22	6	58

Vergleicht man nun das Patientenalter mit der jeweiligen weiterführenden Untersuchung (Tab. 4.2.6), ist in der jüngsten Alterskategorie keine Aneuploidie nachgewiesen worden. Vermehrt konnte, bei den über 34-jährigen Frauen, eine Chromosomenstörung detektiert werden.

Tab. 4.3.6 Patientenalter in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik in absoluten Zahlen (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC, \*\* Patientin mit 46 9ph in der CVS, \*\*\* eine Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test und eine Patientin mit XX Inv (13)(q?14q?22), + 21 im Harmony-Test)

	Invasive Diagnostik	Noninvasive Diagnostik
<b>19-29 Jahre</b>	1	-
<b>30-34 Jahre</b>	4*	4
<b>&gt; 34 Jahre</b>	4**	4***

## Ergebnisse

Zur vollständigen Übersicht ist in *Abbildung 4.3.3* und *4.3.4* das Flussdiagramm aus *Abbildung 4.3.2* weitergeführt. Insgesamt zeigten sich vier weiterführende Untersuchungen auffällig. Eine auffällige weiterführende Untersuchung ergab sich bei einer Frau in der mittleren Alterskategorie mit auffälliger Anamnese, die anderen drei bei Patientinnen mit unauffälliger Anamnese, aber über 34 Jahren.

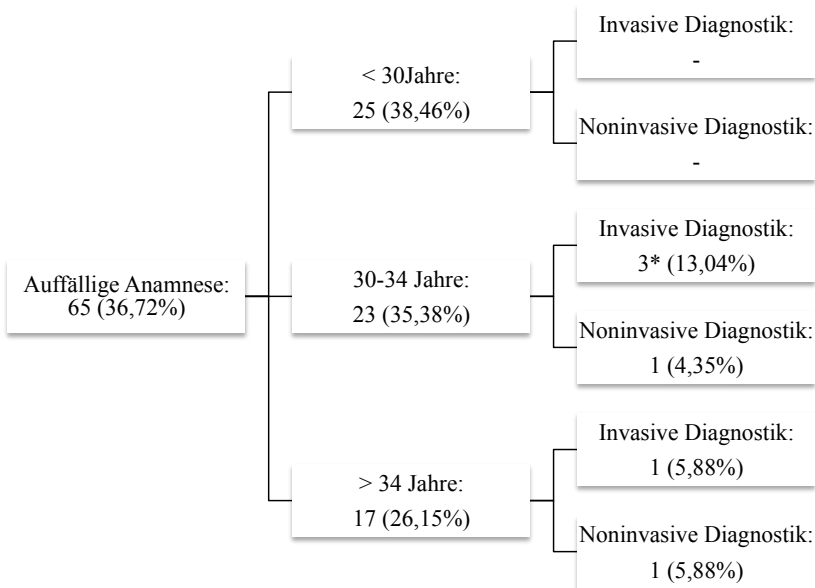


Abbildung 4.3.3 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC)

## Ergebnisse

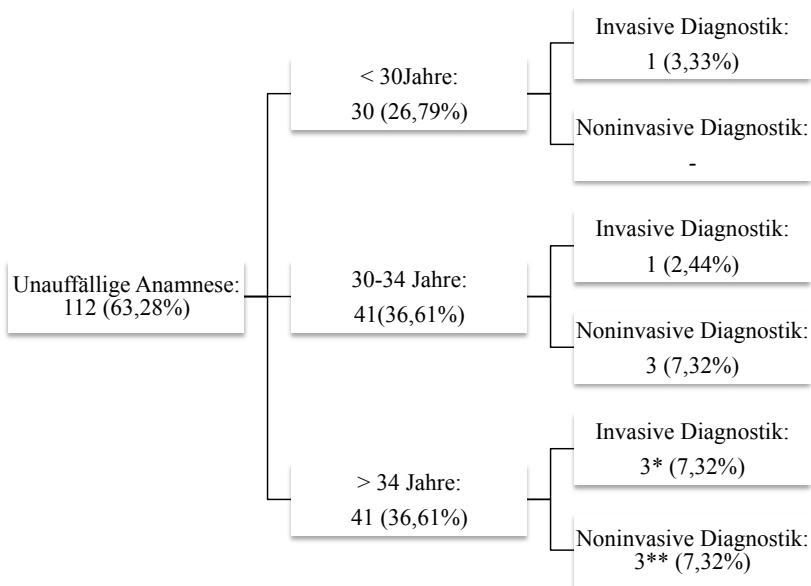


Abbildung 4.3.4 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit unauffälliger Anamnese (\*Patientin mit 46 9ph in der CVS, \*\* eine Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test und eine Patientin mit XX Inv (13)(q?14q?22), + 21 im Harmony-Test)

### 4.3.3 Sonographiebefund

Die Sonographiebefunde dieser Kohorte, in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung, sind in *Tabelle 4.3.7* dokumentiert. Bei vier Patientinnen (2,26%) konnte eine auffällige Sonographie verzeichnet werden. Nur 50% der

## Ergebnisse

Frauen ließen eine weiterführende Untersuchung durchführen – diese waren alle auffällig.

Tabelle 4.3.7 Patientinnen mit auffälligem Sonographiebefund in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik in absoluten Zahlen (\* Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test, \*\* Patientin mit 46 9ph in der CVS)

	<b>Invasive Diagnostik</b>	<b>Noninvasive Diagnostik</b>	<b>Keine weiterführende Diagnostik</b>
<b>SUA</b>	-	-	2 (100%)
<b>EIF im Ventrikel</b>	-	1* (100%)	-
<b>NT &gt; 3,5 mm</b>	1** (100%)	-	-

Die Flussdiagramme aus den *Abbildungen 4.3.2 bis 4.3.4* haben wir unter Hinzunahme des Sonographiebefundes in den *Abbildungen 4.3.5 bis 4.3.10* fortgeführt.

## Ergebnisse

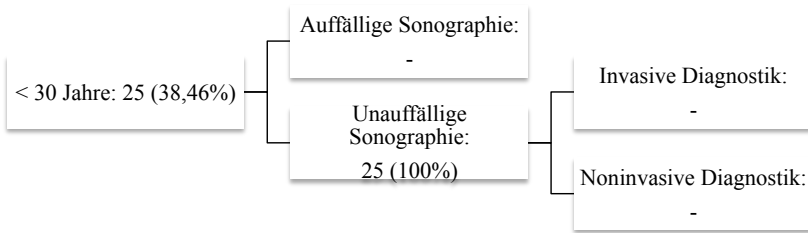


Abbildung 4.3.5 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

In *Abbildung 4.3.5* ist zu erkennen, dass bei den Frauen dieser Alterskategorie, mit auffälliger Anamnese, keine weiterführende Diagnostik durchgeführt wurde. Des Weiteren hatte keine Frau eine auffällige Sonographie.

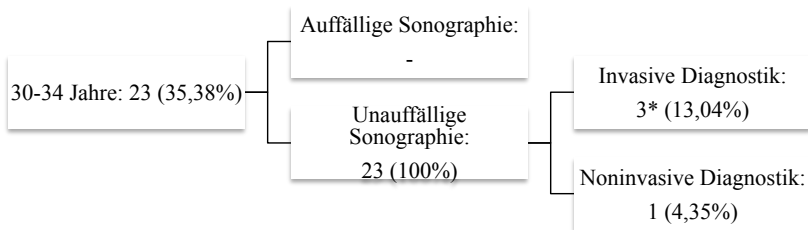


Abbildung 4.3.6 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und zwischen 30 bis 34 Jahren (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC)

## Ergebnisse

Auch bei den 30-bis 34-jährigen Frauen, mit auffälliger Anamnese, konnten keine auffällige Sonographien festgestellt werden. Allerdings zeigte sich bei einer Patientin, mit unauffälliger Sonographie, die AC auffällig (*Abbildung 4.3.6*).

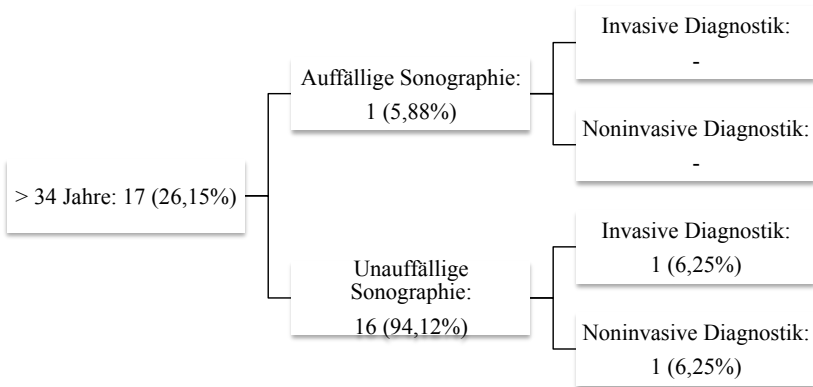


Abbildung 4.3.7 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.3* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und über 34 Jahren

Auch in der Altersgruppe der über 34-Jährigen mit auffälliger Anamnese, haben sich keine Frauen, trotz auffälliger Sonographie, für eine weiterführende Diagnostik entschieden (*Abbildung 4.3.7*).

## Ergebnisse

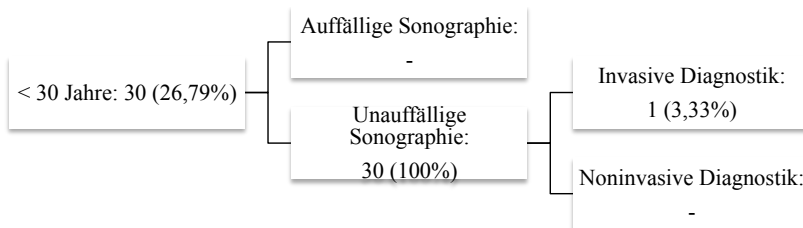


Abbildung 4.3.8 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

Auch bei den < 30-jährigen Patientinnen mit unauffälliger Anamnese konnte keine auffällige Sonographie festgestellt werden. Es entschieden sich aber 3,33% der Frauen mit unauffälliger Anamnese und Sonographie für eine weiterführende Untersuchung (*Abbildung 4.3.8*). Bei den 30- bis 34-Jährigen waren es hingegen schon 10% (*Abbildung 4.3.9*). Auch in der mittleren Alterskategorie hat keine Frau mit auffälliger Sonographie eine weiterführende Diagnostik durchführen lassen.

## Ergebnisse

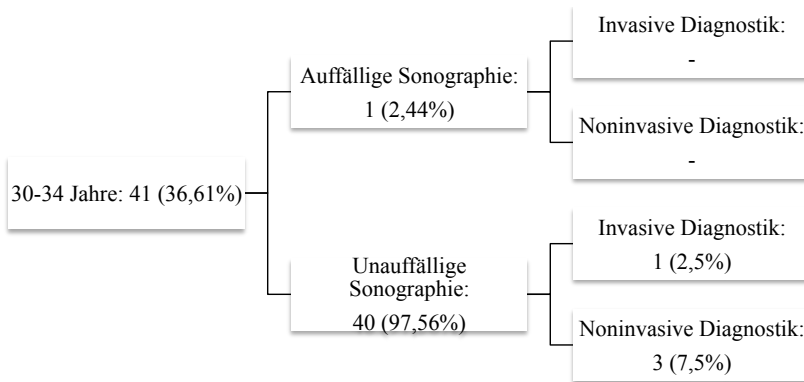


Abbildung 4.3.9 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** zwischen 30 bis 34 Jahren

Bei den über 34-jährigen Frauen mit unauffälliger Anamnese haben sich 100%, mit auffälliger Sonographie, für eine weiterführende Diagnostik entschieden – diese waren auch zu 100% auffällig. Von den Frauen mit unauffälliger Sonographie waren es nur 10,26% - auch hier zeigte sich ein auffälliger Harmony-Test.

## Ergebnisse

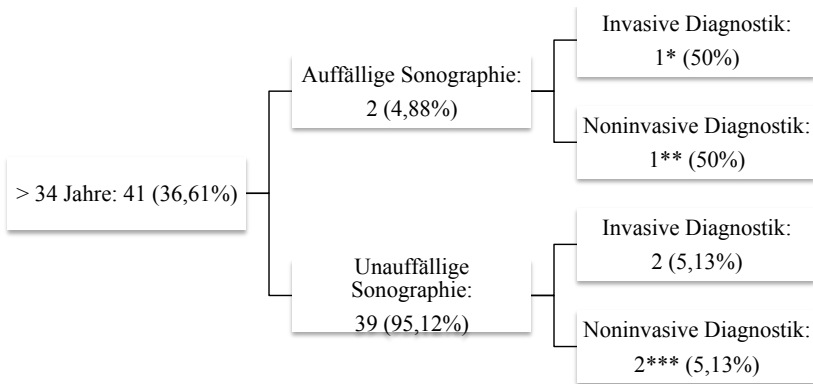


Abbildung 4.3.10 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2 und 4.3.4* mit zusätzlich berücksichtigtem Sonographiebefund – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** über 34 Jahren (\* Patientin mit 46 9ph in der CVS, \*\* Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test, \*\*\* Patientin mit XX Inv (13)(q?14q?22), + 21 im Harmony-Test

### 4.3.4 ETS Risiko

In dieser Kohorte ist bei dem adjustierten ETS Risiko die Serumbiochemie nicht berücksichtigt, da die Patientinnen sich gegen diese entschieden haben. 17 Patientinnen ließen nach erfolgtem ETS eine weiterführende Untersuchung durchführen. Diese Patientinnen haben wir uns auch wieder genauer angesehen. In *Tabelle 4.3.8* ist dargestellt, dass sich trotz hohem Hintergrundrisiko, für eine chromosomale Aneuploidie,

## Ergebnisse

nur **16,67%** aller Patientinnen für eine weiterführende Diagnostik entschieden haben. Nach erfolgtem ETS und hohem adjustierten Risiko waren es hingegen alle (**100%**).

Tabelle 4.3.8: Prozentualer Anteil der Patientinnen der jeweiligen Risikogruppe mit weiterführender Diagnostik in Abhängigkeit aller Patientinnen mit demselben Risikoprofil vor und nach dem ETS

<b>Risiko vor ETS</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	<b>0</b>	<b>9,68</b>	<b>16,67</b>
<b>Risiko nach ETS</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	<b>6,43</b>	<b>19,44</b>	<b>100</b>

In *Tabelle 4.3.9* ist veranschaulicht, welche weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit vom adjustierten Risiko bei den 177 Patientinnen durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten sich recht ausgeglichen.

## Ergebnisse

Tabelle 4.3.9: Weiterführende Untersuchung der Patientinnen in Abhängigkeit vom Risikoprofil nach dem ETS

Risikoprofil	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit invasiver Untersuchung in % (absolute Zahlen)</b>	<b>44,44 (4)</b>	<b>57,14 (4)</b>	<b>100 (1)</b>
<b>Anteil der Patientinnen mit nichtinvasiver Untersuchung in % (absolute Zahlen)</b>	<b>55,56 (5)</b>	<b>42,86 (3)</b>	<b>0 (0)</b>

Auch das adjustierte Risiko – nach dem ETS – haben wir in unserem bereits in *Abbildung 4.3.2* begonnenem Flussdiagramm eingefügt (*Abbildung 4.3.11 bis 4.3.13*).

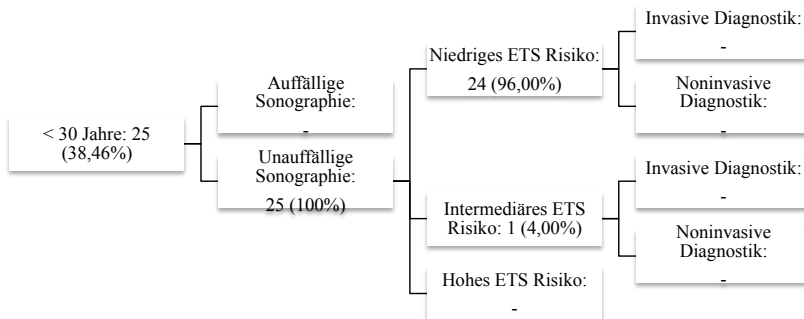


Abbildung 4.3.11 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.3* und *4.3.5* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

## Ergebnisse

Bei den unter 30-jährigen Patientinnen wurden keine weiterführenden Untersuchungen durchgeführt. Größtenteils hatten die Patientinnen ein niedriges adjustiertes ETS Risiko – nur eine Frau hatte nach dem ETS ein intermediäres Risiko (*Abbildung 4.3.11*). Bei den 30- bis 34-Jährigen ist nur bei den Frauen mit niedrigem adjustierten ETS Risiko eine weiterführende Diagnostik erfolgt (*Abbildung 4.3.12*).

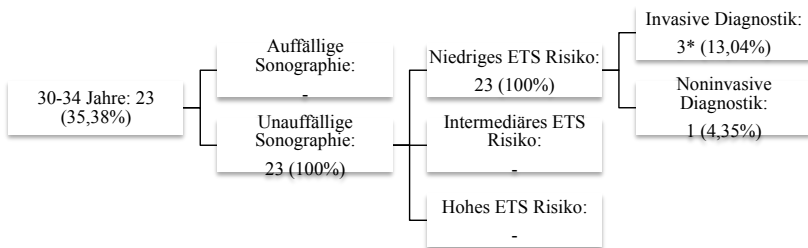


Abbildung 4.3.12 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.3* und *4.3.6* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese und von 30 bis 34 Jahren (\* Patientin mit 45XY rob (13;14) (q10;q10) in der AC)

## Ergebnisse

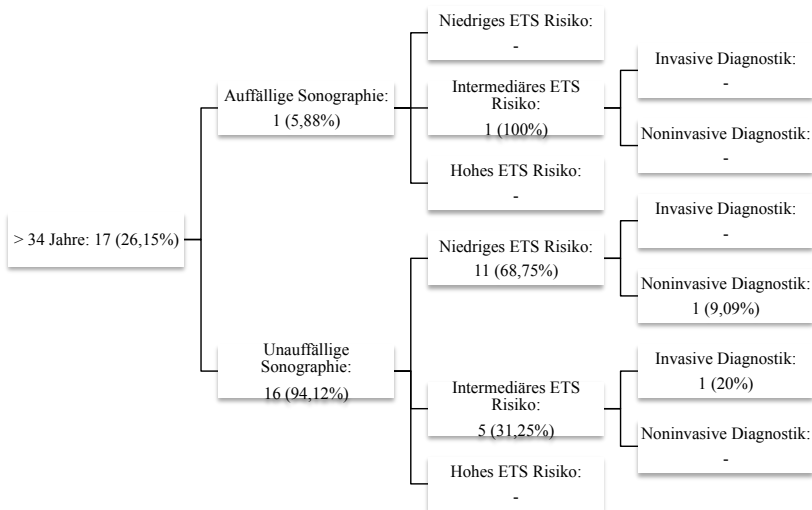


Abbildung 4.3.13 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.3* und *4.3.7* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und über 34 Jahren

Auch bei den über 34-jährigen Patientinnen sind kaum weiterführende Untersuchungen erfolgt – es hatte aber auch keine Patientin mit auffälliger Anamnese ein hohes ETS Risiko in dieser Altersgruppe (*Abbildung 4.3.13*).

Bei den unter 30-Jährigen, mit unauffälliger Anamnese und Sonographie, ist eine invasive Diagnostik erfolgt. Diese zeigte sich unauffällig (*Abbildung 4.3.14*).

## Ergebnisse

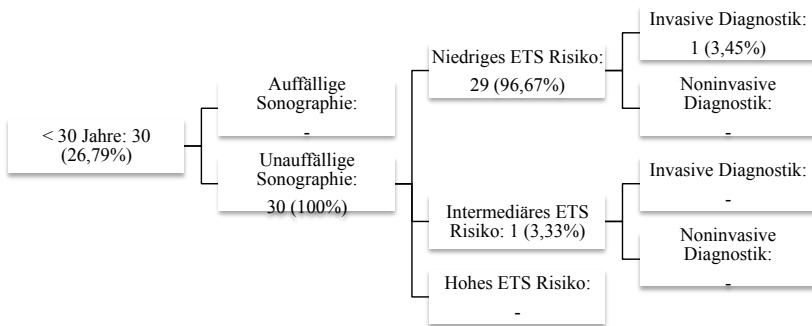


Abbildung 4.3.14 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.4* und *4.3.8* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

Bei den Frauen, zwischen 30 und 34 Jahren mit unauffälliger Anamnese, zeigten sich nach dem ETS nur bei zweien ein intermediäres Risiko, bei den restlichen ein niedriges. Beide Patientinnen, mit intermediärem Risiko nach dem ETS, haben eine weiterführende Diagnostik durchführen lassen. Beide wiesen keine Aneuploidie nach (*Abbildung 4.3.15*).

## Ergebnisse

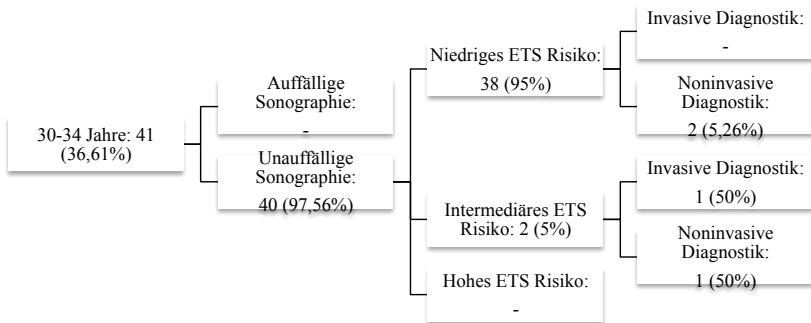


Abbildung 4.3.15 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.4* und *4.3.9* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und zwischen 30 bis 34 Jahren

In der *Abbildung 4.3.16* sind die Patientinnen mit unauffälliger Anamnese und über 34 Jahren aufgezeigt. Eine Frau mit auffälliger Sonographie wies nach dem ETS ein hohes Risiko auf. Hier konnte auch eine Aneuploide nachgewiesen werden.

## Ergebnisse

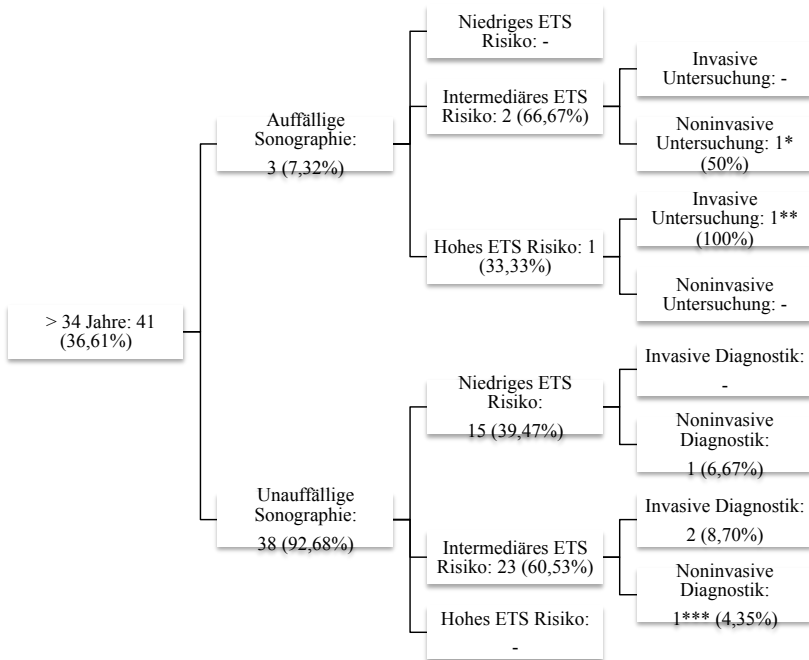


Abbildung 4.3.16 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.3.2*, *4.3.4* und *4.3.10* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und über 34 Jahren (\* Patientin mit Monosomie X im Harmony-Test, \*\* Patientin mit 46 9ph in der CVS, \*\*\* Patientin mit XX Inv 813)(q?14q?22),+21 im Harmony-Test

### 4.3.5 Weiterführende Diagnostik

Sieht man sich die durchgeführten Eingriffe je nach Vorstellungsjahr an (*Abbildung 4.3.17*), kann man erkennen, dass in den Jahren 2012, 2013 und 2015 nur invasive

## Ergebnisse

Untersuchungen durchgeführt wurden. Im Jahre 2014 allerdings sind vermehrt cfDNA-Tests erfolgt – in diesem Jahr erfolgten auch insgesamt die meisten weiterführenden Untersuchungen in dieser Kohorte.

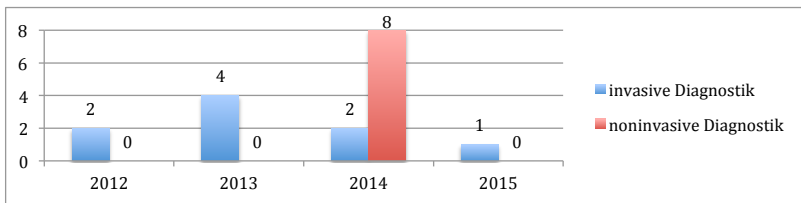


Abbildung 4.3.17 Verteilung der weiterführenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom Vorstellungsjahr in absoluten Zahlen

Bei vier der 177 Patientinnen war das ETS auffällig (**2,26%**). Zwei Frauen davon hatten nach dem ETS ein intermediäres ETS Risiko, eine ein hohes und eine sogar ein niedriges. Die Patientin, mit hohem adjustierten ETS Risiko, hatte in der Sonographie eine Nackentransparenzmessung in Höhe von 3,7 mm (*siehe Tab. 4.3.10*).

## Ergebnisse

Tabelle 4.2.10: Patientinnen mit auffälliger, weiterführender Untersuchung

	Alter	Anamnese	Sonographiebefund	Risiko vor ETS	Risiko nach ETS	Testergebnis
1	34	Vier Aborte	Unauffällig	Mittel (1:303)	Niedrig (1:1661)	AC: 45XY rob (13;14) (q10;q10)
2	36	Unauffällig	EIF im LV	Mittel (1:183)	Mittel (1:735)	Harmony: Monosomie X
3	41	Unauffällig	Unauffällig	Hoch (1:49)	Mittel (1:117)	Harmony: XX Inv (13)(q?14q?22), + 21
4	37	Unauffällig	NT 3,7 mm	Mittel (1:151)	Hoch (1:6)	CVS: 46 9ph

### 4.4 Kohorte drei

In der dritten Kohorte haben die Patientinnen bereits in einer niedergelassenen Facharztpraxis ein ETS durchführen lassen und waren dann bezüglich einer Zweitmeinung bzw. einer weiterführenden Untersuchung in unserer Abteilung vorstellig. Aufgrund dessen waren die Frauen bei ihrer Vorstellung meist schon in einer fortgeschrittenen Schwangerschaftswoche, weswegen wir keine Sonographien während des ETS in die Analyse aufnehmen konnten. Des Weiteren ist uns in dieser Kohorte das Hintergrundrisiko der Patientinnen nicht bekannt.

## Ergebnisse

Insgesamt waren es 135 Frauen, die zum Zeitpunkt des ETS durchschnittlich **29,75 Jahre alt**  $\pm$  4,33 waren, in der **15,7. SSW**  $\pm$  3,05 und einen **BMI von 25,54**  $\pm$  5,02 hatten. Von den insgesamt 135 Patientinnen hatten nach dem ETS 19 ein niedriges Risiko, 81 ein intermediäres und 35 ein hohes.

### 4.4.1 Anamnese

Auch in dieser Kohorte haben wir die Anamnese der vorstelligen Patientinnen berücksichtigt. Bei 29 der 135 Frauen war diese bereits auffällig (21,48%). Es stellten sich hauptsächlich Frauen vor, die bereits mehrere Aborte oder Fehlbildungen/Vorerkrankungen in der Anamnese aufwiesen (*Abbildung 4.4.1*).

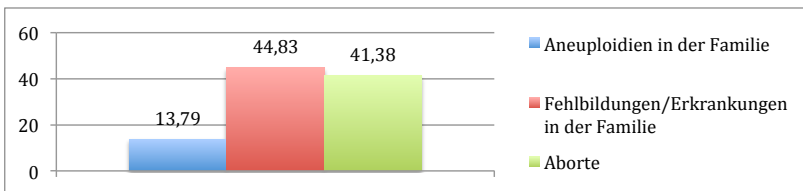


Abbildung 4.4.1 Patientinnen mit auffälliger Anamnese in Prozent

## Ergebnisse

In *Tabelle 4.4.1* sind die 16 der 29 Frauen mit auffälliger Anamnese dargestellt, bei denen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt wurde (55,17%). Eine AC zeigte sich hier auffällig (Trisomie 21).

Tabelle 4.4.1 Invasive Diagnostik in Abhängigkeit von der Anamnese in absoluten Zahlen (\* Patientin mit Trisomie 21 in der AC)

	<b>Invasive Diagnostik</b>	<b>Noninvasive Diagnostik</b>	<b>Keine weiterführende Untersuchung</b>
<b>Aneuploidien in der Familie</b>	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
<b>Fehlbildungen/Erkrankungen in der Familie</b>	4 (30,77%)	3 (23,08%)	6 (46,15%)
<b>Aborte</b>	4* (33,33%)	2 (16,67%)	6 (50%)

Von den weiterführenden Untersuchungen waren zehn invasiv und sechs noninvasiv. *Abbildung 4.4.2* zeigt, dass in dieser Kohorte auffällig viele weiterführende Untersuchungen durchgeführt - 69 - wurden, von denen auch 14 ein auffälliges Ergebnis zeigten (20,29%).

## Ergebnisse

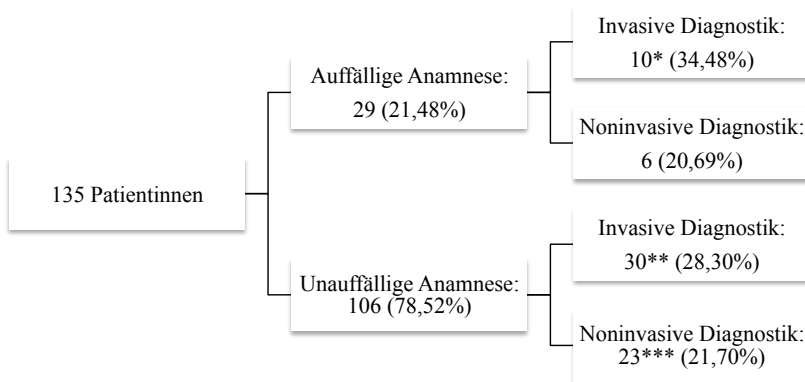


Abbildung 4.4.2 Flussdiagramm der weiterführenden Untersuchung in Abhängigkeit von der Anamnese (\* Patientin mit Trisomie 21 in der AC, \*\* Patientin 1: 45X in der AC, Patientin 2: 46 XY Mikrodeletion 22q11.2 in der AC, Patientin 3: 47 XY+21 in der AC, Patientin 4: 69 XXX in der AC, Patientin 5: mit 30/30 Interphasekernen mit T21 in der AC, Patientin 6+7 mit Trisomie 21 in der AC, Patientin 8: Triploidie in der AC, Patientin 9: XY + 21 (freie Trisomie) in der AC, Patientin 10: mos45, X(21)/46,XY(10) in der CVS, \*\*\* Patientin 1: Harmony-Test unauffällig – in der folgenden AC 46 XY, ?del(4)//22q11.2(TUPLE1x2) Catch 22 neg, Patientin 2: Praena-Test unauffällig, in der folgenden AC Trisomie 18, Patientin 3: Praena-Test mit Trisomie 21)

### 4.4.2 Altersverteilung

Auch die Frauen in dieser Kohorte haben wir in die entsprechenden Alterskategorien eingeteilt. Durchschnittlich waren die Patientinnen **29,75 Jahre alt**  $\pm$  4,33. In der ersten

## Ergebnisse

Kategorie, den unter 30-Jährigen, konnten wir 18 Patientinnen zuordnen.

Tabelle 4.4.2 < 30-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>21</b>	1	<b>26</b>	4
<b>22</b>	0	<b>27</b>	4
<b>23</b>	0	<b>28</b>	5
<b>24</b>	1	<b>29</b>	2
<b>25</b>	1	<b>Gesamt</b>	18

In der Gruppe der 30- bis 34-Jährigen erfolgten 47 Vorstellungen (*Tabelle 4.4.3*).

Tabelle 4.4.3 30-34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>30</b>	8	<b>33</b>	7
<b>31</b>	9	<b>34</b>	13
<b>32</b>	10	<b>Gesamt</b>	47

## Ergebnisse

In *Tabelle 4.4.4* ist die Altersverteilung der über 34-Jährigen verzeichnet. In dieser Altersgruppe erfolgten deutlich mehr Vorstellungen als in den jüngeren Altersgruppen.

Tabelle 4.4.4 > 34-jährige Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
<b>35</b>	12	<b>41</b>	1
<b>36</b>	11	<b>42</b>	3
<b>37</b>	17	<b>43</b>	0
<b>38</b>	9	<b>44</b>	2
<b>39</b>	9		
<b>40</b>	6	<b>Gesamt</b>	70

Auch diese drei Altersgruppen haben wir mit dem jeweiligen Vorstellungsjahr verglichen (*Tabelle 4.4.5*). Je älter die Patientinnen, desto mehr Vorstellungen erfolgten in dieser Kohorte.

## Ergebnisse

Tabelle 4.4.5 Vorstellungsjahr der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter in absoluten Zahlen

	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>Gesamt</b>
<b>19-29 Jahre</b>	4	3	8	3	18
<b>30-34 Jahre</b>	9	12	20	6	47
<b>&gt; 34 Jahre</b>	11	19	31	9	70

Vergleicht man nun auch wieder das Patientenalter mit der jeweiligen weiterführenden Untersuchung (*Tab. 4.4.6*), sind insbesondere bei den 30- bis 34-jährigen Patientinnen invasive Diagnostiken erfolgt.

## Ergebnisse

Tab. 4.4.6 Patientenalter in Abhängigkeit von der weiterführenden Diagnostik in absoluten Zahlen (\*Patientin 1: 45X in der AC, Patientin 2: Trisomie 21 in der AC, \*\* Patientin 1: mos45, X(21)/46,XY(10) in der CVS, Patientin 2: Triploidie in der AC, Patientin 3: 46 XY Mikrodeletion 22q11.2 in der AC, Patientin 4: 69XXX in der AC, \*\*\* Patientin mit unauffälligem Harmony-Test, in der folgenden AC 46 XY, ?del(4)//22q11.2(TUPLE1x2) Catch 22 neg., \*\*\*\* Patientin 1: 30/30 Interphasekernen mit T21 in der AC, Patientin 2: Trisomie 21 in der AC, Patientin 3: 47 XY+21 in der AC, Patientin 4: 47XY + 21 (freie Trisomie), Patientin 5: Trisomie 21 in der AC, \*\*\*\*\* Patientin 1: Trisomie 21 im Praena-Test, Patientin 2: unauffälliger Praena-Test, in der folgenden AC T18

	Invasive Diagnostik	Noninvasive Diagnostik
<b>19-29 Jahre</b>	7*	-
<b>30-34 Jahre</b>	14**	8***
<b>&gt; 34 Jahre</b>	19*****	21*****

Die weiterführenden Untersuchungen erscheinen in *Tabelle 4.4.6* im höheren Alter zunehmend. Da wir aber auch in den höheren Altersgruppen mehr Patientenvorstellungen verzeichnen konnten, haben wir in *Tabelle 4.4.7* die weiterführende Diagnostik der Patientinnen in prozentualer Abhängigkeit von allen Patientinnen in der jeweiligen Alterskategorie angeben. Hier ist nun zu erkennen, dass in der jüngsten Alterskategorie am meisten invasive Untersuchungen erfolgten, aber bei den über 34-Jährigen insgesamt am meisten

## Ergebnisse

weiterführende Untersuchungen durchgeführt worden sind, da hier auch 30% der Frauen eine noninvasive Untersuchung vornehmen ließen.

Tabelle 4.4.7 Patientenalter in Abhängigkeit der weiterführenden Diagnostik im prozentualen Anteil aller vorgestellten Patientinnen der jeweiligen Alterskategorie

	Invasive Diagnostik	Noninvasive Diagnostik
<b>&lt; 30 Jahre</b>	38,89	-
<b>30-34 Jahre</b>	29,79	17,02
<b>&gt; 34 Jahre</b>	27,14	30,00

Zur vollständigen Übersicht ist in *Abbildung 4.4.3* und *4.4.4* das Flussdiagramm aus *Abbildung 4.4.2* weitergeführt. Bei den Patientinnen mit auffälliger Anamnese wurde in der mittleren Alterskategorie bei über der Hälfte der Frauen (60%) eine weiterführende Diagnostik durchgeführt. Alle zeigten sich unauffällig (*Abbildung 4.4.3*).

## Ergebnisse

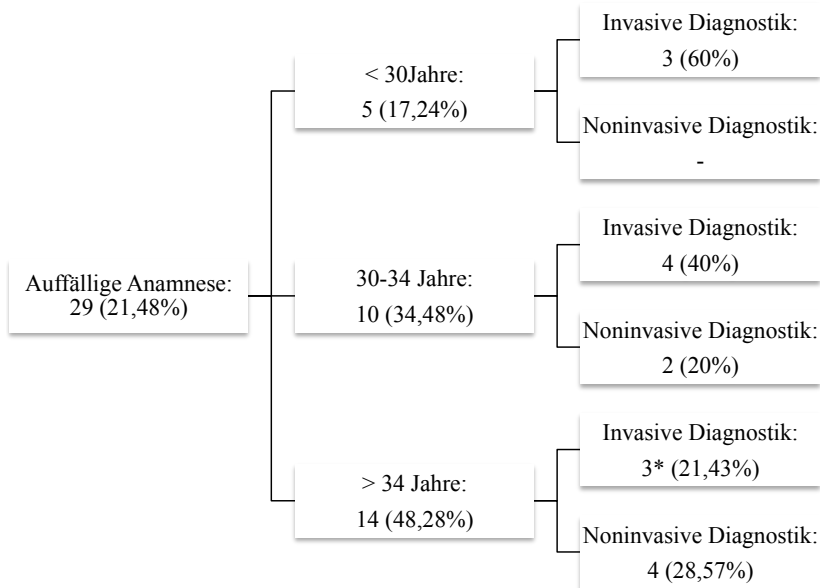


Abbildung 4.4.3 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese (\* Patientin mit Trisomie 21 in der AC)

Bei den Patientinnen mit unauffälliger Anamnese sind nun deutlich mehr weiterführende Untersuchungen erfolgt – hier konnten auch einige Aneuploidien nachgewiesen werden. (*Abbildung 4.4.4*).

## Ergebnisse

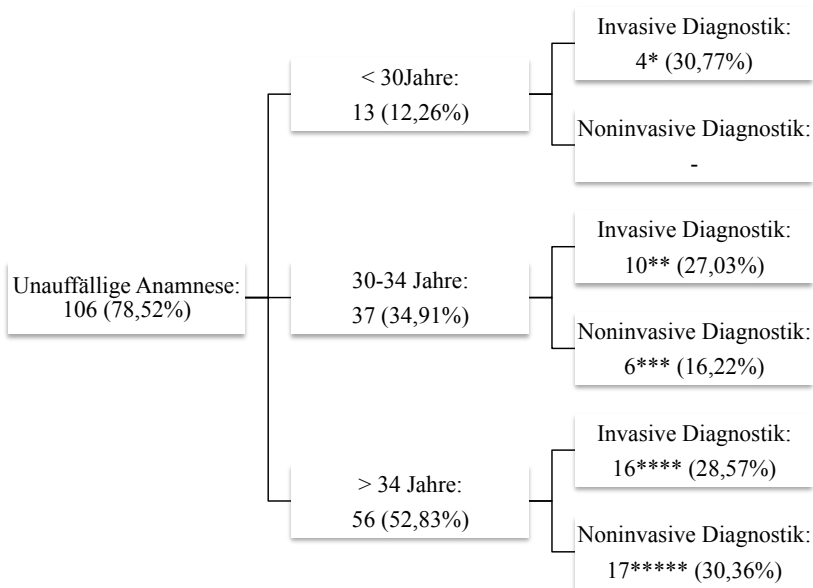


Abbildung 4.4.4 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2* mit zusätzlich berücksichtigtem Alter – hier die Patientinnen mit unauffälliger Anamnese (\*Patientin 1: 45X in der AC, Patientin 2: Trisomie 21 in der AC, \*\* Patientin 1: mos45, X(21)/46,XY(10) in der CVS, Patientin 2: Triploidie in der AC, Patientin 3: 46 XY Mikrodeletion 22q11.2 in der AC, Patientin 4: 69XXX in der AC, \*\*\* Patientin mit unauffälligem Harmony-Test, in der folgenden AC 46 XY, ?del(4)//22q11.2(TUPLE1x2) Catch 22 neg., \*\*\*\* Patientin 1: 30/30 Interphasekernen mit T21 in der AC, Patientin 2: Trisomie 21 in der AC, Patientin 3: 47 XY+21 in der AC, Patientin 4: 47XY + 21 (freie Trisomie), \*\*\*\*\* Patientin 1: Trisomie 21 im Praena-Test, Patientin 2: unauffälliger Praena-Test, in der folgenden AC T18

## Ergebnisse

### 4.4.3 Sonographiebefund

Die Sonographiebefunde aus dieser Kohorte haben wir nicht mit in die Analyse aufgenommen, da die Patientinnen bereits extern das ETS erhalten haben und somit zu einem späteren Zeitpunkt bei uns vorstellig waren.

### 4.4.4 ETS Risiko

Auch in dieser Kohorte ist bei dem adjustierten ETS Risiko die Serumbiochemie nicht berücksichtigt. Die Risikoberechnung haben wir größtenteils von den externen Kollegen übernommen, da die Patientinnen dort ihr ETS haben durchführen lassen und erst nachträglich zu uns überwiesen worden. Daher fehlt uns auch bei einigen Frauen das genaue ETS Risiko, in manchen Akten war dies nur mit „niedrig“, „intermediär“ oder „hoch“ angegeben. 68 Patientinnen aus dieser Kohorte ließen nach ihrem ETS eine weiterführende Untersuchung in unserem Hause durchführen (**50,37%**). Diese Patientinnen haben wir uns auch wieder genauer angesehen. In *Tabelle 4.4.8* ist zu sehen, dass **80,00%** der Patientinnen mit hohem ETS Risiko eine weiterführende Diagnostik durchführen ließen.

## Ergebnisse

Tabelle 4.4.8: Prozentualer Anteil der Patientinnen der jeweiligen Risikogruppe mit weiterführender Diagnostik in Abhängigkeit aller Patientinnen mit demselben Risikoprofil nach dem ETS

<b>Risiko nach ETS</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	<b>21,05</b>	<b>44,44</b>	<b>82,86</b>

In *Tabelle 4.4.9* haben wir aufgeführt, welche weiterführende Diagnostik, in Abhängigkeit vom adjustierten Risiko, bei den 67 Frauen durchgeführt wurde. Bei den Patientinnen mit niedrigem Risiko wurden wenige weiterführende Untersuchungen vorgenommen. Insbesondere invasive Untersuchungen sind in der Intermediär- und Hochrisikogruppe erfolgt.

Tabelle 4.4.9: Weiterführende Untersuchung der Patientinnen in Abhängigkeit vom Risikoprofil nach dem ETS

<b>Risikoprofil</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit invasiver Untersuchung in % (absolute Zahlen)</b>	<b>25,00 (1)</b>	<b>55,56 (20)</b>	<b>65,52 (19)</b>
<b>Anteil der Patientinnen mit nichtinvasiver Untersuchung in % (absolute Zahlen)</b>	<b>75,00 (3)</b>	<b>44,44 (16)</b>	<b>34,48 (10)</b>

## Ergebnisse

Auch das externe ETS Risiko haben wir in unserem bereits in *Abbildung 4.4.2* begonnenem Flussdiagramm eingefügt (*Abbildung 4.4.5 bis 4.4.10*).

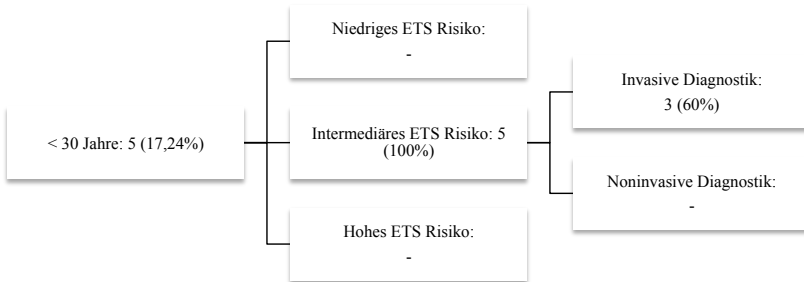


Abbildung 4.4.5 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2* und *4.4.3* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und < 30 Jahren

Bei den unter 30-jährigen Patientinnen hatten alle ein intermediäres ETS Risiko. Von diesen Frauen ließen 60% eine invasive Diagnostik durchführen, die aber kein auffälliges Ergebnis zeigten (*Abbildung 4.4.5*). Bei den 30- bis 34-Jährigen haben sich alle Frauen, mit hohem ETS Risiko, für eine weiterführende Diagnostik entschieden. Auch hier konnte keine Aneuploidie nachgewiesen werden (*4.4.6*).

## Ergebnisse

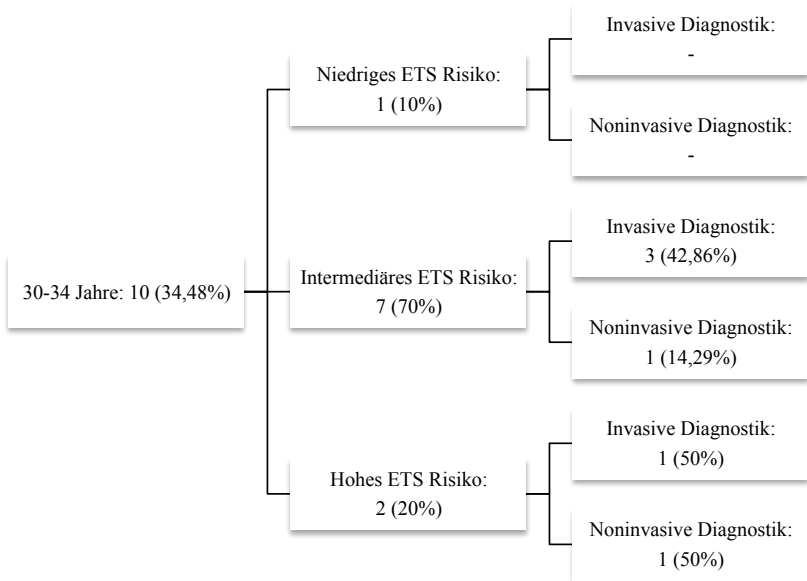


Abbildung 4.4.6 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2 und 4.4.3* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und von 30 bis 34 Jahren

## Ergebnisse

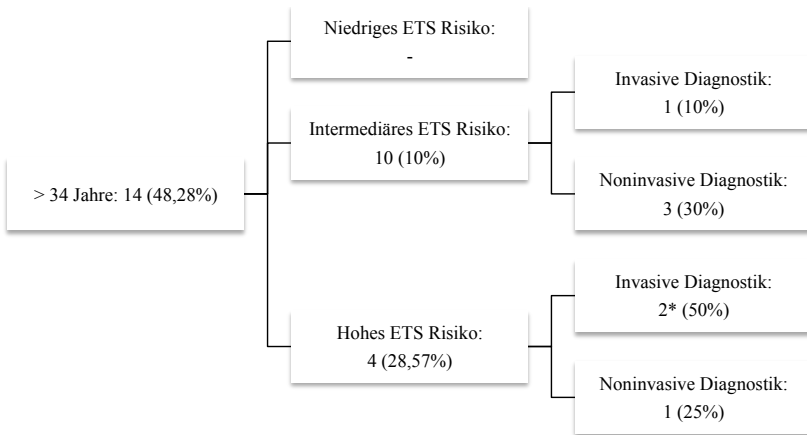


Abbildung 4.4.7 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2 und 4.4.3* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **auffälliger Anamnese** und über 34 Jahren (\* Patientin mit Trisomie 21 in der AC)

Nur eine Patientin, mit hohem ETS Risiko, hat sich in der Gruppe der Frauen mit auffälliger Anamnese gegen eine weiterführende Diagnostik entschieden. Bei einer der Patientinnen, die eine weiterführende Diagnostik durchführen ließ, konnte eine Trisomie 21 festgestellt werden (*Abbildung 4.4.7*). Bei den Patientinnen unter 30 Jahren - mit unauffälliger Anamnese - sind in der Hochrisikogruppe bei 80% aller Frauen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt worden. Hier zeigten sich auch zwei auffällige Ergebnisse (*Abbildung 4.4.8*)

## Ergebnisse

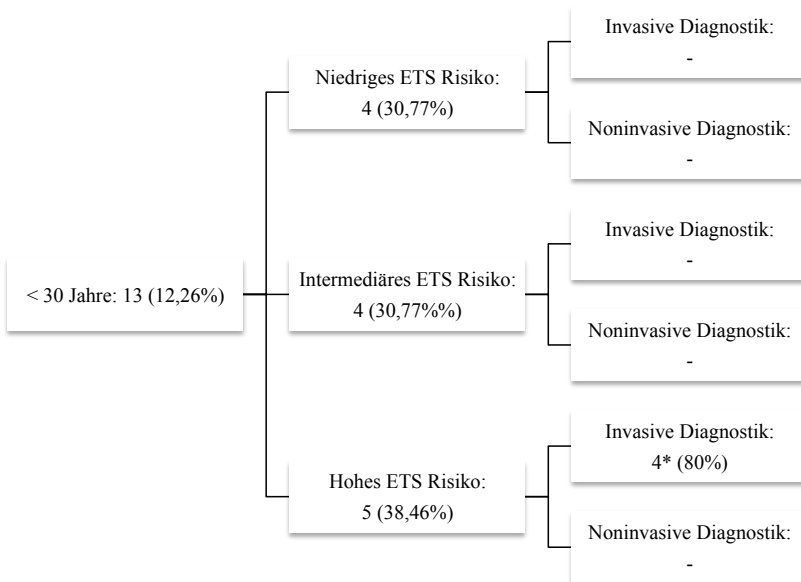


Abbildung 4.4.8 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2 und 4.4.4* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und < 30 Jahren (\*Patientin 1: 45X in der AC, Patientin 2: Trisomie 21 in der AC)

Bei den 30- bis 34-Jährigen haben sich insbesondere in der Hochrisikogruppe viele Frauen für eine weiterführende Untersuchung entschieden. Auch hier konnten einige Aneuploidien nachgewiesen werden (*Abbildung 4.4.6*). Nur bei den 30- bis 34-jährigen Patientinnen waren alle weiterführenden Untersuchungen unauffällig.

## Ergebnisse

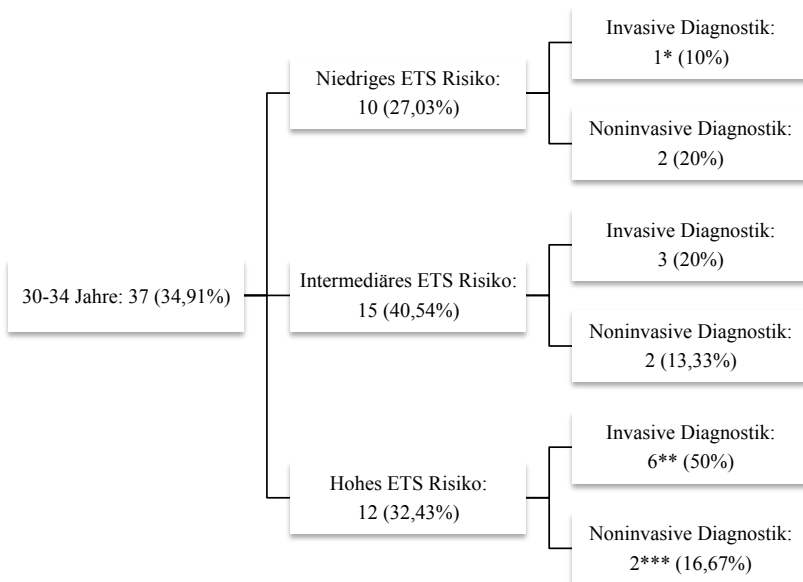


Abbildung 4.4.6 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2 und 4.4.3* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und von 30 bis 34 Jahren (\* Patientin mit 46 XY Mikrodeletion 22q11.2 in der AC, \*\* Patientin 1 mit Triploidie in der AC, Patientin 2 mit 69 XXX in der AC, Patientin 3 mit mos45, X(21)/46,XY(10) in der CVS, \*\*\* Harmony unauffällig, in der folgenden AC 46 XY, ?del(4)//22q11.2(TUPLE1x2) Catch 22 neg

Bei den über 34-jährigen Patientinnen, mit unauffälliger Anamnese, wurde bei einem Großteil der Frauen, die ein hohes ETS Risiko hatten, eine weiterführende Diagnostik

## Ergebnisse

durchgeführt. Auch hier konnten verschiedene Aneuploidien detektiert werden (*Abbildung 4.4.7*).

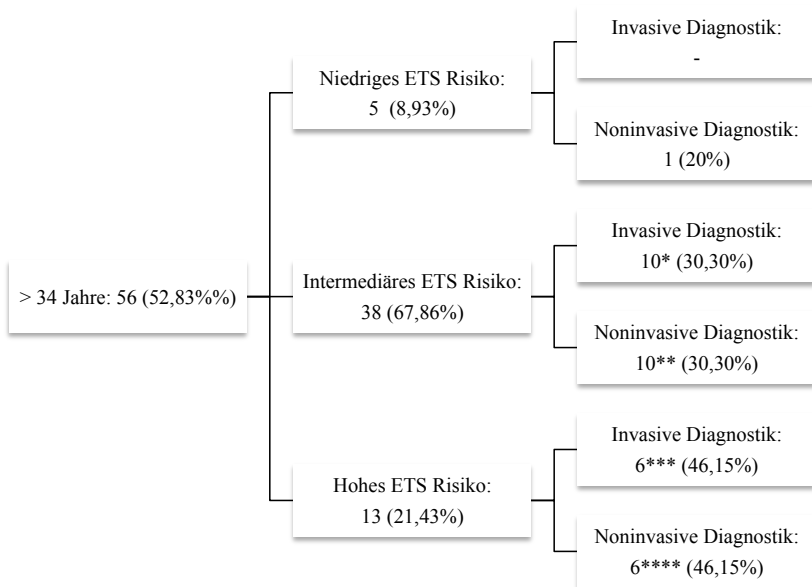


Abbildung 4.4.7 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.4.2 und 4.4.3* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit **unauffälliger Anamnese** und über 34 Jahren (\* Patientin mit 30/30 Interphasekernen mit T21 in der AC, \*\* Praena-Test unauffällig, in der folgenden AC Trisomie 18, \*\*\* Patientin 1: XY + 21 (freie Trisomie) in der AC, Patientin 2: 47 XY+21 in der AC, Patientin 3: Trisomie 21 in der AC, \*\*\*\* Praena-Test mit Trisomie 21

## Ergebnisse

### 4.4.5 Weiterführende Diagnostik

Sieht man sich die durchgeführten Eingriffe wieder je nach Vorstellungsjahr an (*Abbildung 4.4.8*), kann man erkennen, dass auch hier die invasiven Untersuchungen im Verlauf abgenommen haben und immer mehr cfDNA-Tests erfolgt sind.

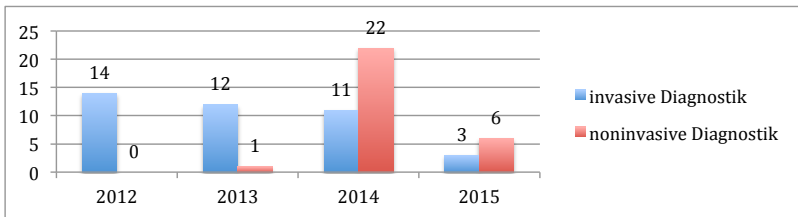


Abbildung 4.4.8 Verteilung der weiterführenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom Vorstellungsjahr in Prozent

Bei 14 der 135 Patientinnen war das ETS auffällig (**10,37%**). Drei Frauen davon hatten nach dem ETS ein intermediäres ETS Risiko, zehn ein hohes und eine sogar ein niedriges. Bei der Patientin mit niedrigem Risiko nach dem ETS konnte eine Mikrodeletion detektiert werden (*siehe Tab. 4.4.10*).

## Ergebnisse

Tabelle 4.4.10: Patientinnen mit auffälliger, weiterführender Untersuchung

	Alter	Anamnese	ETS Risiko	Testergebnis
1	24	Unauffällig	Hoch	AC: Monosomie X
2	38	Unauffällig	Hoch (1:24)	AC: 47 XY+21
3	40	Abort	Hoch (1:36)	AC: Trisomie 21
4	35	Unauffällig	Mittel (1:148)	AC: 30/30 Interphasekernen mit T21
5	30	Unauffällig	Hoch (1:13)	CVS: mos45, X(21)/46,XY(10)
6	35	Unauffällig	Mittel (1:120)	AC: Trisomie 21
7	28	Unauffällig	Hoch (1:10)	AC: Trisomie 21
8	34	Unauffällig	Hoch (1:3)	AC: 69 XXX
9	30	Unauffällig	Hoch (1:68)	Harmony unauffällig, in der folgenden AC 46 XY, ?del(4)//22q11.2(TUPLE1x2) Catch 22 neg.
10	39	Unauffällig	Hoch (1:25)	Praena-Test: Trisomie 21
11	32	Unauffällig	Niedrig (1:20000)	AC: 46 XY Mikrodeletion 22q11.2
12	30	Unauffällig	Hoch (1:2)	AC: Triploidie
13	35	Unauffällig	Hoch (1:11)	AC: XY + 21 (freie Trisomie)
14	39	Unauffällig	Mittel (1:121)	Praena unauffällig, in der folgenden AC: Trisomie 18

### 4.5 Kohorte vier

In der vierten Kohorte haben wir alle Patientinnen mit einer Mehrlingsschwangerschaft inkludiert. Ein Teil der Patientinnen hat ihr komplettes ETS in unserem Hause durchführen lassen, manche kamen aber auch aus einer externen Facharztpraxis mit

## Ergebnisse

der Bitte um Mitbetreuung. Somit haben wir nur bei einem Teil der Patientinnen die Sonographie im ersten Trimenon durchgeführt und konnten diese somit bei dieser Kohorte nicht berücksichtigen. Auch ist uns nicht von allen Patientinnen das Hintergrundrisiko bekannt. Diese Kohorte haben wir nur erwähnt, in den späteren Auswertungen sind die Frauen nicht berücksichtigt.

Insgesamt stellten sich 79 Frauen in den Jahren 2012 bis 2015 mit einer Mehrlingsschwangerschaft bei uns vor. Diese waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung durchschnittlich **32,35 Jahre alt**  $\pm 4,50$ , in der **13,2. SSW**  $\pm 0,88$  und hatten einen **BMI von 26,66**  $\pm 5,80$ .

Bei 77 der 79 Patientinnen handelte es sich um eine Gemini-Schwangerschaft (97,47%). Zwei Patientinnen waren mit Drillingen schwanger (2,53%). Somit haben wir in dieser Kohorte 160 Feten analysiert. 140 Feten hatten nach dem ETS ein niedriges Risiko für Aneuploidien, 17 ein intermediäres Risiko und drei ein hohes.

## Ergebnisse

### 4.5.1 Anamnese

Auch in dieser Kohorte haben wir die Anamnese der vorstelligen Patientinnen berücksichtigt. Bei 27 der 79 Frauen war diese bereits auffällig (34,12%). Auch in dieser Kohorte stellten sich hauptsächlich Frauen vor, die bereits mehrere Aborte in der Anamnese aufwiesen (*Abbildung 4.5.1*).

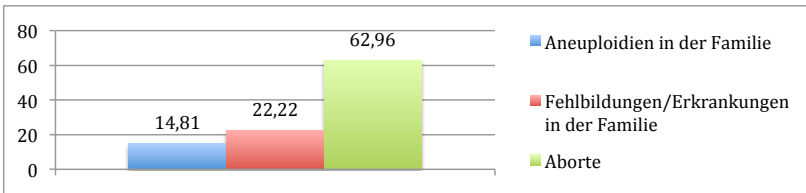


Abbildung 4.5.1 Patientinnen mit auffälliger Anamnese in Prozent

Bei nur einer Frau mit auffälliger Anamnese wurde eine weiterführende Untersuchung durchgeführt. Die Frau war mit Zwillingen schwanger und hatte bereits einen Abort. Der Harmony-Test zeigt eine Trisomie 21. In *Abbildung 4.5.2* haben wir die Patientinnen mit Mehrlingsschwangerschaft, in Abhängigkeit von der Anamnese und weiterführenden Diagnostik dargestellt. In der gesamten Kohorte wurde nur eine weiterführende Untersuchung durchgeführt.

## Ergebnisse

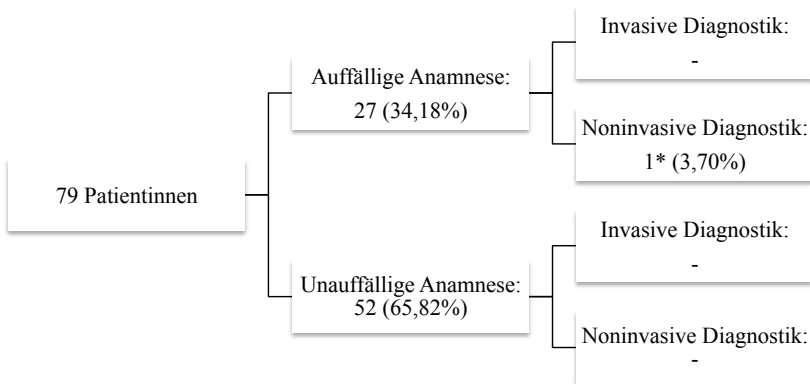


Abbildung 4.5.2 Flussdiagramm der weiterführenden Untersuchung in Abhängigkeit von der Anamnese (\* Patientin mit Trisomie 21 im Harmony-Test)

### 4.5.2 Altersverteilung

Da wir in dieser Kohorte nur eine Frau mit einer weiterführenden Untersuchung aufweisen konnten, haben wir hier auf die Aufteilung in die entsprechenden Alterskategorien verzichtet. Durchschnittlich waren die Patientinnen **32,35 Jahre alt**  $\pm 4,50$ . Die Frau, mit dem durchgeführten Harmony-Test, war 38 Jahre alt.

## Ergebnisse

### 4.5.3 Sonographiebefund

Die Sonographiebefunde aus dieser Kohorte haben wir nicht mit in die Analyse aufgenommen, da die Patientinnen, z.T. bereits extern das ETS erhalten haben und somit zu einem späteren Zeitpunkt bei uns vorstellig waren.

### 4.5.4 ETS Risiko

Auch in dieser Kohorte ist bei dem adjustierten ETS Risiko die Serumbiochemie nicht bei allen Patientinnen berücksichtigt. Zum Teil haben die Frauen auch bereits extern ihr ETS erhalten und wurden zu einer Mitbetreuung überwiesen. Nur eine Patientin aus dieser Kohorte ließ nach ihrem ETS eine weiterführende Untersuchung in unserem Hause durchführen (**1,26%**). In *Tabelle 4.5.1* ist zu sehen, dass **50,00%** der Patientinnen mit hohem ETS Risiko eine weiterführende Diagnostik durchführen ließen.

## Ergebnisse

Tabelle 4.5.1: Prozentualer Anteil der Patientinnen der jeweiligen Risikogruppe mit weiterführender Diagnostik in Abhängigkeit aller Patientinnen mit demselben Risikoprofil nach dem ETS

<b>Risiko nach ETS</b>	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>Anteil der Patientinnen mit weiterführender Untersuchung in %</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>50,00</b>

Auch das ETS Risiko haben wir in unserem bereits in *Abbildung 4.5.2* begonnenem Flussdiagramm eingefügt (*Abbildung 4.5.3*). Die einzige Patientin, die eine weiterführende Diagnostik durchführen ließ, war bereits über 34 Jahre alt und hatte ein hohes ETS Risiko.

## Ergebnisse

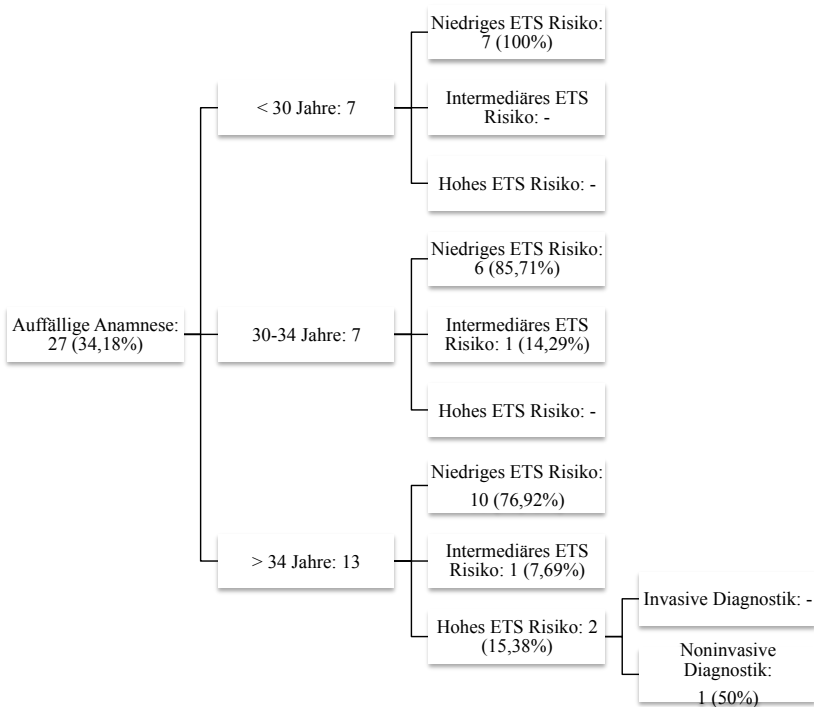


Abbildung 4.5.3 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.5.2* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese

In der Gruppe der Patientinnen mit unauffälliger Anamnese hatten die Patienten größtenteils ein niedriges Risiko nach dem ETS. Keine Frau stellte sich hier mit einem hohen ETS Risiko vor und es wurde auch keine weiterführende Untersuchung durchgeführt (*Abbildung 4.5.4*).

## Ergebnisse

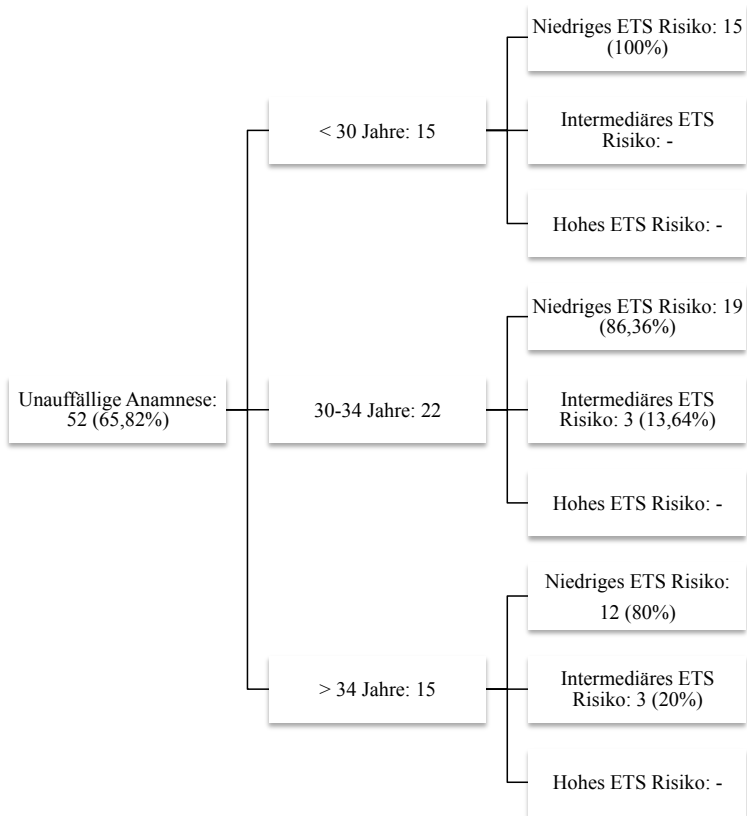


Abbildung 4.5.4 Fortführung des Flussdiagramms aus *Abbildung 4.5.2* mit zusätzlich berücksichtigtem ETS Risiko – hier die Patientinnen mit auffälliger Anamnese

### 4.5.5 Weiterführende Untersuchung

Der Harmony-Test, der in dieser Gruppe erfolgt ist, fand im Jahre 2014 statt. Bei einer der 79 Patientinnen war das ETS

## Ergebnisse

auffällig (**1,27%**). Diese Frau zeigte im Harmony-Test eine Trisomie 21 - nach einem hohem Risiko nach durchgeführtem ETS (*siehe Tab. 4.5.2*).

Tabelle 4.5.2: Patientin mit auffälliger, weiterführender Untersuchung

	Alter	Anamnese	ETS Risiko	Testergebnis
1	38	Abort	Hoch	Harmony-Test: Trisomie 21

## 4.6 Vergleich der Kohorten 1 und 2

Kohorte 1 und 2 haben ihr komplettes ETS in unserem Hause erhalten, mit dem Unterschied, dass in Kohorte zwei die Frauen die Biochemie abgelehnt haben. Man darf nicht vergessen, dass sowohl die Analyse der Biochemie als auch der cfDNA-Test damals keine Krankenkassenleistung war - man also die Untersuchungen selbst finanzieren musste. Ansonsten sind die Kohorten vergleichbar. Die Sonographien und Risikoberechnungen des ETS sind über die Pränataldiagnostik des Universitätsklinikums Gießen erfolgt.

## Ergebnisse

### 4.6.1 Anamnese

In Kohorte 1 haben sich 29 der 439 der Patientinnen mit auffälliger Anamnese (6,61%) für eine weiterführende Untersuchung entschieden – es erfolgten elf invasive Untersuchungen (37,93%) und 18 noninvasive (62,07%) (*Tabelle 4.6.1*). Von den 29 durchgeführten Untersuchungen zeigten sich zwei auffällig (6,90%). Bei den Frauen mit unauffälliger Anamnese waren es 40 der 588 der Patientinnen (6,80%), die eine weiterführende Untersuchung durchführen ließen – 22 invasive (55%) und 18 noninvasive (45%). Hier konnte kein auffälliges Ergebnis detektiert werden.

## Ergebnisse

Tabelle 4.6.1 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte eins mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit der Anamnese in Prozent

<b>Kohorte 1</b>	Auffällige Anamnese	Unauffällige Anamnese
Weiterführende Untersuchung gesamt	6,61	6,80
Davon invasiv	37,93	55
Davon noninvasiv	62,07	45
Weiterführende Untersuchung auffällig	6,90	-
Davon invasiv	50	
Davon noninvasiv	50	

Bei Kohorte 2 wurde bei sechs der 65 Patientinnen mit auffälliger Anamnese eine weiterführende Untersuchung durchgeführt (9,23%) – vier invasive (66,67%) und zwei noninvasive (33,33%) (Tabelle 4.6.2). Eine invasive Untersuchung zeigte ein auffälliges Testergebnis – somit wiesen 16,67% der durchgeführten Untersuchungen hier eine Aneuploidie nach. Bei den Frauen mit unauffälliger Anamnese waren es in Kohorte zwei elf weiterführende Untersuchungen bei 112 Frauen (9,82%). Fünf Untersuchungen waren davon invasiv (45,45%) und sechs noninvasiv (54,55%). Von den elf weiterführenden Untersuchungen waren 27,27% der Testergebnisse auffällig – eine invasive und zwei noninvasive.

## Ergebnisse

Tabelle 4.6.2 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte zwei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit der Anamnese in Prozent

<b>Kohorte 2</b>	<b>Auffällige Anamnese</b>	<b>Unauffällige Anamnese</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	9,23	9,82
Davon invasiv	66,67	45,45
Davon noninvasiv	33,33	54,55
Weiterführende Untersuchung auffällig	16,67	27,27
Davon invasiv	100	33,33
Davon noninvasiv	-	66,67

Vergleicht man nun *Tabelle 4.6.1 und 4.6.2* sieht man in beiden Kohorten, dass die Anamnese insgesamt in beiden Kohorten nicht zu vermehrten weiterführenden Untersuchungen führte – auch die Wahl der weiterführenden Untersuchung (invasiv vs. noninvasiv) zeigte sich hier ausgeglichen.

### 4.6.2 Altersverteilung

Vergleicht man nun auch die Altersverteilung in beiden Kohorten, kann man einen deutlichen Anstieg der weiterführenden Untersuchungen in Abhängigkeit vom

## Ergebnisse

Patientenalter erkennen (*Tabelle 4.6.3*). In Kohorte 1 haben sieben der 231 Patientinnen unter 30 Jahren, eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen (3,03%), wovon vier invasiv (57,14%) waren und drei noninvasiv (42,86%). In Kohorte 2 war es eine von 55 Frauen (1,82%), die sich für eine weiterführende Untersuchung entschied (invasiv). In beiden Kohorten konnte in dieser Altersgruppe kein auffälliges Ergebnis detektiert werden.

Bei den Frauen zwischen 30 und 34 Jahren waren es in Kohorte 1 bereits 15 von 354 Patientinnen (4,24%) und in Kohorte 2 acht von 64 Frauen (12,50%), die eine weiterführende Untersuchung durchführen ließen. Keine der weiterführenden Untersuchungen zeigte ein auffälliges Ergebnis. Die jeweils durchgeführte weiterführende Untersuchung war auch in dieser Altersgruppe ausgeglichen – sieben invasive (46,67%) und acht noninvasive (53,33%) Untersuchungen in Kohorte 1, in Kohorte 2 vier invasive (50%) und vier noninvasive (50%).

Bei den über 34-Jährigen erfolgten nun schon bei 10,63% der Patientinnen aus Kohorte 1 (47 von 442 Frauen) eine weiterführende Untersuchung - 22 invasive (46,81%) und 25 noninvasive (53,19%), wovon zwei ein auffälliges Testergebnis

## Ergebnisse

zeigten (4,26%). In Kohorte 2 waren es bereits 13,79% durchgeführte Untersuchungen (acht von 58 Patientinnen) - jeweils mit vier invasiven (50%) und vier noninvasiven (50%) Untersuchungen. Hier konnte kein auffälliges Ergebnis detektiert werden.

Tabelle 4.6.3 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte eins und zwei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter in Prozent

<b>Kohorte eins</b>	<b>&lt; 30 Jahren</b>	<b>30-34 Jahre</b>	<b>&gt; 34 Jahren</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	3,03	4,24	10,63
Davon invasiv	57,14	46,67	46,81
Davon noninvasiv	42,86	53,33	53,19
Weiterführende Untersuchung auffällig	-	-	4,26
Davon invasiv			50
Davon noninvasiv			50
<b>Kohorte zwei</b>	<b>&lt; 30 Jahren</b>	<b>30-34 Jahre</b>	<b>&gt; 34 Jahren</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	1,82	12,50	13,79
Davon invasiv	100	50	50
Davon noninvasiv	-	50	50
Weiterführende Untersuchung auffällig	-	27,27	-
Davon invasiv		33,33	
Davon noninvasiv		66,67	

## Ergebnisse

Zusammenfassend sieht man also in beiden Kohorten eine deutliche Zunahme der weiterführenden Untersuchungen mit Zunahme des Patientenalters – die Auswahl ob invasiv oder noninvasiv scheint allerdings nicht durch das Patientenalter beeinflusst worden zu sein.

### 4.6.3 Sonographiebefund

In Kohorte 1 haben 13 von 32 Frauen (40,63%) mit auffälliger Sonographie eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen. Neun davon waren invasiv (69,23%) und vier noninvasiv (30,76%) (*Tabelle 4.6.4*). Eine der 13 Untersuchungen zeigte ein auffälliges Ergebnis (7,69%). Bei den Patientinnen der gleichen Kohorte, aber unauffälliger Sonographie, ist bei 56 von 995 Frauen (5,63%) eine weiterführende Untersuchung vorgenommen worden. 24 Untersuchungen waren hier invasiv (42,86%) und 32 noninvasiv (57,14%). Von diesen 56 durchgeführten Tests war hier ebenfalls einer auffällig (1,79%).

Bei den Patientinnen der Kohorte 2 ist bei zwei von vier Frauen mit auffälliger Sonographie (50%) eine weiterführende

## Ergebnisse

Diagnostik erfolgt – eine invasive (50%) und eine noninvasive (50%). Beide Untersuchungen zeigten ein auffälliges Testergebnis (100%). Bei den Patientinnen mit unauffälliger Sonographie waren es in dieser Kohorte 15 von 173 (8,67%) Frauen mit weiterführender Untersuchung – acht invasive (53,33%) und sieben noninvasive (46,67%). Hier zeigten ebenfalls zwei Untersuchungen ein auffälliges Ergebnis (13,33%).

## Ergebnisse

Tabelle 4.6.4 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte eins und zwei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit des Sonographiebefundes in Prozent

<b>Kohorte eins</b>	<b>Auffällige Sonographie</b>	<b>Unauffällige Sonographie</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	40,63	5,63
Davon invasiv	69,23	42,86
Davon noninvasiv	30,76	57,14
Weiterführende Untersuchung auffällig	7,69	1,79
Davon invasiv	100	-
Davon noninvasiv	-	100
<b>Kohorte zwei</b>	<b>Auffällige Sonographie</b>	<b>Unauffällige Sonographie</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	50	8,67
Davon invasiv	50	53,33
Davon noninvasiv	50	46,67
Weiterführende Untersuchung auffällig	100	13,33
Davon invasiv	50	50
Davon noninvasiv	50	50

Es haben also deutlich mehr Frauen mit auffälliger Sonographie eine weiterführende Diagnostik durchführen lassen. In Kohorte 1 wurden bei den Frauen mit auffälliger Sonographie mehr invasive Untersuchungen durchgeführt,

## Ergebnisse

währenddessen die Patientinnen mit unauffälliger Sonographie größtenteils einen cfDNA-Test durchführen ließen. In Kohorte zwei waren die weiterführenden Untersuchungen, bei auffälliger und unauffälliger Sonographie ausgeglichen.

### 4.6.4 ETS Risiko

In Kohorte 1 haben 15 von 852 Patientinnen mit niedrigem Risiko (1,76%) eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen, wovon elf (66,67%) invasiv und fünf (33,33%) noninvasiv waren. Bei den Patientinnen mit niedrigem ETS Risiko dieser Kohorte konnte kein auffälliges Testergebnis detektiert werden. Bei den Frauen mit niedrigem ETS Risiko aus Kohorte 2 sind bei neun von 140 Patientinnen (6,43%) weiterführende Untersuchungen erfolgt – vier invasive (44,45%) und fünf noninvasive (55,55%). Eine der neun Untersuchungen zeigte einen auffälligen Befund (11,11%).

Bei den Patientinnen mit intermediärem ETS Risiko aus Kohorte 1 sind bereits bei 38 von 154 Frauen (24,68%) weiterführenden Untersuchungen erfolgt – zwölf invasive (31,58%) und 26 noninvasive (68,42%) – eine der 38

## Ergebnisse

Untersuchungen zeigte einen auffälligen Befund (2,63%). Im Vergleich dazu Kohorte 2: Hier kam es bei sieben von 36 Frauen (19,44%) zu einer weiterführenden Untersuchung – vier invasive (57,14%) und drei noninvasive (42,86%). Zwei der sieben Untersuchungen waren auffällig (28,57%).

Sieht man sich nun auch die Frauen mit hohem ETS Risiko aus Kohorte 1 an, sind nun schon bei 16 von 21 Frauen weiterführende Untersuchungen erfolgt (76,19%) – elf invasive (68,75%) und fünf noninvasive (31,25%). Von diesen 16 Untersuchungen war eine auffällig (6,25%). In Kohorte 2 hatte nur eine Frau ein hohes ETS Risiko, bei der auch eine invasive Diagnostik durchgeführt wurde, die ein auffälliges Ergebnis zeigte (100%).

## Ergebnisse

Tabelle 4.6.5 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte eins und zwei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit vom ETS Risiko in Prozent

<b>Kohorte eins</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Hoch</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	1,76	24,68	76,19
Davon invasiv	66,67	31,58	68,75
Davon noninvasiv	33,33	68,42	31,25
Weiterführende Untersuchung auffällig	-	2,63	6,25
Davon invasiv		-	100
Davon noninvasiv		100	-
<b>Kohorte zwei</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Hoch</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	6,43	19,44	100
Davon invasiv	44,45	57,14	100
Davon noninvasiv	55,55	42,86	-
Weiterführende Untersuchung auffällig	11,11	28,57	100
Davon invasiv	100	-	100
Davon noninvasiv	-	100	-

Zusammenfassend kann man erkennen, dass es in beiden Kohorten einen starken Anstieg von weiterführenden Untersuchungen mit steigendem ETS Risiko gab. In Kohorte 1 sind, insbesondere bei den Patientinnen mit intermediärem ETS Risiko, cfDNA-Tests erfolgt. Bei den Patientinnen der Kohorte

## Ergebnisse

zwei waren die weiterführenden Untersuchungen in jedem Risikoprofil ausgeglichen.

### **4.7 Vergleich der Ergebnisse aus Kohorte 1 und 2 mit Kohorte 3**

In diesem Abschnitt haben wir die Kohorte 3 in den Vergleich von den Kohorten 1 und 2 mit einbezogen. Nur die Sonographie konnten wir hier nicht berücksichtigen, da diese, wie bereits erwähnt, schon extern erfolgt ist und die Patientinnen sich bei uns erst nach dem ETS zur weiteren Diagnostik bzw. Mitbetreuung vorstellten.

#### **4.7.1 Anamnese**

In Kohorte 3 hatten 29 der 135 Patientinnen eine auffällige Anamnese (21,48%). Von diesen 29 Frauen haben 16 eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen, wovon zehn invasiv (62,50%) und sechs noninvasiv (37,50%) waren. In einer AC konnte eine Aneuploidie detektiert werden.

Bei den 106 Patientinnen mit unauffälliger Anamnese ist bei 53 Frauen eine weiterführende Diagnostik erfolgt (50%) – hier

## Ergebnisse

waren 30 invasiv (56,60%) und 23 noninvasiv (43,40%). Insgesamt konnten hier 13 Aneuploidien festgestellt werden. Somit zeigten 24,53% der weiterführenden Untersuchungen ein auffälliges Ergebnis. Bei den Frauen mit unauffälliger Anamnese muss hier erwähnt werden, dass zwei cfDNA-Tests ein unauffälliges Ergebnis zeigten. In einer darauffolgenden invasiven Diagnostik wurden aber Aneuploidien gesichert. Somit waren hier zwei cfDNA-Tests falsch negativ.

In *Tabelle 4.7.1* haben wir dies, in Anlehnung an die *Tabellen 4.6.1 und 4.6.2* - mit den Daten aus den Kohorten 1 und 2 -, vervollständigt.

## Ergebnisse

Tabelle 4.7.1 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte drei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit der Anamnese in Prozent (\* zwei cfDNA-Tests zwar primär durchgeführt, aber falsch negativ. In den Klammern stehen die korrigierten Zahlen – die Aneuploidie konnte nur nach der sekundär durchgeführten invasiven Diagnostik gesichert werden, daher haben wir diese bei der invasiven Diagnostik eingefügt)

<b>Kohorte drei</b>	Auffällige Anamnese	Unauffällige Anamnese
Weiterführende Untersuchung gesamt	55,17	50,00
Davon invasiv	62,50	56,60
Davon noninvasiv	37,50	43,40
Weiterführende Untersuchung auffällig	6,25	24,53
Davon invasiv	100	76,92* (92,31)
Davon noninvasiv	-	23,08* (7,69)

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit den *Tabellen 4.6.1 und 4.6.2* der Kohorten 1 und 2, kann man erkennen, dass in dieser Kohorte insgesamt viel mehr Patientinnen eine weiterführende Untersuchung durchführen ließen. Dies verwundert nicht, da die Frauen ja bereits gezielt aus der Niederlassung geschickt wurden, um ggf. eine weitere Diagnostik durchführen zu lassen. In dieser Kohorte wurden bei den Patientinnen sowohl mit auffälliger als auch mit unauffälliger Anamnese vermehrt invasive Untersuchungen

## Ergebnisse

durchgeführt. Auffällig ist hier, dass die auffälligen Testergebnisse insbesondere bei den Frauen mit unauffälliger Anamnese zum Vorschein kamen. Die Anamnese scheint hier also (wie auch in Kohorte 2: *Tabelle 4.6.2*) eine untergeordnete Rolle zu spielen.

### 4.7.2 Altersverteilung

Von den 18 Frauen, unter 30 Jahren, dieser Kohorte ließen sieben eine weiterführende Diagnostik durchführen (38,39%). Hier zeigte eine AC ein auffälliges Ergebnis.

In der Gruppe der 30 bis 34-Jährigen waren es bereits 22 der 47 Patientinnen, bei denen eine weiterführende Diagnostik durchgeführt wurde (46,81%) – 14 invasive (63,63%) und acht noninvasive (36,36%). Hier konnten fünf Aneuploidien detektiert werden. Auch hier muss erwähnt werden, dass ein cfDNA-Test ein falsch negatives Ergebnis zeigte. In der später durchgeführten AC konnte eine Chromosomenaberration nachgewiesen werden.

Bei den über 34 Jahre alten Schwangeren wurden 40 weiterführende Untersuchungen bei 70 vorstelligen

## Ergebnisse

Patientinnen durchgeführt (57,14%). 19 Untersuchungen davon waren invasiv (47,50%) und 21 noninvasiv (52,50%). In dieser Altersgruppe zeigten sich sieben Testergebnisse auffällig. Auch hier war ein cfDNA-Test zunächst unauffällig. In der später durchgeführten AC konnte eine Aneuploidie diagnostiziert werden.

Tabelle 4.7.2 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte drei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter in Prozent (\* zwei cfDNA-Tests zwar primär durchgeführt, aber falsch negativ. In den Klammern stehen die korrigierten Zahlen – die Aneuploidie konnte nur nach der sekundär durchgeführten invasiven Diagnostik gesichert werden, daher haben wir diese bei der invasiven Diagnostik eingefügt)

<b>Kohorte 3</b>	<b>&lt; 30 Jahren</b>	<b>30-34 Jahre</b>	<b>&gt; 34 Jahre</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	38,89	46,81	57,14
Davon invasiv	100	63,63	47,50
Davon noninvasiv	-	36,36	52,50
Weiterführende Untersuchung auffällig	14,28	22,73	17,50
Davon invasiv	100	80* (100)	71,43* (85,71)
Davon noninvasiv	-	20* (-)	28,57* (14,29)

Vergleicht man nun die *Tabelle 4.7.2* mit der *Tabelle 4.6.3* der

## Ergebnisse

Kohorten 1 und 2, sieht man auch hier eine Zunahme der weiterführenden Untersuchungen mit zunehmendem Patientenalter. Auch hier – wie in Kohorte 2 – konnte insbesondere in der mittleren Altersgruppe, anteilig am meisten auffällige weiterführende Untersuchungen ermittelt werden, obwohl man diese eher, wie in Kohorte 1, in der ältesten Kohorte erwarten würde. Es wurden aber in der ältesten Altersgruppe auch schon von vornherein am meisten weiterführende Untersuchungen durchgeführt, so dass sich das Ergebnis etwas relativiert.

### 4.7.3 ETS Risiko

Wie in *Tabelle 4.7.3* dargestellt haben in der dritten Kohorte vier von 19 Patientinnen mit niedrigem Risiko (15,79%) eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen, wovon eine (25%) invasiv und drei (75%) noninvasiv waren. Eine Patientin hatte ein auffälliges Ergebnis.

Bei den Patientinnen mit intermediärem ETS Risiko aus dieser Kohorte sind bereits bei 36 von 81 Frauen (44,44%) weiterführende Untersuchungen erfolgt – 20 invasive (58,33%)

## Ergebnisse

und 16 noninvasive (41,67%) – drei der 36 Untersuchungen zeigten einen auffälligen Befund (8,33%).

Sieht man sich nun auch die Frauen mit hohem ETS Risiko an, sind nun schon bei 29 von 35 Frauen weiterführende Untersuchungen erfolgt (82,86%) – 19 invasive (65,52%) und zehn noninvasive (34,48%). Von diesen 29 Untersuchungen waren zehn auffällig (34,48%).

Tabelle 4.7.3 Gegenüberstellung der Patientinnen der Kohorte eins und zwei mit weiterführender Untersuchung in Abhängigkeit vom ETS Risiko in Prozent (\* zwei cfDNA-Tests zwar primär durchgeführt, aber falsch negativ. In den Klammern stehen die korrigierten Zahlen – die Aneuploidie konnte nur nach der sekundär durchgeführten invasiven Diagnostik gesichert werden, daher haben wir diese bei der invasiven Diagnostik eingefügt)

<b>Kohorte 3</b>	<b>Niedrig</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Hoch</b>
Weiterführende Untersuchung gesamt	15,79	44,44	82,86
Davon invasiv	25,00	55,56	65,52
Davon noninvasiv	75,00	44,44	34,48
Weiterführende Untersuchung auffällig	25,00	8,33	34,48
Davon invasiv	100	66,67* (100)	80,00* (90,00)
Davon noninvasiv	-	33,37* (-)	20,00* (10,00)

## Ergebnisse

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit der *Tabelle 4.6.5* der Kohorten eins und zwei, ist auch hier erkennbar, dass deutlich mehr Frauen dieser Kohorte eine weiterführende Untersuchung durchführen ließen. Insbesondere durch die invasiven Untersuchungen konnten hier in allen Risikokategorien Aneuploidien detektiert werden. Bei den Kohorten eins und zwei war dies ebenfalls der Fall, mit Ausnahme bei der Intermediärrisikogruppe - hier wurden bei den ersten beiden Kohorten die Chromosomenaberrationen durch cfDNA-Tests diagnostiziert.

## 5 Diskussion

Insgesamt wurden in den Jahren 2012 bis 2015 156 weiterführende Untersuchungen nach einem ETS durchgeführt – 82 invasive (52,56%) und 74 noninvasive (47,44%). Von den 82 invasiven Untersuchungen lieferten 14 das Ergebnis einer Chromosomenaberration (17,07%). Bei den noninvasiven Untersuchungen konnte nur mithilfe von sieben der 74 Untersuchungen eine Aneuploidie nachgewiesen werden (9,46%). Zwei der 74 cfDNA-Tests lieferten ein falsch negatives Ergebnis (2,70%) – nicht alle noninvasiven Untersuchungen wurden durch eine invasive Diagnostik bestätigt, sodass nicht zu sagen ist, ob es bei den verbliebenen 65 Testergebnissen weitere falsch negative gab.

### 5.1 Anamnese

In Zusammenschau der Kohorten eins bis drei wurde bei 51 von 533 Frauen mit auffälliger Anamnese eine weiterführende Diagnostik durchgeführt (9,57%) – 25 davon waren invasiv (49,02%) und 26 noninvasiv (50,98%). Vier Aneuploidien konnten hier nachgewiesen werden – somit waren 7,84% der

## Diskussion

Untersuchungsergebnisse (drei invasive und eine noninvasive) auffällig.

Bei den Patientinnen mit unauffälliger Anamnese waren es 104 von 806 Frauen (12,90%), die eine weiterführende Diagnostik durchführen ließen (*Abbildung 5.1*) - bei 57 Patientinnen ist eine invasive Diagnostik erfolgt (54,81%), bei 47 eine noninvasive (45,19%). 16 der 104 Testergebnisse waren auffällig (15,38%) – elf invasive und 5 noninvasive. Von den hier durchgeführten 5 cfDNA-Tests waren zwei falsch negativ (40%).

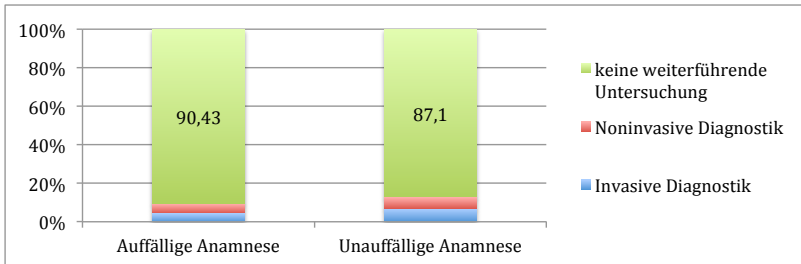


Abbildung 5.1 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung in Prozent

Eine auffällige Anamnese alleinig hat die weiterführende Diagnostik also offensichtlich nicht beeinflusst. Es sind sogar mehr weiterführende Untersuchungen bei den Frauen mit

## Diskussion

unauffälliger Anamnese erfolgt. Des Weiteren konnten bei mehr Frauen mit unauffälliger Anamnese eine Aneuploidie nachgewiesen werden. Unabhängig von der Anamnese brachten hier insbesondere die invasiven Untersuchungen ein auffälliges Testergebnis.

### 5.2 Altersverteilung

In der Alterskategorie der unter 30-jährigen Frauen ist bei 15 von 304 Patientinnen eine weiterführende Untersuchung erfolgt (4,93%) – zwölf invasive (80%) und drei noninvasive (20%). Insgesamt konnte in zwei invasiven Untersuchungen eine Aneuploidie nachgewiesen werden.

Bei den 30- bis 34-jährigen Patientinnen wurden bei 45 von 465 Frauen eine weiterführende Untersuchung durchgeführt (9,68%) – 25 invasive (55,56%) und 20 noninvasive (44,44%). Fünf invasive Untersuchungen zeigten ein auffälliges Ergebnis. Ein Praenatest war hier zusätzlich falsch negativ und konnte später mittels AC korrigiert werden.

95 von 570 Frauen, über 34 Jahre, ließen eine weiterführende Untersuchung durchführen (16,67%) – 45 waren invasiv

## Diskussion

(47,37%) und 50 noninvasiv (52,63%). Zwölf der durchgeführten Untersuchungen zeigten ein auffälliges Ergebnis (12,63%) – sieben invasive und fünf noninvasive. Von den fünf nonvasiven Testergebnissen war ein Test falsch negativ – dieser wurde im Verlauf mittels AC detektiert.

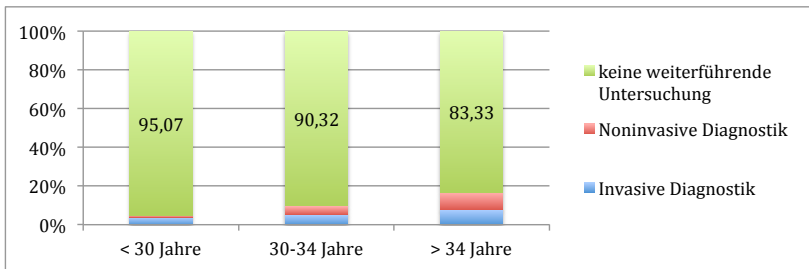


Abbildung 5.2 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung in Prozent

In *Abbildung 5.2* ist zu erkennen, dass die weiterführenden Untersuchungen mit zunehmenden Alter vermehrt durchgeführt worden. Weiterhin wurden immer auch mehr Aneuploidien detektiert – insbesondere durch die invasiven Untersuchungen.

## Diskussion

### 5.3 Sonographiebefund

Sonographisch mussten wir auch in diesem Abschnitt die Kohorte drei aus der Auswertung streichen. Insgesamt hatten also, in den Kohorten eins und zwei, 36 Frauen eine auffällige Sonographie, wovon 15 (41,67%) eine weiterführende Untersuchung durchführen ließen – zehn invasive und fünf noninvasive. Zwei der zehn invasiven Untersuchungen detektierten eine Aneuploidie sowie einer der fünf noninvasiven.

Im Vergleich dazu ist bei 71 der 1168 Frauen mit unauffälliger Sonographie eine weiterführende Diagnostik erfolgt (6,08%) – 32 invasive Untersuchungen und 39 cfDNA-Tests. Eine AC zeigte eine Aneuploidie sowie zwei Harmony-Tests.

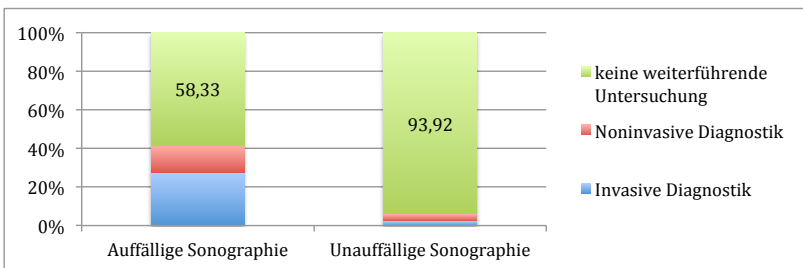


Abbildung 5.3 Patientinnen der Kohorte 1-2 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung in Prozent

## Diskussion

In *Abbildung 5.3* sieht man, dass vermehrt weiterführende Untersuchungen bei auffälliger Sonographie durchgeführt wurden. Bei diesen Frauen sind doppelt so viele invasive Untersuchungen wie noninvasive erfolgt. Von den 15 Untersuchungen zeigten 20% eine Aneuploidie.

### 5.4 ETS Risiko

Von den 1011 Frauen mit niedrigem ETS Risiko haben 28 eine weiterführende Untersuchung durchführen lassen (2,77%) – 15 invasive und 13 noninvasive. Zwei Amniocentesen zeigten ein auffälliges Ergebnis.

Bei 81 von 271 Patientinnen mit intermediärem ETS Risiko ist eine weiterführende Untersuchung erfolgt (29,89%) – 36 invasive Untersuchungen und 45 noninvasive. Zwei der 36 invasiven Untersuchungen detektierten eine Aneuploidie sowie drei der cfDNA-Tests. Ein cfDNA-Test war außerdem falsch negativ.

46 der 57 Hochrisikopatientinnen haben sich für eine weiterführende Untersuchung entschieden (80,70%) – es sind 31 invasive Diagnostiken und 15 noninvasive erfolgt. Zehn

## Diskussion

invasive Eingriffe ermittelten eine Aneuploidie, sowie einer der noninvasiven. Ein weiterer noninvasiver Test zeigte ein falsch negatives Ergebnis.

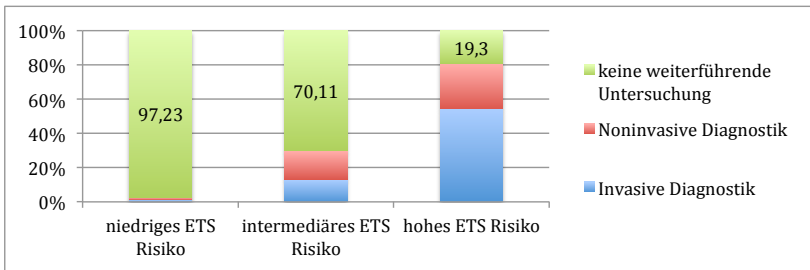


Abbildung 5.4 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung in Prozent

Je höher das ETS Risiko, desto mehr weiterführende Untersuchungen sind erfolgt (*siehe Abbildung 5.4*). Auch in der Niedrigrisikogruppe sind Aneuploidien detektiert worden. In der Hochrisikogruppe sind insbesondere invasive Untersuchungen erfolgt – aber nicht alle Patientinnen haben sich hier für eine weitere Diagnostik entschieden.

### 5.5 Weiterführende Diagnostik

In Zusammenschau aller oben genannten Befunde wird deutlich, dass der cfDNA-Test die invasive Diagnostik nicht ersetzen kann. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität sind der invasiven Diagnostik unterlegen. In unserer Auswertung kam es zweimalig zu falsch negativen Ergebnissen. Ein unauffälliger noninvasiver Test sollte also bei weiterhin anhaltenden Auffälligkeiten, im weiteren Verlauf der Schwangerschaft, infrage gestellt werden. Zur Zeit dieser Auswertung waren die cfDNA-Tests noch Selbstzahlerleistung, so dass den werdenden Müttern erklärt werden muss, dass auch ein negatives Testergebnis nicht mit Sicherheit vorhersagen kann, ob ihr Kind von einer Aneuploidie betroffen ist. Das gleiche gilt umkehrt: Auch ein positives Testergebnis ist nicht genauso sensitiv, wie bei einer invasiven Untersuchung. Dies sollte immer mit einer invasiven Untersuchung bestätigt werden. In unserer Analyse konnten wir allerdings keinen falsch positiven cfDNA-Test nachweisen.

Stellt man abschließend die Ergebnisse der weiterführenden Untersuchungen noch einmal gegenüber, ist in allen Situationen auffällig, dass ungefähr immer gleich viele invasive

## Diskussion

und noninvasive Untersuchungen durchgeführt wurden. In *Abbildung 5.5* sind die Testergebnisse der Frauen in Abhängigkeit der Anamnese dargestellt. Die cfDNA-Tests zeigten, bei gleicher Fragestellung, immer weniger auffällige Testergebnisse an.

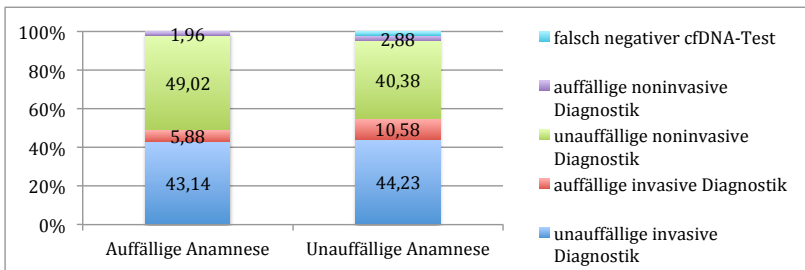


Abbildung 5.5 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung und Anamnese in Prozent

Auch in *Abbildung 5.6* ist dies ersichtlich. In allen Alterskategorien wurden mithilfe der invasiven Untersuchung mehr auffällige Testergebnisse detektiert, obwohl mit zunehmendem Patientenalter mehr noninvasive Untersuchungen erfolgt sind.

## Diskussion

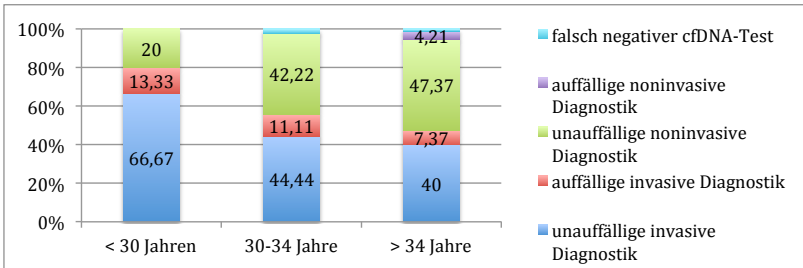


Tabelle 5.6 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung und Patientenalter in Prozent

Abbildung 5.7 bildet ab, dass bei auffälliger Sonographie mehr invasive Untersuchungen erfolgt sind. Hier war nicht feststellbar, dass verhältnismäßig mehr Aneuploidien mittels invasiver Diagnostik diagnostiziert wurden, da auch bei unauffälliger Sonographie deutlich weniger cfDNA-Tests erfolgt sind.

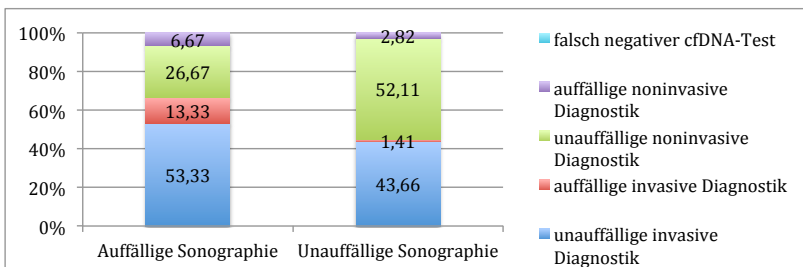


Abbildung 5.7 Patientinnen der Kohorte 1-2 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung und Sonographie in Prozent

## Diskussion

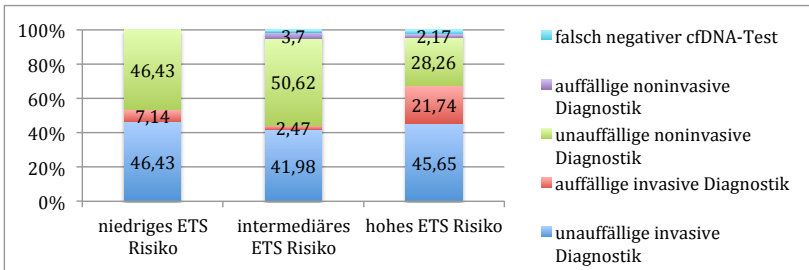


Tabelle 5.8 Patientinnen der Kohorte 1-3 in Abhängigkeit der weiterführenden Untersuchung und ETS Risiko in Prozent

Abschließend ist in *Abbildung 5.8* dargestellt, dass insbesondere im Niedrigrisiko- und Hochrisikobereich deutlich mehr Chromosomenaberrationen mittels invasiver Diagnostik detektiert wurden. In der Intermediärrisikogruppe konnte der cfDNA-Test mehr Aneuploidien detektieren, auch wenn es zusätzlich ein falsch negatives Ergebnis gab.

# 6 Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die im Jahre 2012 bis 2015 vorstelligen Patientinnen, im Institut für Pränatalmedizin am Universitätsklinikum Gießen, aufzuarbeiten. Die hier eingeschlossenen Frauen waren alle schwanger und bezüglich eines ETS vorstellig. Ausgewertet wurde das Patientenkollektiv und die Ergebnisse des ETS in Bezug auf Anamnese, Patientenalter, Sonographiebefund und dem adjustierten ETS Ergebnis. Diese Daten wurden mit der Indikation einer weiterführenden Diagnostik verglichen. Das Patientenkollektiv wurde in vier Kohorten unterteilt, zum einen in Kohorte 1 die Frauen, die ein komplettes ETS inklusive Biochemie durchführen ließen, in Kohorte 2 wurden die Frauen inkludiert, die zwar ein komplettes ETS erhalten haben, aber die Biochemie ablehnten. In Kohorte 3 fassten wir die Patientinnen zusammen, die sich nach einem bereits extern durchgeführten ETS bei uns vorstellten und an einer weiterführenden Diagnostik bzw. Zweitmeinung interessiert waren. Zur Vollständigkeit haben wir in Kohorte 4 die Mehrlingsschwangerschaften erwähnt – eine vergleichende Analyse ist hier allerdings nicht erfolgt.

## Zusammenfassung

Insgesamt wurden 135 weiterführende Untersuchungen durchgeführt, die 20 Chromosomenaberrationen detektiert haben. 14 der 82 invasiven Untersuchungen ermittelten eine Aneuploidie (17,07%) und vier der 53 durchgeführten NIPTs (7,55%). Zwei weitere cfDNA-Tests zeigten ein falsch negatives Ergebnis (3,77%). Da wir in dieser Arbeit leider kein Outcome der untersuchten Frauen ermitteln konnten, stellt sich weiterhin die Frage, wie viele weitere falsch negative cfDNA-Test-Ergebnisse übersehen wurden. Im Verhältnis waren es bei den durchgeführten invasiven Untersuchungen deutlich mehr, die eine Aneuploidie nachwiesen. Dies mag natürlich auch daran liegen, dass der Einsatz einer invasiven Untersuchung für die Schwangeren mit deutlich mehr Risiken einhergeht und daher genauer überdacht wird, als ein cfDNA-Test, der mittels einfacher Blutanalyse ein Ergebnis liefert. In dieser Arbeit konnte aber auch gezeigt werden, dass die Ergebnisse der NIPTs trotzdem nicht immer valide sind und, bei anhaltendem klinischen Verdacht für eine Aneuploidie, durch eine invasive Diagnostik verifiziert werden sollten.

Selbstverständlich ist es zu dieser Zeit auch eine Kostenfrage gewesen einen solchen Test durchzuführen. Für die werdende

## Zusammenfassung

Mutter wurden die Kosten der invasiven Untersuchung nicht von den Krankenkassen übernommen und lieferten ein deutlich sensitiveres Ergebnis. Allerdings darf man hier ein mögliches Abort- bzw. Infektionsrisiko nicht vergessen, weswegen sich vielleicht insbesondere die älteren Patientinnen, die in einer festeren finanziellen Situation standen primär für die noninvasive Untersuchung entschieden.

Interessant wäre es die Ergebnisse dieser Arbeit mit den aktuellen zu vergleichen – hier müsste der Kostenfaktor nicht berücksichtigt werden, da diese Untersuchung mittlerweile durch die Krankenkassen übernommen werden.

Wie in dieser Analyse gezeigt werden konnte, ist die invasive Diagnostik der nonvasiven aber weiterhin überlegen. Daher gilt es zu überdenken, ob bei den Frauen, die bereits eine auffällige Sonographie im ersten Trimester bzw. ein hohes ETS Risiko aufweisen, primär eine invasive Diagnostik erfolgen sollte, da die Ergebnisse des cfDNA-Tests, eine geringere Sensitivität aufweisen. Sowohl ein falsch positiver als auch ein falsch negativer cfDNA-Test ist für die werdende Mutter selbstverständlich eine enorme psychische Belastung.

# 7 Summary

The aim of the present study was to analyze the patients who presented at the Institute for Prenatal Medicine at the University Hospital in Gießen between 2012 and 2015. The included women were all pregnant and seeking assessment for fetal chromosomal abnormalities. The patient collective and the results of the assessment for fetal chromosomal abnormalities were evaluated in relation to medical history, patient age, ultrasound findings, and the adjusted assessment results. These data were compared with the indication for further diagnostic testing. The patient collective was divided into four cohorts: cohort one consisted of women who underwent a complete assessment for fetal chromosomal abnormalities including biochemistry; cohort two included women who received a complete assessment but declined biochemistry; cohort three included patients who presented to us after an assessment conducted externally and were interested in further diagnostic testing or a second opinion. For completeness, we mentioned multiple pregnancies in cohort four, although a comparative analysis was not performed.

## Summary

A total of 135 further investigations were conducted, detecting 20 chromosomal aberrations. 14 out of 82 invasive tests identified aneuploidy (17.07%) and four out of 53 NIPTs (7.55%). Two additional cfDNA tests showed false negative results (3.77%). Unfortunately, in this study, we were unable to determine the outcome of the examined women, so the question remains how many more false negative cfDNA test results may have been overlooked. In comparison, significantly more invasive tests detected aneuploidy. This may naturally be due to the fact that the use of invasive testing entails significantly more risks for pregnant women and is therefore more carefully considered than a cfDNA test, which provides results through a simple blood analysis. However, this study also demonstrated that the results of NIPTs are not always valid and should be verified by invasive diagnostics in cases of persistent clinical suspicion of aneuploidy.

Of course, at that time, the cost of conducting such a test was also a consideration. The costs of the invasive test were not covered by health insurance for the expectant mother and provided a significantly more sensitive result. However, one must not forget the potential risk of miscarriage or infection, which is why perhaps older patients in a more stable financial

## Summary

situation may have primarily opted for non-invasive testing. It would be interesting to compare the results of this study with current ones - in this case, the cost factor would not need to be considered, as these tests are now covered by health insurance. As demonstrated in this analysis, invasive diagnostics still remain superior to non-invasive ones. Therefore, it is worth reconsidering whether women who already have abnormal ultrasound results in the first trimester or a high risk for fetal chromosomal abnormalities should primarily undergo invasive diagnostics, as the results of cfDNA tests have lower sensitivity. Both a false positive and a false negative cfDNA test are naturally a significant psychological burden for the expectant mother.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1) Tjio JH (1978) The chromosome number of man. Am J Obstet Gynecol 130: 723-724
- 2) Donald I., Macvicar J, Brown TG (1958) Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet 1: 1188-1195
- 3) Steele MW, Breg WR Jr. (1966) Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1: 383-385
- 4) Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T (1968) Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet 2: 220
- 5) Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: A systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 45:16-26
- 6) Hansmann M, Windemuth W, Bellmann O, Niesen M, Lang N (1975) Prenatal diagnosis of fetal abnormalities in the second half of pregnancy. Arch Gynakol 219(1-4):406-408
- 7) Ward RH et al. (1983) Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. Br Med J 286: 1542-1544

## Literaturverzeichnis

- 8) Wald NJ, Kennard A (1992) Prenatal biochemical screening for Down's syndrome and neural tube defects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 4:302-307
- 9) Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y (2013) Position statement from the aneuploidy screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 33:622-629
- 10) Wagner P, Hoopmann M, Kagan KO (2017): Moderne Konzepte des Ersttrimester- Screenings. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 22:2
- 11) Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH (2005) Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30.564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 192:1761-1767
- 12) Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K (2009) Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner Syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:18-22

## Literaturverzeichnis

- 13) Lo Y, Corbetta N, Chamberlain P, Rai V, Sargent I, Redman C, Wainscoat J (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 350:485-487
- 14) Von Kaisenberg C.S., Hillemanns P (2009) Pränatale Diagnostik fetaler Anomalien. *Gynäkologe* 42:865-871
- 15) Borrell A, Stergiotou I (2013) Miscarriage in contemporary maternal-fetal medicine: targeting clinical dilemmas. *Ultrasound Obstet Gynecol* PubMed PMID:23436575
- 16) Nicolaides KH (2011) Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 31:7-15
- 17) Becker, R, Wegner RD (2006) Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27(6): 613-618
- 18) Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P (2015) Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing. *Ultraschall in Med* 36: 40-46

## Literaturverzeichnis

- 19) Holzgreve W, Tercanli S, Miny P. Pränatale Diagnostik und Beratung. In Diedrich K, Schultze-Mosgau A, Holzgreve W, Jonat W, Schneider KTM, Weiss JM (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Medizin Verlag. Heidelberg. 2007. 2. völlig neu bearbeitete Auflage. S. 439-475
- 20) Spencer K, Souter V, Tul N et al (1999) A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Ultrasound Obstet Gynecol 13:231-237
- 21) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fmf-deutschland.info/de>
- 22) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fmf-deutschland.info/de>
- 23) Kagan KO, Abefe H, Hoopmann M (2013) Ersttrimesterscreening. Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie Berlin Heidelberg: 77-106
- 24) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>

## Literaturverzeichnis

- 25) Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F (2015) Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45:16-26  
xxvi
- 26) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung, <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien>
- 27) Kagan KO, Wright D, Valencia C et al (2008) Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein A. *Hum Reprod* 23:1968-1975
- 28) Spencer K, Souter V, Tul N et al (1999) A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:231-237

## Literaturverzeichnis

- 29) Spencer K, Souter V, Tul N et al (1999) A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:231-237
- 30) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fmf-deutschland.info/de>
- 31) Borenstein M, Persico N, Kagan KO et al (2008) Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32(1):5-11
- 32) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>
- 33) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.org>
- 34) Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides K (2009) Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:18-22
- 35) Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.com>

## Literaturverzeichnis

- 36) Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I et al (2006)  
Screening for major structural abnormalities at the 11-to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol* 194:393-396
- 37) Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y et al (2004)  
Assessment of fetal at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24(7): 730-734
- 38) Lo Y, Corbetta N, Chamberlain P, Rai V, Sargent I, Redman C, Wainscoat J (1997) Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 350:485-487
- 39) Yu SC, Chan KC, Zheng YW, Jiang P, Liao GJ, Sun H, Akolekar R, Leung TY, Go AT, Vugt JM van, Minekawa R, Oudejans CB, Nicolaides KH, Chiu RW, Lo YM (2014) Size- based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:583-8588
- 40) Gil MM, Quezda MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH (2015) Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45: 249-266

## Literaturverzeichnis

- 41) Metzker ML (2010) Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet* 11:11- 31
- 42) Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, StokowskiR, McBride C, Zahn J, Lee K, Shen N, Doshi J, Sun M, Garrison J, Sandler J, Hollemon D, Pattee P, Tomita-Mitchell A, Mitchell M, Stuelpnagel J, Song K, Oliphant A (2012) Selective analysis of cell free DNA in maternal blood for elevation of fetal trisomy. *Prenat Diagn* 32: 3-9
- 43) Fletcher JC, Ethical issues in clinical trials of first trimester prenatal diagnosis: Chorionic villus sampling. *Fetal diagnosis of genetic diseases in the first trimester* New York, Basel: M.Dekker, 1986
- 44) Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; (3): CD003252
- 45) Anderson CL, Brown CEL. Fetal chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis. *American Family Physician*. 2009. 79 (2): 117-123
- 46) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G et al (2012) Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a

## Literaturverzeichnis

- routinely screened first-trimester population. Am J Obstet Gynecol 207:374
- 47) Anderson CL, Brown CEL. Fetal chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis. American Family Physician. 2009. 79 (2): 117-123
- 48) Farell PM, Elias S. Prenatal diagnosis and neonatal screening. In Gilbert-Barness E (Hrsg.). Potter's Pathology of the fetus, infant and child. Elsevir, Mosby. Philadelphia. 2007. 2. Auflage. S.213-229
- 49) Strauss A. Ultraschallpraxis: Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Medizin Verlag. Heidelberg. 2008. 2. vollständig überarbeitete Auflage
- 50) Sadler TW. Medizinische Embryologie. Thieme. Stuttgart. 2008. 11. Auflage
- 51) Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. Deutsches Ärzteblatt 2002; 17 (3): 129-132
- 52) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G et al (2012) Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. Am J Obstet Gynecol 207:374

## Abkürzungsverzeichnis

## 9 Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniocentese
AFP	Alpha-Fetoprotein
cfDN	Zellfreie DNA
A	
CVS	Chorionic villus sampling, Chorionbiopsie
EIF	Echogener intrakardialer Fokus
ETS	Ersttrimesterscreening
HCG	Humanes Choriongonadotropin
NIPT	Nichtinvasiver Pränataltest
NT	Nackentransparenz
PAPP -A	Pregnancy-associated plasma protein A
SUA	Singuläre Umbilikalarterie
T18	Trisomie 18
T21	Trisomie 21

# 10 Danksagung

Ich möchte insbesondere bei meinem Mann bedanken, der jederzeit dazu bereit war, mir den Rücken zu stärken, auch wenn es abends mal etwas länger wurde.

Selbstverständlich gilt mein besonderer Dank auch Prof. Dr. Axt-Fliedner, der mir zum einen das Thema zur Verfügung stellte, zum anderen aber auch die Abgabe der fertigen Dissertationsschrift zum Ende hin stark beschleunigt hat.

Auch meinen Eltern möchte ich hier danken, die jederzeit dazu bereit waren sich meine Auswertungen durchzulesen, auch wenn mein Vater die Abgabe leider nicht mehr erleben konnte.

Zu allerletzt danke ich meiner Sonne, die stets dazu bereit war aus meinem Chaos klare Worte zu konstruieren, auch wenn ich versucht habe sie nicht allzu häufig zu belästigen.

Vielen Dank!

# 11 Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen

### Eidesstattliche Erklärung

übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

----- Ort/Datum  
Unterschrift