

# Ultraschallscreening im 2. Trimenon

## Zusammenfassung

Die Ultraschalluntersuchung im 2. Trimenon dient v. a. der Darstellung der fetalen Anatomie und Biometrie, somit der Kontrolle des fetalen Wachstums und damit auch der endgültigen und nicht weiter veränderbaren Terminfestlegung sowie der Beurteilung fetaler anatomischer Normalität oder Auffälligkeit. Diese Auffälligkeiten umfassen Organpathologien (z. B. Hirn-Herz-Nieren-Fehlbildungen) und Marker für Chromosomenaberrationen ohne weitere Organpathologien (z. B. echogener Herzfokus, Plexus-choroideus-Zysten), Veränderungen, die beides beinhalten können (z. B. VSD, Omphalozele, Hydronephrose) und Marker für Fehlbildungen, die kein statistisch erhöhtes chromosomales Risiko tragen (z. B. „lemon“ und „banana sign“). Die Beurteilung der mütterlichen Zervix ist im 2. Trimenon weiterer Untersuchungsbestandteil.

Da die fetale Anatomie und Pathologie in den letzten Jahren Thema vieler Publikationen und Fortbildungen war, soll das nicht Schwerpunkt dieses Artikels sein. Vielmehr ist durch das Ersttrimesterscreening eine Bewegung hin zu einem Markerscreening im 2. Trimester entstanden – deren Chancen aber auch Fallstricke aufgezeigt werden sollen.

Wir setzen uns in der vorliegenden Arbeit mit dem Screening im Normalkollektiv und der Wertigkeit des Ultraschalls im Risikokollektiv auseinander. Es werden die Aussagen vorliegender Übersichtsarbeiten sowie der systematischen Reviews (Cochrane) dargestellt und kritisch beurteilt.

## Schlüsselwörter

Ultraschallscreening · 2. Trimenon · Chromosomenmarker · Herz · Zervix

Die 2. Screeningultraschalluntersuchung in der Zeit zwischen der 18. und 22. Woche ist in ihrer Bedeutung aufgrund des zunehmenden Ersttrimester-NT und Hormonscreening verändert.

Hinweiszeichen für fetale Fehlbildungen und Erkrankungen werden zwar immer noch über Biometrie und Sonographie gefunden, und das Vorhandensein von Markern für Chromosomenaberrationen führt zu einer individuellen Risikoveränderung. Jedoch kann ein Einzelmarker in der 20. SSW das – in der 13. SSW durch Nackentransparenz und Hormonbestimmung – ermittelte Risiko bei unselektierten Frauen kaum noch beeinflussen. In der Gruppe mit erhöhtem Risiko (Alter, auffälliger Hormontest) findet dagegen sehr wohl eine Risikoveränderung statt, allerdings abhängig vom Einzelmarker bzw. der Zahl der gefundenen Marker.

Das 2. Screening ist auch deshalb von großer Bedeutung, weil bei der Diagnose einer schweren fetalen Fehlbildung und/oder Erkrankung auch noch ein Schwangerschaftsabbruch erörtert werden kann, ohne mit der Lebens- und Überlebensfähigkeit des Kindes in Konflikt zu geraten. Das 2. Screening ist also eine Bestandsaufnahme einer von der Anzahl, vom Gestationsalter und von den Risiken her genau untersuchten Schwangerschaft, in der Marker für Fehlbildungen ohne chromosomalen Bezug, wie das „lemon sign“ für Neuralrohrdefekte, Marker mit Erhöhung des chromosomalen Risikos aber ohne schwerwiegende Organbedeutung wie die milde Pyelektasie gesehen werden. Andere Marker, wie z. B. ein Herzfehler, haben sowohl eine chromosomale wie eine ureigene anatomische Bedeutung.

Dadurch kann bereits jetzt die Notwendigkeit für interdisziplinäre Gespräche über die weitere Schwangerschaftsbetreuung, Geburt und Neugeborenenperiode entstehen. Das 2. Screening stellt also in vielfacher Hinsicht einen wichtigen Zeitpunkt im Schwangerschaftsverlauf dar.

Das Screening ermittelt sowohl absolute Risiken, d. h. fetale Organpathologie (z. B. Gehirn, Herz, Nieren, Extremitätenveränderungen) als auch gleichzeitig relative Veränderungen des chromosomalen Risikos, die zur Risikoabklärung mit dem relativen Risiko eines invasiven Eingriffs verglichen werden müssen.

Beide Risiken zu erkennen und zu evaluieren und anschließend den Eltern korrekt und behutsam zugleich zu vermitteln, verlangt Mindestqualitäten in vielerlei Hinsicht und führt nicht selten zu Konflikten – die zeitliche Nähe zur kindlichen Lebensfähigkeit auch zum Dilemma oder sogar zum Desaster!

## Zervixscreening

Da dies an anderer Stelle ausführlich besprochen wird, soll hier nur kurz darauf eingegangen werden. Es scheint unstrittig zu sein, dass die gezielte Messung und Verlaufskontrolle von Zervixlänge sowie Trichterbildung hilft, das Frühgeburtsrisiko von Patientinnen mit vorzeitigen Wehen besser zu erkennen, eine Cerclage sinnvoller zu indizieren oder

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. B.-J. Hackelöer  
Abt. für pränatale Diagnostik und Therapie,  
AK Barmbek, Rübencamp 148, 22291 Hamburg,  
E-Mail: BJHFETAL@aol.com

B.-J. Hackelöer · K. Hecher

## Second trimester ultrasound screening

### Abstract

The second trimester scan represents the sonographic demonstration of fetal anatomy and biometry and increasingly of the maternal cervix. It is the control of fetal growth – based on the first trimester scan – and the definite and final dating of the pregnancy. True fetal pathologies (i. e. brain, heart, kidney) can be found as well as marker for chromosomal anomalies (i. e. choroid plexus cysts, echogenic heart focus) and pathologies which may represent both (exomphalos, hydronephrosis) and marker for malformations without known relationship to chromosomes (lemon- and banana-sign).

The second trimester markerscreening may help to save or to cause invasive procedures especially in cases without first trimester risk assessment or suspicious hormone tests.

Results of meta-analysis and systematic reviews (Cochrane) are reported and evaluated.

### Keywords

Ultrasound-screening · Second trimester · Marker · Heart · Cervix

zu unterlassen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von Studien zur Zervixinsuffizienz und Frühgeburtlichkeit konnte zeigen, dass eine neue Indikationsstellung zur Cerclage über die Zervixsonographie gegeben ist. Retrospektive und eine prospektive randomisierte Studie konnten zeigen, dass bei asymptotischen Schwangeren im Hochrisikokollektiv weniger Cerclagen erforderlich waren und eine therapeutische Cerclage vor der 27. Schwangerschaftswoche (SSW) die Frühgeburtlichkeit vor der 34. Wochen reduzieren konnte.

Für Nichttrisikokollektive gibt es aber bisher keine prospektiven randomisierten Studien, die Vorteile eines Zervixscreenings nachweisen konnten.

Speziell jedoch bei Hochrisikoschwangerschaften, die asymptomatisch sind, scheint jedoch die Zervixdarstellung einerseits unnötige Cerclagen verhindern zu helfen, andererseits scheint die Cerclage nach auffälligem Zervixultraschall die Frühgeburtlichkeit in diesem Kollektiv zu senken [2].

**Fazit.** Der Nutzen eines Zervixscreenings im 2. Trimenon ist nicht bewiesen – im Risikokollektiv scheint es belegt zu sein.

### Herzscreening

Angeborene Herzfehler stellen mit einer Inzidenz von 8–9/1000 Lebendgeborenen die größte Gruppe angeborener Fehlbildungen dar. 35% der Herzfehler sind schwerwiegend und können allein über den Vierkammerblick erkannt werden [26].

Diese sonographische Darstellung wird zunehmend von vielen gefordert oder stillschweigend – als bereits sogar im Screening verwirklicht – vorausgesetzt. Auch wenn in einem Editorial eines großen Journals aus dem Jahre 2001 [27] darüber gesprochen wird, existieren doch keine Studien, die belegen, dass der Vierkammerblick im Screening, d. h. der Stufe I, fest eingeführt und auch erfolgreich umgesetzt wird. Eine Arbeit aus dem Jahre 1995 vergleicht Untersuchungen an 4435 Feten ohne gezielte Einstellung des Vierkammerblicks mit 7459 Feten unter Einbeziehung des Vierkammerblicks [28]. In der ersten Gruppe wurden 3 von 17 schweren Herzfehlern, in der zweiten Gruppe 6/23 Herzfehlern erkannt. Die Zahlen zeigten einen Trend, waren aber

nicht signifikant. 32% der schweren Herzfehler und 18% der leichteren hatten assoziierte Fehlbildungen und/oder abnormale Karyotypen (Marker!).

Eine Arbeit aus dem Jahr 2000 fand eine dokumentierte Darstellung des Vierkammerblicks im unselektierten Kollektiv (n=4785) von 47,5% gegenüber 76,9% in der Risikogruppe (n=221). Sie kam zu dem enttäuschenden Schluss, dass wegen großer Qualitätsunterschiede der Untersucher ein Herzscreening mit Hilfe des Vierkammerblicks zwar wünschenswerter aber aufgrund zu hoher falschnegativer Befunde nicht empfehlenswert sei [29]. Andererseits berichtet eine – sicher hochqualifizierte – Untersuchungsgruppe [30], dass bei 1022 untersuchten Schwangerschaften 71 von 74 Herzstrukturabnormalitäten (92%) über den Vierkammerblick erkannt wurden – allerdings in einer selektierten Gruppe mit einer Herzfehlerinzidenz von 72/1000. 1992 erkennt eine andere Gruppe [31] im Normalkollektiv (Herzfehlerinzidenz 4/1000) 48% der Herzfehler über den Vierkammerblick und 86% über eine durch die Ausflusstrakte erweiterte Untersuchung [31].

Ähnliche Resultate liefert 1993 eine andere Arbeit [32], die über den Vierkammerblick allein von einer 33,3%igen Erkennungsrate berichtet und gleichzeitig die Darstellung der Ausflusstrakte fordert, um eine bessere Erkennungsrate zu bekommen. Dies wird 1996 durch Untersuchungen [33] bei 2181 Normal-schwangerschaften (Herzfehlerinzidenz 6,9/1000) und 540 Risikoschwangerschaften bestätigt, bei denen durch eine erweiterte Herzdarstellung die Erkennungsrate der Herzfehler 88 bzw. 88,5% betrug. Dies zeigt, dass eine Untersuchungserweiterung um die Darstellung der Ausflusstrakte eine deutliche Verbesserung erbringt, dass aber auch eine eindeutige Abhängigkeit von der Untersucherqualität besteht. Die Untersuchungen wurden an einem Zentrum der Stufe II/III durchgeführt. Es schwanken allerdings auch die Untersuchungszeitpunkte der verschiedenen Studien zwischen 18 und 28 Wochen, in der Mehrzahl liegen sie zwischen 18 und 20 Schwangerschaftswochen.

Ein Vergleich der Erkennungsrate von Herzfehlern, die im Risikokollektiv zu unterschiedlichen Zeiträumen untersucht wurden (11–14 Wochen, 14–16 und 20–24 Wochen), ergab bei insgesamt

mehr als 600 Untersuchungen, dass 6 von 7 schweren Herzfehlern bereits zum ersten Zeitpunkt entdeckt wurden, aber nur 1 von 5 geringeren Anomalien. Fünf inkorrekte Diagnosen zum frühen Zeitpunkt konnten zwischen 20 und 24 Wochen korrigiert werden [34]. Daraus schließen die Autoren, dass der erste Versuch eine Herzauffälligkeit darzustellen, bereits zwischen 11 und 14 Wochen unternommen werden sollte. Kritisch muss gesagt werden, dass diese Empfehlung neuesten Datums (1/2002) und sicher noch qualitätsabhängiger ist als die Herzdarstellung im 2. Screening.

Übereinstimmung besteht darin, dass die VierkammerblickEinstellung im Risikokollektiv und bei auffälliger Nackentransparenz Bestandteil einer qualifizierten Untersuchung bereits im Ersttrimesterscreening sein sollte [29], während im Normalkollektiv und vom Basisuntersucher nur in 40% der Fälle eine Darstellung des Vierkammerblicks zu erwarten ist.

Das Screening im 2. Trimenon dient dann der Überprüfung und Korrektur. Der strenge Zusammenhang zwischen Erkennungsraten und Untersucherqualität wird von anderen Studien bestätigt, und es wird gefolgert, dass die bisherige Art des Ultraschallscreenings speziell für die Herzfehlerdiagnostik ineffizient ist [35, 36, 37]. Immerhin konnte eine Gruppe zeigen [38], dass die pränatale Erkennungsrate von Herzfehlern durch die Einführung des Vierkammerblicks routinemäßig im Vergleich von zwei 2-Jahres-Perioden von 43% auf 81% gesteigert werden konnte [38].

Die Darstellung des Vierkammerblicks ist also zwingender Bestandteil des Zweittrimesterscreenings. Da die Feststellung eines Herzfehlers gerade zu diesem Zeitpunkt für Mutter und Kind in mehrfacher Hinsicht weitreichende Folgen haben kann, sollte auch innerhalb unserer Mutterschaftsvorsorge jeder Untersucher einen Vierkammerblick einstellen können – oder eine Untersuchung andernorts veranlassen. Die Literatur scheint nun eindeutig, sodass auch die Darstellung der Ausflusstrakte obligat sein sollte, da die Erkennungsrate von Herzfehlern nochmals signifikant steigt. Bei Risikopatientinnen sollte eine komplette fetale Echokardiographie durchgeführt werden.

Die routinemäßige pränatale Vorstellung bei einem Kinderkardiologen

widerspricht der fachlichen Kompetenz von Pränatalmedizinerinnen und berücksichtigt nicht den hohen Prozentsatz von Begleitfehlbildungen und Chromosomenauffälligkeiten, die bei der abschließlichen Betrachtung des Herzens übersehen werden könnten, sodass hier eine Stufe-II/III-Untersuchung vorangegangen oder eingeschlossen sein sollte.

### Markerscreening

Spezifische Strukturbesonderheiten unterschiedlicher fetaler Organe, deren Auftreten mit einer Risikoerhöhung für Chromosomenkrankungen verbunden sind, werden als sonographische Marker bezeichnet („soft marker“). Bemerkenswert ist dabei, dass diese Strukturen in ihrer Pathophysiologie weitgehend unerforscht sind und für das betroffene Organ funktionell keine Bedeutung haben. Beispiele: *Plexuszysten, Pyelektasie, hyperechogener Darm, hyperechogener Herzfokus*. Sie haben keinen Krankheitswert, führen aber zu einer Erhöhung des relativen Risikos, d. h. die Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit positivem Testergebnis wird im Verhältnis zur Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Gruppe mit dem negativen Testergebnis wiedergegeben.

Daneben stehen die „hard marker“ als Strukturveränderungen von fetalen Organen ohne Erhöhung des Chromosomenrisikos aber mit einem Krankheitswert („lemon sign“, „banana sign“) als auch solche, die sowohl eine schwere Organveränderung mit Krankheitswert als auch eine Erhöhung des Chromosomenrisikos beinhalten. Beispiele: *Herzfehler, Duodenalstenose, Omphalozele*.

Wiederum gibt es chromosomale Marker, die eine Organstrukturveränderung darstellen, deren Krankheitswert unklar oder umstritten ist. Beispiele: *Fossa-posterior-Erweiterung, einseitige Ventrikulomegalie, fehlende Nabelschnurarterie*.

Die Wertigkeit der „soft marker“ ist abhängig von der Definition und der Art der untersuchten Gruppen, die oftmals selektiert sind und damit in Prävalenz und Inzidenz höher liegen können, als im „Low-risk“-Kollektiv.

Ob ein Marker gefunden wird oder nicht, ist aber auch mit der oftmals subjektiven Definition („hyperechogen“?), der Untersuchererfahrung (Stufe I, II, III), den Ultraschallgeräten (Billig- oder High-

End), ihrer Einstellung („harmonic imaging“) sowie den individuellen Schallbedingungen (Adipositas) verbunden.

Daher ist es für Arzt und Patientin oftmals sehr schwierig, die Bedeutung solcher Marker zu verstehen, da auch nur das Erwähnen einer „Auffälligkeit“ große Irritationen und Ängste auslösen kann und der beratende Arzt sich seiner Erklärungen und seiner Wortwahl sehr sicher sein sollte.

Es ist interessant, dass die Literatur über Marker in den Ländern am zahlreichsten ist (USA), in denen ein Ultraschallscreening für die Schwangerschaft nicht existiert und in denen die Untersuchungen in der Mehrzahl von Ultraschallmedizinerinnen und Radiologen durchgeführt werden, die überhaupt keine Patientengespräche führen, sondern nur Zahlen vermitteln. Ein solcher Umgang mit diesem schwierigen Test ist höchst problematisch und erinnert an die unselige Erfahrung mit dem Triple-Test.

Bisher besteht auch bei uns keine eindeutige Klarheit, ob ein Markerscreening überhaupt Bestandteil der 2. Screeninguntersuchung in der Schwangerschaft ist, da hierfür schon mehr als die Stufe-I-Qualifikation erforderlich wäre. In den publizierten DEGUM-Stufe-I-Anforderungen werden keine Marker aufgeführt; im Mutterpass wird nur von Auffälligkeiten gesprochen – ein genauer Katalog fehlt auch hier.

Daher ergibt sich, dass kein Chromosomenmarkerscreening durchgeführt wird, sondern dass die Zweittrimesterultraschalluntersuchung im Screening Sonobiometrie und Sonoanatomie umfasst, auffällige Befunde darstellt und zu interpretieren hat und dabei auch „Marker“ mit einzubeziehen sind. Das Ultraschallscreening in Deutschland – und soweit vergleichbar auch in der Schweiz und in Österreich – kann somit keine gezielte Selektion von Chromosomenveränderungen darstellen, sondern ermittelt die gesamte körperliche Integrität des Fetus mit all seinen Auffälligkeiten und deren Krankheitswert.

In Großbritannien und den USA wird dagegen ganz offen ein Trisomie-21-Screening benannt und auch eine Kosten-Nutzen-Rechnungen aufgestellt [23]. Nackentransparenz und Markerscreening beeinflussen auch unsere Schwangerschaftsvorsorge, da die Angst vor

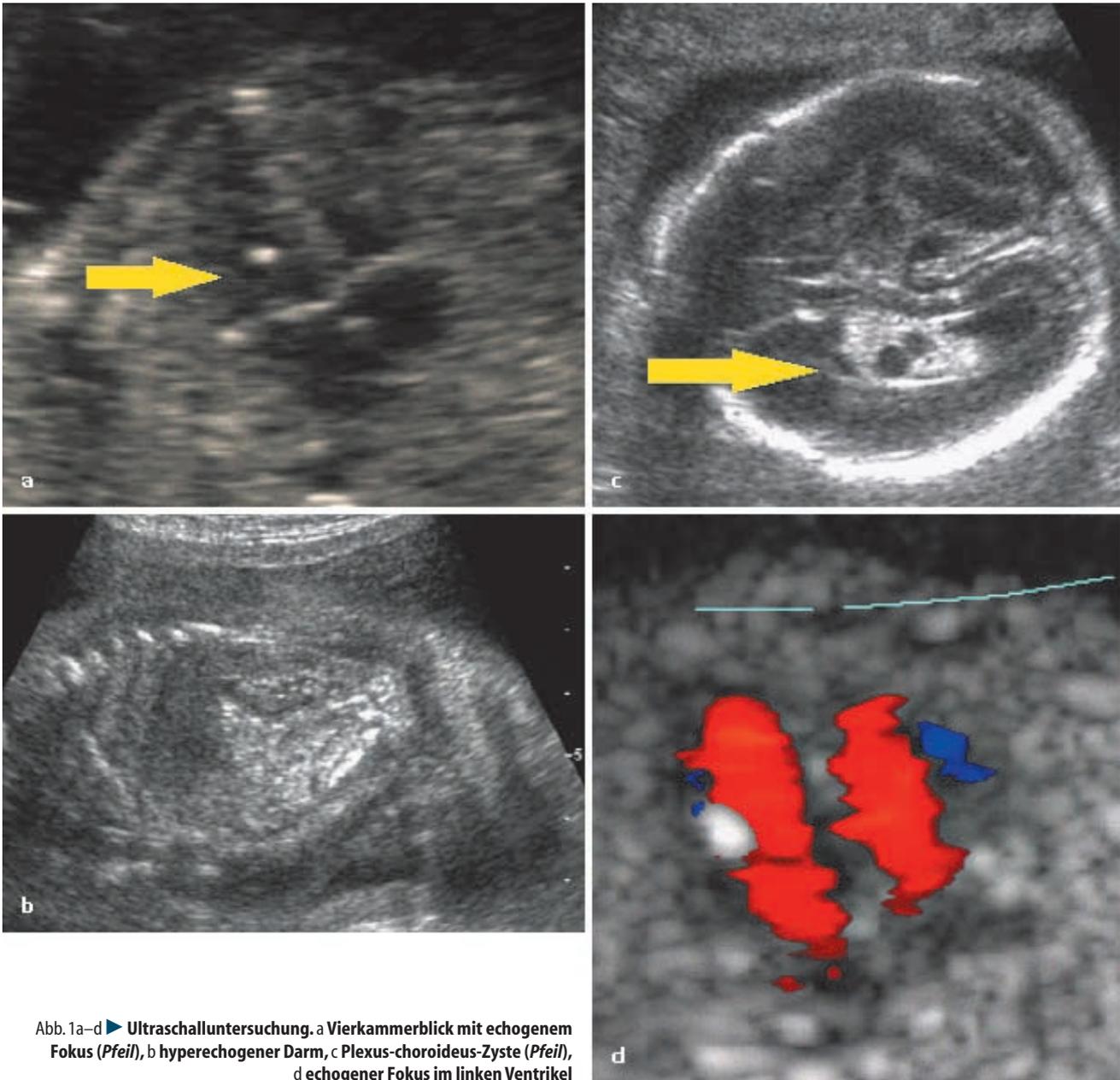


Abb. 1a–d ► **Ultraschalluntersuchung.** a Vierkammerblick mit echogenem Fokus (Pfeil), b hyperechogener Darm, c Plexus-choroideus-Zyste (Pfeil), d echogener Fokus im linken Ventrikel

einer lebenslangen Betreuung eines geistig behinderten Kindes viele Schwangere zu überfordern scheint und Frauenärzte Angst vor juristischen Konsequenzen haben.

Die am häufigsten in der Literatur erwähnten und untersuchten „soft marker“ im 2. Trimenon sind:

- Plexus-choroideus-Zyste,
- echogener Herzfokus („white spot“, Golfball),
- (hyper-)echogener Darm,
- renale Pyelektasien,
- Femurverkürzung,
- Nackenverdickung (Abb. 1).

Die Wertigkeit dieser Marker ist abhängig von:

1. Prävalenz der Chromosomenkrankung bezogen auf das Gestationsalter,
2. mütterlichem Alter und
3. Inzidenz des Markers im Normalkollektiv und bezogen auf das Gestationsalter ([24]; Tabelle 1).

Einige Marker, wie Pyelektasie und Plexuszysten, werden unterschiedlich großenzusammengefasst und gewertet, andere, wie hyperechogener Darm und hyperechogener Herzfokus, sind Geräte-

einstellung und subjektiver Bewertung unterworfen. Die 3D-Sonographie wurde hierbei zur besseren Objektivierung eingesetzt, verbesserte aber die Bewertung nicht [4].

Wenn auch Inzidenzen unterschiedlich angegeben werden, besteht dennoch Übereinstimmung darüber, dass das Auftreten mehrerer Marker zu einer deutlichen, exponentiellen Risikohöherhöhung führt [1].

Inzidenzen, die für Einzelmarker nicht mehr als 1% betragen, können auf über 50% ansteigen, wenn mehr als 2 Marker vorhanden sind ([1]; Tabelle 2, 3, 4).

Tabelle 1  
**Softmarker und Fehlbildungen. Risikoeinschätzung für Trisomie 21<sup>a</sup>**

	Teilungsfaktor	dzt. PIA	NT + Hormonmarker-screening	NT oder Hormonmarker-screening	Absolute Risikoangabe [%]
Golfball	:4	2,5 (4)	:1,3	:1,9	1,7
Bds. Nierenbecken	:4	1,5	:1,3	:1,9	1,2–2
Bds. Ventrikelerweiterung	:5	2,0	:1,4	:2,2	2–4
Hyperreflektorischer Darm	:5	5,5	:1,4	:2,2	2,8–(7)
Duodenalstenose	:100	5	:10	:30	30–40
Gem. AV-Kanal	:100	5	:10	:30	30–40

<sup>a</sup> 1. Direkter Vergleich der Risikoangaben mit Altersrisiko. 2. Individuelle Risikoanpassung (Altersrisiko [SSW] dividiert durch Teilungsfaktor) [24]

### Einzelmarkerproblematik

Die Schwierigkeit der Bewertung und damit auch der Beratung soll beispielhaft an einem „Softmarker“ (*Synonym*: „white spot“, Golfball) dargestellt werden.

**Substrat:** Umschriebene Papillarmuskulkaufzifikationen, 95% linker Ventrikel, 5% rechter Ventrikel, 98% unilateral, 2% bilateral.

**Vorkommen:** 2–4% aller Schwangerschaften, 12–39% sämtlicher trisomen Schwangerschaften, v. a. Trisomie 21 und 13 [1, 8].

Die Prävalenz schwankt – bezogen auf das untersuchte Kollektiv – zwischen 2 und 6% allgemein [5, 7, 8, 9] bis zu 10,2% in speziellen kardiologischen Abteilungen.

Retrospektiv werden im Risikokollektiv relative Risiken zwischen 4,1 und prospektiv zwischen 4,8 und 5,5 angegeben [8, 9]. Bei Fehlen oder Vorhandensein weiterer Marker fällt oder steigt das relative Risiko zwischen 2,9 und 8,2 [8, 9].

Für eine 36-jährige Frau wird eine Risikoerhöhung für Trisomie 21 von 1:184 auf 1:74 angegeben, wenn der echogene Fokus als Einzelmarker vorhanden ist, aber von 1:184 auf 1:10, wenn zusätzlich hyperechogener Darm und Pyelektasien vorliegen [1].

In einer Risikogruppe von 3303 untersuchten und karyotypisierten Kindern mit einer Trisomie-21-Prävalenz von 1,6% wurden *isolierte* Fokusse in 4,6% der nichtbetroffenen und 30% der betroffenen Kinder gefunden. Die Wahrscheinlichkeitsrate in diesem Risikokol-

lektiv war 6,6 [9]. Andere Autoren geben eine Risikoerhöhung um das 3- bis 3,5fache an. Bei den im gleichen Kollektiv untersuchten Trisomie-13- und -18-Fällen, kam der echogene Fokus auch in einem hohen Prozentsatz vor – jedoch nie als Einzelmarker.

### Einzelmarker nach Ersttrimesterscan und Hormonen

Mehrere Studien der letzten 2 Jahre untersuchten, wie der echogene Fokus nach vorliegender Ersttrimesterrisiko-evaluierung zu einer Risikoveränderung führt.

Von 463 Kindern einer im Hormonscreening (freies  $\beta$ -HCG und AFP) als positiv getesteten Gruppe hatten 97% einen unauffälligen Karyotyp, 2,4% eine Trisomie 21. Diese hatten in 82% positive Softmarker. Daraus errechneten die Autoren eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeitsrate für die Trisomie 21 von 8,4 – sowie bei Fehlen der Softmarker eine Erniedrigung auf 0,2 [11, 12]. Allerdings lagen in dieser Studie neben dem echogenen Fokus noch weitere Softmarker vor.

Eine andere Gruppe verglich 239 Einzelschwangerschaften mit isolierten echogenen Fokussen mit 7449 unauffälligen Schwangerschaften, deren Alter und Nackentransparenz in die Rechnung mit einbezogen wurde, und konnte keine Veränderungen für das Einzelrisiko der Patientinnen finden, woraus die Autoren folgerten, dass bei Vorliegen einer NT-Messung und bei einem errechneten Risiko dieses bei Vorliegen eines isolierten echogenen Fokus nicht mehr verändert und damit die Betreuung der

Schwangerschaft nicht beeinflusst werden sollte [10].

Nicht beantwortet ist allerdings die Frage, ob über diesen Marker dann überhaupt beraten werden muss, denn die Erwähnung einer Besonderheit führt erfahrungsgemäß bei vielen Frauen zur Verunsicherung und dann doch zur Amniozentese.

In einer retrospektiven Untersuchung von 3548 Schwangerschaften mit unauffälliger NT-Messung im 1. Trimenon und unauffälligem Hormontest (Risiko <1:250) im 2. Trimenon (freies  $\beta$ -HCG und AFP) wurde dennoch bei Vorhandensein von Softmarkern im 2. Screening eine Risikoerhöhung für Chromosomenaberrationen gefunden, während das Fehlen der Softmarker das Risiko verminderte (>40% der Chromo-

Tabelle 2  
**Prävalenz chromosomaler Defekte in Relation zur Zahl der sonographisch erhobenen abnormen Befunde. (Mod. nach [1])**

Abnormalitäten	n	Chromosomale Defekte [%]
1	1128	2
2	490	11
3	220	32
4	115	52
5	53	66
6	40	63
7	16	69
≥8	24	92

Tabelle 3  
**Scoresystem zur Einschätzung des Trisomierisikos abhängig vom Vorliegen von spezifischen, abnormen Befunden**

Auffälligkeit	Score
Anatomische Auffälligkeiten	2
Nackenfaltendicke	2
Verkürzter Femur	1
Verkürzter Humerus	1
Pyelektasie	1
Plexus-choroideus-Zysten	1
Echogener Darm	1
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>

Tabelle 4

### Geringgradige Hydronephrose und Trisomie 21<sup>a</sup>. (Mod. nach [1])

Alter [Jahre]	Gesamtpopulation [n]	Zusätzliche Auffälligkeiten			
		0	1	2	≥3
20	1175	735	80	26	22
21	1159	725	79	26	22
22	1140	713	77	26	21
23	1114	697	76	25	21
24	1081	676	73	24	20
25	1040	650	71	24	19
26	989	619	67	22	19
27	928	580	63	21	17
28	856	535	58	20	16
29	776	485	53	18	15
30	688	430	47	16	13
31	597	374	41	14	12
32	507	317	35	12	10
33	421	264	29	10	8
34	343	215	24	8	7
35	274	172	19	7	6
36	216	135	15	6	5
37	168	105	12	5	4
38	129	81	10	4	3
39	98	52	8	3	3
40	74	47	6	3	2
41	56	35	5	2	2
42	42	27	4	2	2
43	31	20	3	2	2
44	23	15	2	<2	<2

<sup>a</sup> Geschätztes Risiko für Trisomie 21 (1 pro angegebene Zahl) bei 20 Wochen alten Feten mit isolierter geringgradiger Hydronephrose und bei Feten mit 1, 2, 3 oder mehr zusätzlichen abnormen Befunden.

somenstörungen hatten Softmarker gegenüber 5,2% der unauffälligen Kinder). Dies bedeutet, dass die 0,2% abnormalen Karyotypen nach unauffälligem Nackentransparenzscreening mit Hilfe der Softmarker noch besser identifiziert werden konnten [11].

Softmarker können somit auch bei unauffälligem NT-Screening im 1. Trimester helfen, später auffällige Hormonuntersuchungen besser zu diskriminieren.

#### Softmarker und invasive Eingriffe

Zunächst sollte bedacht werden, dass nicht jede Risikoerhöhung auch einen testpositiven Befund darstellt. So führt der echogene Fokus (Wahrscheinlichkeitsrate 2,8) bei einer 25-jährigen Schwangeren

(Basisrisiko 1:1040) zu einem Postultraschallrisiko von 1:372 [21, 22].

Dies muss zwar als *positiver Befund*, aber als *negatives Testergebnis* gewertet werden und sollte nach der Meinung mehrerer Autoren nicht das klinische Handeln verändern!

Die Zahlen für das Vorhandensein von Softmarkern bei auffälligem Karyotyp liegen zwischen 80 und 90%, sodass ein „genetischer Ultraschall“ eine Bedingung vor einer Amniozentese sein könnte, wenn der nicht mehr akzeptable Automatismus „Amniozentese ab 35 Jahren“ seine Gültigkeit verlieren sollte.

Bis heute hat aber die 35-Jahres-Grenze ihre juristische Bedeutung.

In Hochrisikogruppen kann das „genetic sonogram“ die Amniozentesehäufigkeit um mehr als 60% senken [13],

unabhängig vom mütterlichen Alter. Andererseits führte bei Frauen über 35 Jahre, die primär eine Routineamniozentese ablehnten, aber einem „genetic sonogram“ zustimmten, dieses bei Auffälligkeiten doch zur Amniozentese und zu einer hohen Erkennungsrate chromosomaler Auffälligkeiten, sodass dies kürzlich als effektive Beratungsstrategie für Frauen über 35 Jahre veröffentlicht wurde [3, 15]. Die Ultraschalluntersuchung führte zu keiner höheren Amniozentese- und damit verbunden zu einer niedrigeren fetalen Verlustrate.

Die gezielte Screeningsonographie im 2. Trimester scheint gut dafür geeignet, Alters- und Triple-Test-Risiken zu differenzieren und damit letztendlich die Zahl der invasiven Eingriffe zu senken. Allerdings ist hier weniger ein Softmarkerscreening als die Darstellung der gesamten fetalen körperlichen Integrität von Bedeutung. Der Befund eines Herzfehlers, einer Duodenalstenose oder einer Retardierung hat größere Auswirkungen auf das Risiko als das Vorliegen von 1 oder 2 Softmarkern [21, 22]. Der Softmarker „echogener Darm“ führt eben nicht nur zu einer Risikoerhöhung für Chromosomenaberration, sondern auch zu einer gesteigerten Rate von Mangelentwicklungen [17].

#### Metaanalysen und systematische Übersichten

Um die Sicherheit der Zweittrimester-Ultraschalluntersuchung im Hinblick auf Chromosomenaberrationen zu testen, wurden 56 Veröffentlichungen von 1980–1999 ausgewertet, die über 1930 Kinder mit Down-Syndrom und 130.365 unauffällige Kinder berichteten [19]. Zwei unabhängige Reviewer bewerteten die Artikel, bei Datenunklarheiten wurde ein dritter Reviewer hinzugezogen. Sensitivität, Spezifität, positive und negative Wahrscheinlichkeitsraten wurden bestimmt für:

- Plexus-choroideus-Zysten,
- Nackenfaltendicke,
- echogener Herzfokus,
- echogener Darm,
- renale Pyelektasien und
- kurzer Femur.

Nur wenn diese Softmarker mit fetalen Organveränderungen verbunden waren, konnte die Gruppe signifikante Verbesse-

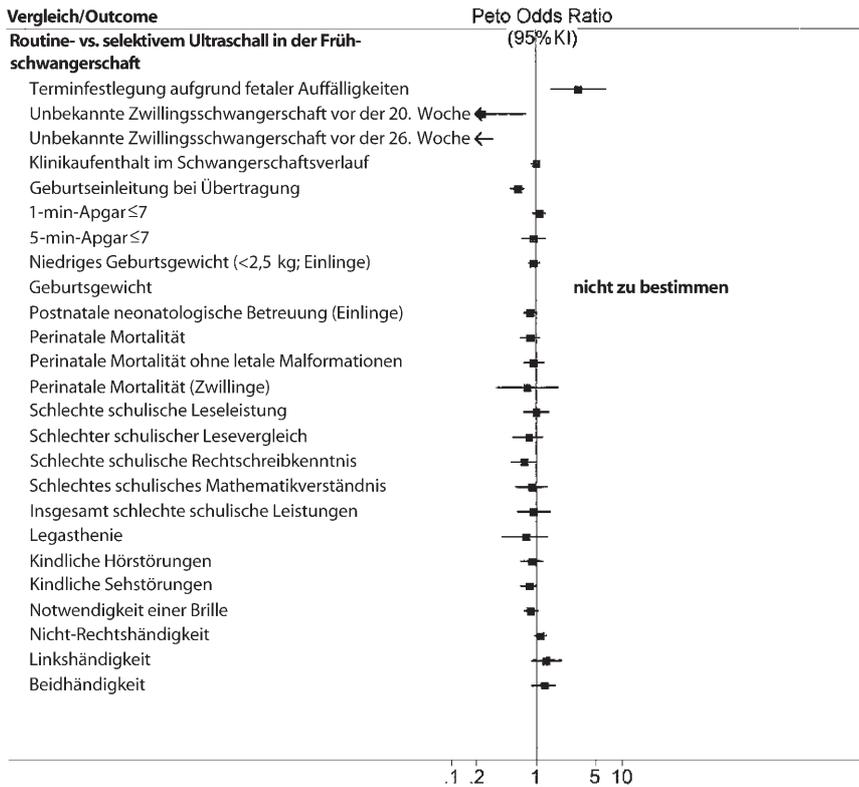


Abb. 2 ▲ Systematische Metaanalyse: Ultraschall in der Frühschwangerschaft zur Beurteilung des Fetus (Mod. nach [23])

ring der Wahrscheinlichkeitsraten für das Vorliegen einer Chromosomenveränderung finden. Beim Fehlen von Organveränderungen war kein Einfluss der Marker feststellbar, und die Autoren warnen, dass ein unkritisches Marker-screening nur zu einer Erhöhung der fetalen Verlustrate durch häufigere invasive Eingriffe führen würde [19]. Diese Arbeit ist nicht unwidersprochen geblieben; es wurden methodische Fehler bemängelt, jedoch wurde zugestanden, dass ein Markerscreening eine hohe Ultraschall- und Beratungskompetenz erfordert, da es leicht zu Fehlinterpretationen, Ängsten bei den Schwangeren und Konfusion bei Ärzten und Schwangeren kommen kann [20, 21, 22].

Eine weitere Arbeit dagegen belegt, dass ein genetisches Ultraschallscreening in der Stufe I effektiv sein kann – allerdings nur im Risikokollektiv [16, 18]. Eine andere Gruppe rechnet im Modell vor, dass Amniozentesen, nur nach dem Altersrisiko durchgeführt, für die USA zu einem fetalen Verlust von 4142 Kindern gegenüber einem Verlust von 2563 Kindern nach einem genetischen Ultraschall führen würde, und widerspricht der vorliegenden Metaanalyse.

Es wird jedoch festgestellt, dass es große Schwankungen der Sensitivität und falsch-positiv Raten der einzelnen Marker gibt und daher viele Aussagen nicht verwertet werden konnten, da es sich verbot, Mittelwerte für die unterschiedlichen Marker in verschiedenen Kollektiven zu ermitteln [22].

Auch diese Autoren stellen fest, dass ein isolierter Softmarker im Niedrigrisikokollektiv nicht zu einer Veränderung der Behandlung führen sollte. Gleichzeitig wird unterstellt, dass unsachgemäße Beratung zu einem Anstieg invasiver Eingriffe und einer tiefen Verunsicherung der Schwangeren führt [20, 21, 22].

Dies entspricht durchaus auch eigenen Beobachtungen, da – wie eingangs erwähnt – ein Markerscreening eine Stufe-II-Kompetenz verlangen sollte.

Die Cochrane Library wertet 9 kontrollierte Studien über Screeningultraschall im 2. Trimenon aus [23]. Im Vergleich zu gezielten indizierten Ultraschalluntersuchungen führte der Routinultraschall nachweisbar zu einer höheren Entdeckungsrate von Mehrlingen und weniger Einleitungen bei Übertragungen. Nachweisbar führte eine höhere Erkennungsrate von Fehlbildungen

zu einer höheren Rate von Schwangerschaftsbeendigungen. Die nachgewiesenen Effekte sind in Abb. 2 dargestellt.

Keiner dieser Effekte führte in den vorliegenden Studien zu einer wesentlichen Veränderung der perinatalen Mortalität. Dies ist erstaunlich, da weniger geborene Kinder mit Fehlbildungen doch zu einer Senkung der perinatalen Mortalität führen müssten – was sich in der Abbildung abzuzeichnen scheint. Dieser Widerspruch kann durch zu kleine Zahlen erklärt werden, aber auch durch extrem unterschiedliche Untersuchererfahrung innerhalb der einzelnen Studien.

1996 berichtet eine Studie über eine Auswertung von 323 Fehlbildungen, die bei in Wien geborenen Kindern festgestellt wurden oder in der Wiener Perinatalmortalitätsstatistik aufgeführt waren. Davon waren durch die Stufe I 22% erkannt worden, durch Stufe-II-Untersucher 40% und in einem Pränatalzentrum 90% [39].

Die auch im deutschen Mehrstufenkonzept allgemein akzeptierten Fehlbildungserkennungsraten von 20% für die Stufe I, 50% für die Stufe II und >90% für die Stufe III werden inhaltlich durch die Cochrane Reviews bestätigt. Die Radiusstudie [40] fand 1993 nur eine 17%-Erkennungsrate von Fehlbildungen und schloss daraus, dass ein Ultraschallscreening in der Schwangerschaft nicht indiziert sei. Dies ist vollkommen richtig, wenn keine Mindestqualität der Untersucher definiert und verlangt wird. *Die Grundüberlegung des Mehrstufenkonzepts!*

Eine Erfolgskontrolle für Deutschland steht allerdings noch aus. Es muss aber auch darauf hingewiesen werden, dass die Mehrzahl der auswertbaren Studien aus den frühen 1980er bis zu den frühen 90er Jahren stammt und ein Markerscreening erst seit Mitte bis Ende der 90er Jahre untersucht wird.

Hinzu kommt, dass für ein Markerscreening (und auch Zervixscreening) weder genügend große, noch prospektiv randomisierte Studien vorliegen, die ausgewertet werden könnten. Sämtliche ausgewertete Studien stammen aus Großbritannien oder Skandinavien. Deutschland, das als erstes Land mit dem Ultraschallscreening angefangen hatte, die bei weitem meisten Untersuchungen durchführt und das meiste Geld dafür ausgibt, kann aus vielerlei – für unser System typischen – Gründen

keine Zahlen vorlegen. Auch blockierte das früh eingeführte Screening prospektiv randomisierte Studien.

Zu den oben aufgeführten Problemen eines Markerscreenings sind bei der Literaturobwohl die unterschiedlichen Gesundheitssysteme mit kaum vergleichbaren Qualitätsstrukturen überhaupt nicht berücksichtigt. Doch können sie für den Erfolg sämtlicher Screeningprojekte (zentralisierte Untersuchungen in Großbritannien mit wenigen Zentren vs. Flächenscreening verteilt auf viele Einzeluntersucher in Deutschland) von entscheidender Bedeutung sein.

Grundsätzlich muss daher jeder Screeningansatz sehr kritisch betrachtet werden. Das betrifft im Besonderen ein Zweittrimestermarker, -herz- und -zervixscreening ohne definierte Untersucherqualität.

Das DEGUM-Mehrstufenkonzept und die Zertifizierung von Untersuchern für das Ersttrimesterscreening ist ein Ansatz – aber noch kein Allheilmittel. Die Qualität muss eingefordert und immer wieder überprüft werden, und wir müssen uns endlich von der unglücklichen Forderung entfernen, dass jeder Arzt alles machen sollte und alles kann – ohne Rücksicht auf das Ergebnis.

## Fazit für die Praxis

Das Ultraschallscreening im 2. Trimenon umfasst unverändert fetale Biometrie und Sonoanatomie des Fetus. Für die indizierte weiterführende differenzialdiagnostische Sonographie sind im Rahmen der Stufe II Anforderungen und ebenso Inhalte formuliert [25], ohne dass Marker definiert sind, die fetale Anatomie aber weitgehend erfasst werden soll.

Die Darstellung des Vierkammerblicks ist Bestandteil des Herzscreenings, die Darstellung der Herzausflustrakte ist wünschenswert und in naher Zukunft zu integrieren, da der Nutzen evident ist. Zervixscreening im Risikokollektiv (Mehrlinge!) verbessert die Frühgeburtlichkeit und kann bei vorzeitigen Wehen Patientinnen vor unsinniger Langzeitkolyse und nicht-indizierter Cerclage bewahren. Weitere Effekte müssen durch Studien noch bewiesen werden.

Ein Markerscreening im 2. Trimenon ist im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge nicht vorgeschrieben und auch im Normalkollektiv nicht sinnvoll, da der Nutzen nicht erwiesen ist und Fehleutungen eher zu Problemen für Arzt, Mutter und Kind führen. Dies scheint aber v. a. ein Qualitätsproblem zu sein, zu dessen Lösung Wege gesucht werden müssen.

Bei mütterlichem Alter über 35 Jahre, auffälligem Triple-Test oder Risikoanamnese ist ein Markerscreening nach Literaturlage indiziert; es kann helfen, die Risiken zu individualisieren und invasive Eingriffe zu reduzieren – und damit auch, die Kosten erheblich zu senken!

Besonders ein durchgeführtes Ersttrimesterscreening mit Nackentransparenzmessung und Hormonbestimmungen beeinflusst das Zweittrimesterscreening in mehrfacher Hinsicht und führt über ein Organscreening zu einem Markerscreening. Mehrere Softmarker erhöhen deutlich das Risiko für Chromosomenveränderungen, andere Marker geben Hinweise für Organfehlbildungen, denen im Rahmen des Mehrstufenkonzepts nachgegangen werden muss. Das Markerscreening erfordert mehr Erfahrung und höherwertige Geräteausrüstung, sodass es inhaltlich der Stufe II/III zuzuordnen ist.

Die Forderung, jede Schwangere im 2. Screening einer Stufe-II-Qualität zuzuführen, wird sicher nicht von allen geteilt werden, aber die oben dargestellten Ergebnisse lassen eigentlich keine andere Schlussfolgerung zu.

## Literatur

1. Snijders RJM, Nicolaides KH (1996) Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Parthenon Publishing, London
2. Rozenberg P, Gillet A, Ville Y (2002) Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 302–311
3. DeVore GR, Romero R (2002) Genetic sonography: a cost-effective method for evaluating women 35 years and older who decline genetic amniocentesis. *Ultrasound Med* 21: 5–13
4. Khandelwal M, Silva J, Chan L, Reece EA (1999) Three-dimensional ultrasonographic technology to assess and compare echodensity of fetal bowel, bone and liver in the trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 18: 734
5. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawisi A et al. (2001) Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 20: 1053–1063

6. Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD (1992) Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J Ultrasound Med* 11: 449
7. Wax JR, Royer D, Mather J et al. (2000) A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 123–127
8. Huggon IC, Cook AC, Simpson JM, Smeeton NC, Sharland GK (2001) Isolated echogenic foci in the fetal heart as marker of chromosomal abnormality. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 11–16
9. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY et al. (2000) Echogenic intracardiac focus in 2nd trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology* 216: 450–456
10. Prefumo F, Presti F, Mavrides E et al. (2001) Isolated echogenic foci in the fetal heart: do they increase the risk of trisomy 21 in a population previously screened by nuchal translucency? *Ultrasound Obstet Gynecol* 18: 126–130
11. Verdin SM, Whitlow BJ, Laganakis M et al. (2000) Ultrasonic markers for chromosomal abnormalities in women with negative nuchal translucency and second trimester maternal serum biochemistry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 402–406
12. Verdin SM, Economides DL (1998) The role of ultrasonographic markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 63–67
13. Rosen DJ, Kedar I, Amiel A et al. (2002) A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. *Prenat Diagn* 22: 59–63
14. Pinette MG, Garrett J, Salvo A et al. (2001) Normal midtrimester (17–20 weeks) genetic sonogram decreases amniocentesis rate in a high-risk population. *J Ultrasound Med* 20: 639–644
15. Dommergues M, Audibert F, Benattar C et al. (2001) Is routine amniocentesis for advanced maternal age still indicated? *Fetal Diagn Ther* 16: 372–377
16. Wax JR, Guilbert J, Mather J et al. (2000) Efficacy of community-based second trimester genetic ultrasonography in detecting the chromosomally abnormal fetus. *J Ultrasound Med* 19: 689–694
17. Sepulveda W, Nicolaides P, Mai AM, Hassan J, Fisk NM (1996) Is isolated second-trimester hyperechogenic bowel a predictor of suboptimal fetal growth? *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 104–107
18. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg J (2001) Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 285: 1044–1055

**Verleihung des Bundesverdienstkreuzes an Prof. Dr. Franz Daschner**

Der Direktor des Instituts für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. Franz Daschner, wurde mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet. Die Verleihung wurde durch den Rektor der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Jäger, vorgenommen.

Herr Prof. Daschner hat sich im Laufe seiner 25jährigen Tätigkeit am Freiburger Universitätsklinikum konsequent für die Belange der Krankenhaushygiene und der Umweltmedizin eingesetzt und dort ein international renommiertes Zentrum für Umweltmedizin entwickelt.

*Quelle: Presseinformation der  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,  
[www.uni-freiburg.de/kommunikation.html](http://www.uni-freiburg.de/kommunikation.html)*

19. Smith-Bindman R, Hosmer WD, Caponigro M, Cunningham G (2001) The variability in the interpretation of prenatal diagnostic ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 326–332
20. Nyberg DA (2001) Letter to the editor. *JAMA* 285: 2856–2857
21. Bahado-Singh R, Mendilcioglu I, Copel J (2001) Letter to the editor. *JAMA* 285: 2856
22. Egan JFX, Benn PA (2001) Letter to the editor. *JAMA* 285: 2858
23. Neilson JP (2001) Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *The Cochrane Library* 2001, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software. MetaView © Update Software, Oxford, [www.update-software.com](http://www.update-software.com)
24. Bettelheim F, Deutinger J, Bernaschek G (2002) Softmarker und Fehlbildungen – Risikoeinschätzung für Trisomie 21. Persönliche Mitteilung
25. Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, Meinel K (2002) Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (=DEGUM-Stufe-II) im Zeitraum 18–22 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 23: 11–12
26. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ (1986) Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J Clin Res* 292: 1717–1719
27. Chaoui R (2001) Fetal echocardiography: state of the art of the state of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17: 277–284
28. Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT (1995) Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5: 364–365
29. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G et al. (2000) Early screening for fetal, cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 614–619
30. Copel JA, Pilu G, Green J, Hobbins JC, Kleinman CS (1987) Fetal echocardiographic screening for congenital heart disease: the importance of the four-chamber view. *Am J Obstet Gynecol* 157: 648–655
31. Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S (1992) Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 304: 671–674
32. Wigton TA, Sabbagha RE, Tamura RK et al. (1993) Sonographic diagnosis of congenital heart disease: comparison between the four-chamber view and multiple cardiac views. *Obstet Gynaecol* 82: 219–224
33. Stümpflen I, Stümpflen A, Wimmer M, Bernaschek G (1996) Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 348: 854–857
34. Weiner Z, Lorber A, Shalev E (2002) Diagnosis of congenital cardiac defects between 11 and 14 weeks' gestation in high-risk patients. *Ultrasound Med* 21: 23–29
35. Todros T, Faggiano F, Chiappa E et al. (1997) Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn* 17: 901–906
36. Sharland GK, Allan LD (1992) Screening for congenital heart disease prenatally. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 220–225
37. Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM et al. (1996) Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 94: 67–72
38. Vergani P, Mariani S, Ghidini A et al. (1992) Screening for congenital heart disease with the four-chamber view of the fetal heart. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1000–1003
39. Bernaschek G, Stümpflen I, Deutinger J (1996) The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn* 16: 807–811
40. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD for the Radius Study Group (1993) Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 329: 821–827