Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztlicher Direktor Professor Dr. med. W. Janni

Die pränatale Diagnose einer „Singulären Nabelschnurarterie“ (SUA) – ein Risikofaktor für fetale Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit und schlechteres fetales Outcome? Eine retrospektive Analyse von 1169 Feten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Andreas Hiltmann

geboren in Nürnberg

2018

Amtierender Dekan: Professor Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Ulrike Friebe-Hoffmann

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Gebhardt Fröba

Tag der Promotion: 15.02.2019

Meiner Ehefrau Victoria und meiner Tochter Clara in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1. EINLEITUNG 1

1.1 DEFINITION DER SINGULÄREN NABELSCHNURARTERIE 1
1.2 ENTSTEHUNG DER SINGULÄREN NABELSCHNURARTERIE 1
1.3 DIAGNOSESTELLUNG DER SINGULÄRE NABELSCHNURARTERIE 2
1.4 BEDEUTUNG DER DIAGNOSE EINER SINGULÄREN NABELSCHNURARTERIE 4
1.5 ZIELSETZUNG DER ARBEIT 5

2. MATERIAL UND METHODEN 6

2.1 DATENMATERIAL 6
2.2 ULTRASCHALLSYSTEME 6
2.3 UNTERSUCHUNGSPARAMETER 7
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG 8

3. ERGEBNISSE 11

3.1 ERGEBNISSE ZU ALLGEMEINEN UNTERSUCHUNGSPARAMETERN 11
3.1.1 INDIKATION ZUR UNTERSUCHUNG 11
3.1.2 ART DER INVASIVEN DIAGNOSTIK 12
3.2 ERGEBNISSE ZU MATERNALEN UNTERSUCHUNGSPARAMETERN 13
3.2.1 MATERNALES ALTER 13
3.2.2 ART DER KONZEPTION 13
3.2.3 PARITÄT DER GRAVIDEN 14
3.2.4 BODY MASS INDEX 15
3.2.5 NIKOTINABUSUS IN DER SCHWANGERSCHAFT 16
3.3 ERGEBNISSE ZU FETALEN UNTERSUCHUNGSPARAMETERN 17
3.3.1 FETALES GESCHLECHT 17
3.3.2 SEITE DER SINGULÄREN NABELSCHNURARTERIE 18
3.3.3 PLAZENTASITZ UND REIFUNGSGRAD 19
3.3.4 FRUCHTWASSERMENGE 21
3.3.5 FEHLBILDUNGEN DER EINZELNEN ORGANSYSTEME 22
3.3.6 CHROMOSOMALE ABERRATIONEN 28
3.4 ERGEBNISSE ZU PARAMETERN DER GEBURT 30
3.4.1 GEBURTSMODUS 30
3.4.2 SCHWANGERSCHAFTSWOCHE DER ENTBINDUNG LEBENDGEBORENER 31
3.4.3 GEBURTSGEWICHT UND GEWICHTSPERZENTILE LEBENDGEBORENER 32
3.4.4 FETALES OUTCOME 34

4. DISKUSSION 35

ZU 3.1.1: INDIKATION ZUR UNTERSUCHUNG 35
ZU 3.1.2: ART DER INVASIVEN DIAGNOSTIK 36
ZU 3.2.1: ALTER DER GRAVIDEN 37
ZU 3.2.2: ART DER KONZEPTION 37
ZU 3.2.3 PARITÄT 38
ZU 3.2.4 BODY MASS-INDEX 39
ZU 3.2.5 NIKOTINABUSUS IN DER SCHWANGERSCHAFT 39
ZU 3.3.1 FETALES GESCHLECHT 40
ZU 3.3.2 SEITE DER SINGULÄREN NABELSCHNURARTERIE 40
ZU 3.3.3 PLAZENTASITZ UND REIFUNGSGRAD 41
ZU 3.3.4 FRUCHTWASSERMENGE 41
ZU 3.3.5 FEHLBILDUNGEN EINZELNER ORGANSYSTEME 42

ZU 3.3.6 CHROMOSOMALE ABERRATIONEN 43
ZU 3.4.1 GEBURTSMODUS 45
ZU 3.4.3 GEBURTSGEWICHT UND GEWICHTSPERZENTILE LEBENDGEBORENER 47
ZU 3.4.4 FETALES OUTCOME 48

5. ZUSAMMENFASSUNG 49

6. LITERATURVERZEICHNIS 51

BILDVERZEICHNIS 59

DANKSAGUNG 60

LEBENSLAUF 61

Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniocentese
ASD	atrialer Septumdefekt
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
CVS	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
d. F.	der Fälle
d. h.	das heißt
DORV	Double outlet right ventricle
et. al.	et alii
ETS	Ersttrimesterscreening
Fa	Firma
ggf.	gegebenenfalls
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
iSUA	isolierte singuläre Umbilikalarterie
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IVF	in-vitro Fertilisation
k. A.	keine Angabe
n	Anzahl in natürlichen Zahlen
NIPT	nichtinvasiver Pränataltest
n. n. bez.	nicht näher bezeichnet
p. p.	post partum
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
sog.	sogenannt
SUA	singuläre Umbilikalarterie

TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Arterien
v.a.	vor allem
VE	Vakuumextraktion
VSD	ventrikulärer Septumdefekt
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z. Zt.	zur Zeit
3VC	Nabelschnur mit drei Gefäßen, engl.: „three vessel cord“

1. Einleitung

1.1 Definition der Singulären Nabelschnurarterie

Die fetale Nabelschnur enthält normalerweise zwei Arterien, die sauerstoffarmes Blut vom Feten zur Plazenta führen und eine Nabelschnurvene, die oxygeniertes und nährstoffreiches Blut von der Plazenta zum Feten leitet. In ca. 0,2-1,9 % der Geburten lässt sich neben der Nabelschnurvene nur eine einzelne Nabelschnurarterie, eine sogenannte singuläre Umbilikalarterie (SUA), nachweisen [25, 35, 61, 80]. Das Fehlen einer Nabelschnurarterie ist somit eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Feten. Bei Geminischwangerschaften sind Inzidenzen von 6-11% beschrieben, in Studien mit Autopsie-Kollektiven 2,7-12% [42, 80].

1.2 Entstehung der Singulären Nabelschnurarterie

Die Entstehung der Nabelschnur beginnt etwa um den 28. Tag nach Konzeption [18, 40]. Die amnioektodermale Umschlagsfalte bildet den Nabelring mit den hindurchtretenden Nabelschnurgefäßen, dem Dottergang und den Vasa omphalomesenterica. Dieser verengt sich im Laufe der weiteren Entwicklung und bildet mit dem umhüllenden Amnion, den enthaltenen Gefäßen und der Wharton´schen Sulze die fetale Nabelschnur [65].

Folgende Theorien zur Entstehung einer singulären Nabelschnurarterie wurden formuliert: 1.) die primäre Agenesie einer Nabelschnurarterie, 2.) eine sekundäre Atrophie oder Atresie einer zuvor angelegten Nabelschnurarterie sowie 3.) eine Persistenz der ursprünglichen Allantois-Arterie des Dottergangs [20, 33, 48, 49]. Es wird vermutet, dass die sekundäre Atrophie die häufigste Ursache einer singulären Nabelschnurarterie darstellt [49]. Die Persistenz der allantoinen Dottergangsarterie soll in Zusammenhang mit der Entstehung einer fetalen Syrenomelie stehen, einem seltenen Muster von letalen Entwicklungsstörungen, welche durch die Fusion der unteren Extremitäten oder Entstehung einer unteren Einzelextremität gekennzeichnet ist und mit weiteren Fehlbildungen wie bilateraler Nierenagenesie oder Dysgenesie bei fehlenden oder hypoplastischen Nierenarterien, Oligohydramnion und aberran-

ter fetaler Gefäßentwicklung vergesellschaftet sein kann [54]. Bis heute bleiben jedoch viele Fragen zur Entstehung einer singulären Nabelschnurarterie unbeantwortet.

1.3 Diagnosestellung der Singuläre Nabelschnurarterie

Im Rahmen der heutigen Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland sind insgesamt drei Ultraschalluntersuchungen vorgesehen. Die Erste zwischen 8+0 bis 11+6 SSW, die Zweite zwischen 18+0 bis 21+6 SSW und die Dritte zwischen 28+0 bis 31+6 SSW. Während beim sogenannten ersten Screening neben der Scheitel-Steiß-Länge die Vitalität der Schwangerschaft, deren Lokalisation und die Zahl der Fruchtanlagen und evtl. grobe Auffälligkeiten zu dokumentieren sind, werden beim zweiten Screening zweierlei Untersuchungsvarianten angeboten. Im Screening IIa wird neben den Fetometriemaßen nur erneut die Vitalität der Schwangerschaft sowie die Anzahl der Feten und die Plazentalage dokumentiert. Nach Katalog IIb werden darüber hinaus noch die korrekte Anlage von Organen im Kopfbereich, Hals und Rücken, Thorax und Rumpf abgefragt. So ist beispielsweise die Darstellbarkeit der Harnblase gefordert, eine zusätzliche Darstellung der paravesikal verlaufenden Nabelschnurarterien, z.B. mittels Farbdoppler in der gleichen Ebene, wird nicht verlangt.
Bevor die Ultraschalldiagnostik in ihrer heutigen Form in die Vorsorgeroutine integriert wurde, konnte die Diagnose einer singulären Nabelschnurarterie ausschließlich postpartal anhand der Inspektion des Nabelschnurquerschnitts oder anhand pathologischer Untersuchung der Nabelschnur sowie ggf. der Plazenta gestellt werden, wie bereits im Jahr 1955 durch die Pathologen Bernirschke und Brown beschrieben [10]. Zusammenhänge zwischen einer singulären Nabelschnurarterie und dem Schwangerschaftsverlauf, der Geburt oder sonstigen fetalen Auffälligkeiten konnten, wenn überhaupt, nur in Einzelfällen und retrospektiv vermutet werden. Es bleibt zu vermuten, dass in vielen Fällen nicht speziell nach der Anzahl der Nabelschnurgefäße gesucht wurde, insbesondere, wenn sonst keine weiteren Auffälligkeiten dies veranlassten, oder andere schwerwiegende Fehlbildungen in den Fokus weiterer Diagnostik traten. Seit der Einführung der Ultraschalldiagnostik in die Routinevorsorge der Schwangerschaftsbetreuung hat sich die Diagnose der SUA zumeist in den pränatalen Bereich verschoben. Budorick et al. gingen in einer Publikation aus dem Jahr 2000 von einer pränatalen Detektionsrate, selbst wenn die Untersuchung von einem Ultraschall-

versierten Untersucher durchgeführt wurde, von ca. 65% aus [15]. Diese Zahl erscheint angesichts der technischen Entwicklung heutiger Ultraschallgeräte nicht mehr aktuell und man kann annehmen, dass in den westlichen Industrienationen heutzutage die meisten SUA-Diagnosen im Rahmen regulärer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen gestellt werden dürften. Schließlich ist auch in Deutschland eine histologische Untersuchung der Nabelschnur zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer singulären Nabelschnurarterie kein Standardprozedere. Weltweit ist davon auszugehen, dass die meisten SUA-Diagnosen nicht pränatal gestellt werden, vor allem nicht in Ländern, in denen die technologischen Möglichkeiten einer pränatalen Ultraschalluntersuchung gar nicht oder nur sehr eingeschränkt zur Verfügung stehen.

Die sonographische Diagnose einer SUA erfolgt entweder durch die Darstellung des Querschnitts einer freien Nabelschnurschlinge (Bild 1) oder mittels Farbdopplerdarstellung der Nabelarterie(n) in unmittelbarer Nachbarschaft der fetalen Harnblase (Bild 2).

Bild 1 wurde aus urheberrechtsgründen entfernt

Bild 1: Sonographischer Querschnitt einer freien Nabelschnurschlinge mit einer Nabelschnurvene (großes Lumen) und einer einzelnen Nabelschnurarterie (kleines Lumen).

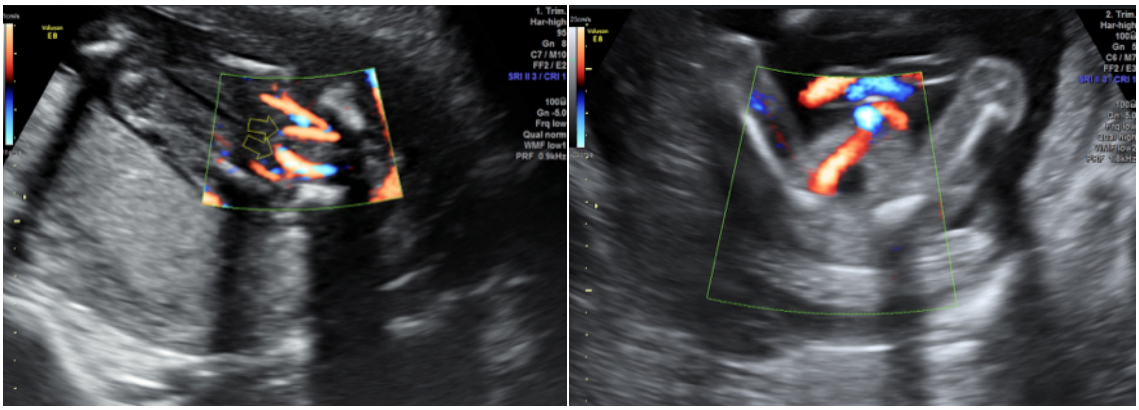


Bild 2a) Bild 2b)

Bild 2a: Darstellung zweier Nabelschnurarterien (Pfeile) lateral der fetalen Harnblase (aktuell nicht gefüllt) mittels Farbdoppler; 2b: Darstellung einer SUA auf Höhe der fetalen Harnblase mittels Farbdoppler

1.4 Bedeutung der Diagnose einer singulären Nabelschnurarterie

Bereits zahlreiche Untersuchungen widmeten sich der Frage, ob Feten mit singulärer Nabelschnurarterie ein höheres Risiko für chromosomale Aberrationen und/oder somatische Fehlbildungen aufweisen. Eine Assoziation zu kardiovaskulären, gastrointestinalen, urogenitalen oder mehrere Organsysteme betreffenden Fehlbildungen wird postuliert [5, 23, 28, 49, 51, 58, 59, 61, 79].

Viele Autoren messen einer singulären Nabelschnurarterie lediglich in Kombination mit weiteren strukturellen Auffälligkeiten oder Risikofaktoren eine relevante Bedeutung bei, nicht jedoch in Fällen eines isolierten Vorkommens ohne begleitende Auffälligkeiten [6, 22, 25, 45, 63, 66].

Die Bedeutung einer singulären Nabelschnurarterie hinsichtlich einer möglichen Auswirkung auf Frühgeburtlichkeitsrisiko, Wachstumsrestriktion, das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes oder hinsichtlich des Geburtsmodus wird kontrovers diskutiert, worauf im Diskussionsteil der Arbeit näher eingegangen werden soll. Dementsprechend gibt es bis heute keine einheitliche Richtlinie hinsichtlich der Art und Intensität der Schwangerschaftsvorsorge oder Beratung einer Schwangeren nach Erhalt der Diagnose „fetale singuläre Nabelschnurarterie“. Im Allgemeinen wird nach Diagnosestellung einer SUA die weiterführende Sonographie durch einen entsprechend qualifizierten Untersucher (e.g. mindestens Qualifikation der DEGUM-Stufe II) empfohlen. Feten mit isolierter singulärer Nabelschnurarterie werden beson-

ders im 3. Trimenon regelmäßigen Wachstumskontrollen zu unterzogen. Im Falle von zusätzlich detektierten Fehlbildungen wird eine Karyotypisierung mittels invasiver Diagnostik empfohlen, z.B. durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie [32].

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es anhand eines großen repräsentativen Studienkollektivs den Zusammenhang zwischen der Diagnose „singuläre Nabelschnurarterie“ und dem Auftreten fetaler Fehlbildungen, chromosomaler Aberrationen sowie IUGR zu beleuchten. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung des Einflusses einer singulären Nabelschnurarterie auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und das fetale Outcome.

2. Material und Methoden

2.1 Datenmaterial

Aus einem Datenpool von 3387 pränataldiagnostischen Ultraschalluntersuchungen der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014, welche die Diagnose „Singuläre Nabelschnurarterie“ (SUA) beinhalteten, wurde nach Ausschluss unvollständiger bzw. unplausibler Datensätze sowie Zusammenführung von Daten aus Mehrfachuntersuchungen einzelner Feten 1169 Untersuchungen ab der 18+0 SSW einer genaueren Analyse unterzogen.

Die sonographischen Untersuchungen wurden alle durch erfahrene Pränatalmediziner der DEGUM-Stufe II bzw. III oder unter deren Leitung durchgeführt.

Als Studiencharakter der Arbeit wurde eine beschreibende retrospektive Datenanalyse gewählt. Eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der zuständigen Ethikkommission liegt vor.

2.2 Ultraschallsysteme

Die Untersuchungen wurden auf folgenden, jeweils zeitgemäß hochwertigen Ultraschallgeräten durchgeführt:

Fa. General Electrics:

GE Voluson E8

GE Voluson 730 Expert

GE Logiq 700

GE Logiq 9

Fa. Philipps:

Philipps ATL HDI 5000 SonoCT

Philipps iU22

Philipps iU22 Matrix

Fa. Siemens:

Siemens Alegra

Siemens Antares

Siemens Acuson Sequoia

Fa. Samsung:

Samsung UGEO 80A

Samsung Accuvix V20

Fa. Toshiba:

Toshiba Aplio 500

Toshiba Aplio MX

Toshiba Aplio XG

Fa. Kretz:

Kretz Voluson 730

Kretz Voluson

2.3 Untersuchungsparameter

Folgende allgemeine Untersuchungsparameter wurden erhoben:

- Indikation zur Untersuchung
- Art der invasiven Diagnostik (sofern erfolgt)

Folgende maternale Untersuchungsparameter wurden erhoben:

- Alter der Graviden zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Art der Konzeption
- Parität
- Body Mass Index (BMI)
- Nikotinabusus

Folgende fetale Untersuchungsparameter wurden erhoben:

- Geschlecht
- Seite der SUA
- Plazentasitz
- Plazentagrad
- Fruchtwassermenge
- Fehlbildungen einzelner Organsysteme (zerebral, kardial/konotrunkal, gastrointestinal, urogential, muskuloskelettal)
- chromosomale Aberrationen

Folgende Parameter zur Geburt wurden erhoben (bezogen auf Lebendgeborene):

- Geburtsmodus
- Schwangerschaftswoche bei Entbindung
- kindliches Geburtsgewicht und Gewichtsperzentile entsprechend den geschlechtsspezifischen Geburtsperzentilen nach Voigt (2006) (bezogen auf Lebendgeborene)
- Kindliches Outcome

2.4 Statistische Auswertung

Sämtliche anamnestische und im Rahmen der pränataldiagnostischen Untersuchungen erfassten Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel zusammengeführt und für die statistische Auswertung umcodiert, sofern es sich nicht um numerische Werte handelte. Dies wird im Folgenden entsprechend der oben aufgeführten Reihenfolge beschrieben:

Indikation zur Untersuchung: 0 keine Angabe, 1 auffälliges Erstsemesterscreening (ETS) auswärts, 2 reguläres Screening (ohne vorherigen Anhalt für fetale Fehlbildungen/Auffälligkeiten), 3 maternale Indikation (z.B. mütterliches Alter oder Vorerkrankungen), 4 sonstige auffällige Vorsonographie im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge

Art der Invasiven Diagnostik: 0 keine Angabe, 1 Amniocentese (AC), 2 Chorionzottenbiopsie (CVS), 3 diagnostische Nabelschnurpunktion

Art der Konzeption: 0 keine Angabe, 1 spontan, 2 hormonelle Stimulation, 3 Insemination, 4 In Vitro Fertilisation (IVF), 5 Intracytoplasmatische Spermineinjektion (ICSI)

Nikotinabusus: 0 nein, 1 ja, 2 keine Angabe

Fetales Geschlecht: 0 keine Angabe, 1 männlicher Fetus, 2 weiblicher Fetus

Seite der Singulären Nabelschnurarterie (SUA): 0 keine Angabe, 1 rechts, 2 links

Plazentasitz: 0 keine Angabe, 1 Vorderwand, 2 Seitenwand links, 3 Seitenwand rechts, 4 Hinterwand, 5 Fundus, 6 Placenta praevia partialis/totalis, 7 tiefer Plazentasitz/Placenta praevia marginalis ohne weiter Lokalisationsangabe

Plazentagrad nach Grannum: 0 Grannum Grad 0, 1 Grannum Grad 1, 2 Grannum Grad 2, 3 Grannum Grad 3, 4 keine Angabe

Fruchtwassermenge: 0 keine Angabe, 1 unauffällig/normal, 2 untere Norm, 3 Oligohydramnion, 4 Anhydramnion, 5 obere Norm, 6 Polyhydramnion

Fehlbildungen des jeweilig genannten Organsystems: 0 nein/keine, 1 ja/vorhanden

Outcome: 1 lebend, (2 missed abortion,) 3 Schwangerschaftsabbruch, (4 Spätabort nach 12. SSW,) 5 IUFT nach 23. SSW/>500g, 6 IUFT vor 28.SSW/<1000g, 7 IUFT nach 28. SSW/>1000g, 8 innerhalb einer Woche post partum verstorben, 9 später als eine Woche post partum verstoben. Die in Klammer gesetzten Codierungen 2 und 4 wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da nur Feten ab 18+0 SSW zur Auswertung herangezogen wurden.

Geburtsmodus: 0 keine Angabe, 1 Spontanpartus, 2 Vakuumextraktion, 3 Forceps, 4 Primäre Sectio caesarea, 5 Sekundäre Sectio caesarea

Die beschreibende Statistik erfolgt durch Angabe von Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten für alle kategorialen Variablen, sowie durch die Angabe von Mittelwert, Median, Minimum und Maximum für metrische Variablen. Statistische Vergleiche der Häufigkeiten von kategorialen Variablen zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 21 benutzt; als Signifikanzkriterium wurde durchgehend ein p-Wert < 0.05 verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Herrn PD Dr. rer. nat. TWP Friedl, Universitätsklinikum Ulm.

3. Ergebnisse

Zur besseren Übersicht wird im Folgenden die Reihenfolge der einzelnen Parameter entsprechend der Anführung in Kapitel 2.3 beibehalten.

3.1 Ergebnisse zu allgemeinen Untersuchungsparametern

3.1.1 Indikation zur Untersuchung

Folgende Indikationen zur erweiterten Ultraschalluntersuchung durch einen Pränataldiagnostiker der DEGUM-Stufe II oder III wurden gestellt:

- „Mütterliche Indikation“ bei mütterlichen Vorerkrankungen oder Wunsch der Mutter 23,4 % (n=273)
- „reguläre Screeninguntersuchung“ im Rahmen der Schwangerenvorsorge und ohne Anhalt für fetale Auffälligkeiten, welche beim niedergelassenen Frauenarzt nicht durchgeführt werden konnten: 34,0 % (n=397)
- „auffälliges Ersttrimesterscreening“ in dieser Schwangerschaft 1,3 % (n=15)
- Auffälliger Befund im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge in dieser Schwangerschaft 40,6 % (n=475)
- Keine Angabe wurde in 0,8% d. F. (n=9) gemacht

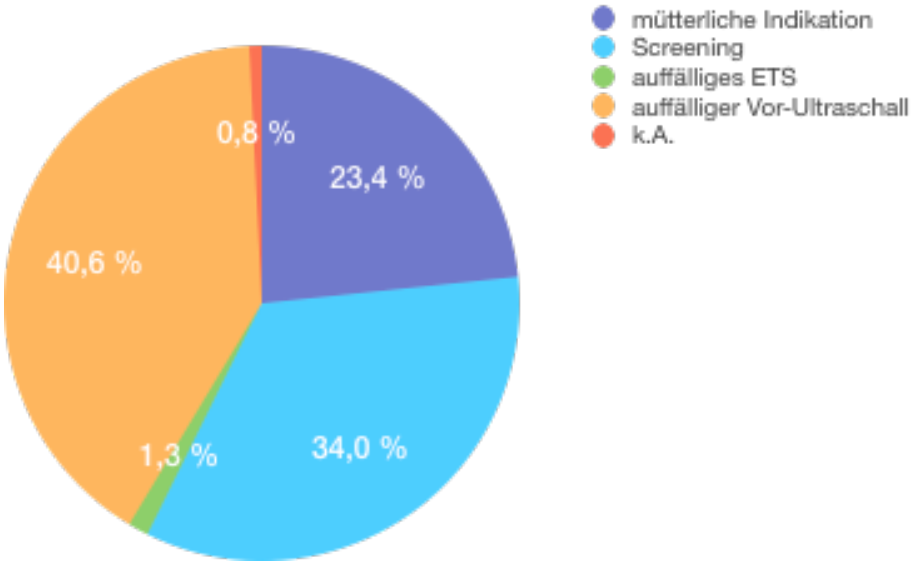


Abb. 1: Indikationen zur erweiterten Ultraschalluntersuchung der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie durch Untersucher der Stufe DEGUM II bzw. III in der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.1.2 Art der invasiven Diagnostik

Die Indikation zur invasiven Diagnostik wurde in 13,8 % d. F. (n=161), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, gestellt.

In 88,8 % d. invasiv abgeklärten Fälle (n=143) erfolgte eine Amniozentese (AC), in 8,7 % d. F. (n=14) wurde eine Chorionzottenbiopsie (CVS) durchgeführt. In 2,5 % d. F. (n=4) erfolgte eine diagnostische Nabelschnurpunktion.

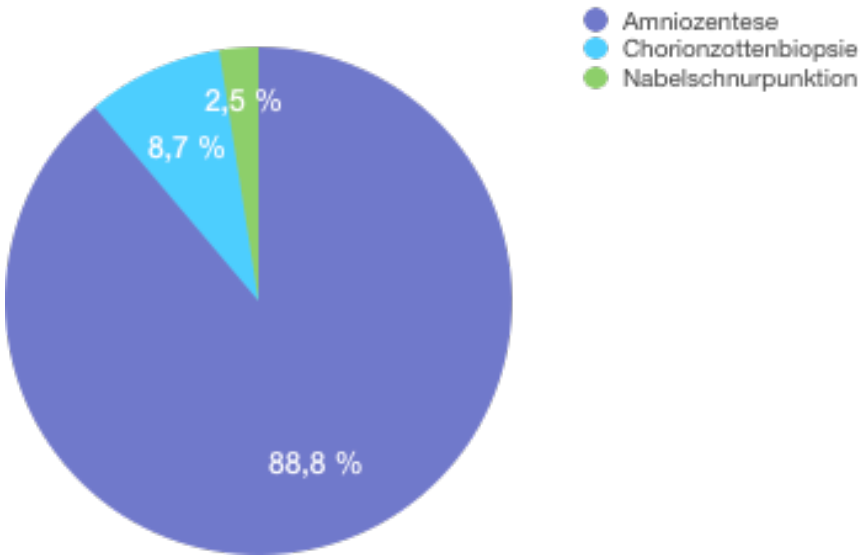


Abb. 2: Art und Häufigkeit der diagnostischen Punktionen der 161 invasiv-diagnostisch abgeklärten Fälle des ausgewerteten Kollektivs von insgesamt 1169 Fällen mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie in der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.2 Ergebnisse zu maternalen Untersuchungsparametern

3.2.1 Maternales Alter

Bei der Untersuchung des maternalen Alters zeigte sich ein Minimum von 15 Jahren und ein Maximum von 51 Jahren. Der Mittelwert lag bei 32,01 Jahren bei einem Median von 33,0 Jahren und einer Standardabweichung von 5,511 Jahren.

Tabelle 1: mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Anzahl (n)	gültig	1169
	fehlend	0
Durchschnitt (Jahre)		32,0
Median (Jahre)		33,0
Standardabweichung (Jahre)		5,5
Minimum (Jahre)		15
Maximum (Jahre)		51
Perzentilen	25	28,0 Jahre
	50	33,0 Jahre
	75	36,0 Jahre

3.2.2 Art der Konzeption

In 11,5 % d. F. (n=134), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, wurde keine Angabe zur Art der Konzeption gemacht.

Für das restliche Kollektiv zeigte sich folgende Verteilung (gültige Prozente) bei der Art der Konzeption:

In 92,4 % d. F. (n=956) kam es zur spontanen Konzeption, in 1,1 % d. F. (n=11) wurde eine hormonelle Stimulation durchgeführt, in 0,7 % d. F. (n=7) eine Insemination, in 1,9 % d. F. (n=20) erfolgte eine in vitro Fertilisation (IVF) und in 4,0 % d. F. (n=41) eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

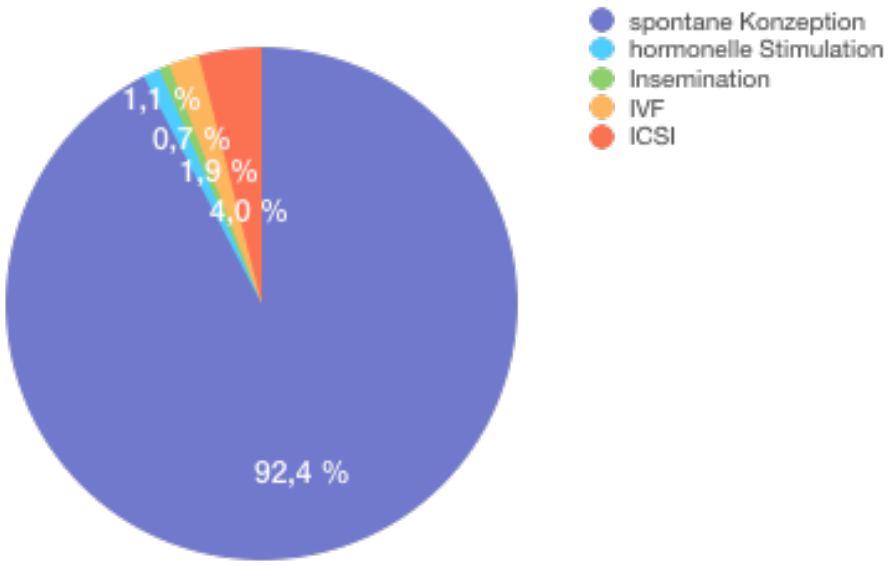


Abb. 3: Art der Konzeption (Angabe der gültigen Prozente) der 956 Fällen mit entsprechender anamnestischer Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie in der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.2.3 Parität der Graviden

In 33,8 % d. F. (n=395), bezogen auf das Gesamtkollektiv, wurde keine Angabe zur Parität der Graviden gemacht. Für das restliche Kollektiv (66,2 %, n=774) zeigte sich folgende Verteilung bei der Parität:

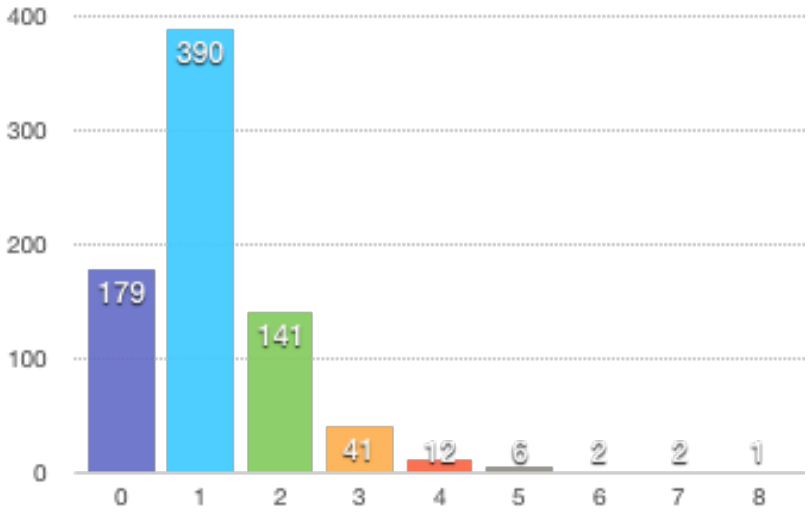


Abb. 4: Parität der Graviden (Anzahl in reellen Zahlen) von 774 Fällen mit entsprechender anamnestischer Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014; Parität in reellen Zahlen entlang der X-Achse, Häufigkeit der jeweiligen Parität innerhalb der 774 Fälle.

Die Darstellung gibt die einzelnen Häufigkeiten für Nullipara, Primipara etc. entlang der X-Achse wieder (Parität in reellen Zahlen entlang der X-Achse, Häufigkeit in reellen Zahlen entlang der Y-Achse).

3.2.4 Body Mass Index

In 35 Fällen wurde keine Angabe zum mütterlichen BMI gemacht.

Die Untersuchung des mütterlichen Body Mass Index (BMI) der verbliebenen Fälle zeigte ein Minimum von 15,6 und ein Maximum von 53,1. Der Mittelwert lag bei 24,7 mit einem Median bei 23,6 und einer Standardabweichung von 4,8.

Tabelle 2: mütterlicher BMI der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Anzahl (n)	Gültig	1134
	Fehlend	35
Durchschnitt		24,7
Median		23,6
Standardabweichung		4,8
Minimum		15,6
Maximum		53,1
Perzentilen	25	21,4
	50	23,6
	75	26,9

3.2.5 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

Hinsichtlich eines Nikotinabusus in der Schwangerschaft wurde in 98,4 % d. F. (n=1150), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, Angaben gemacht. Davon wiederum gaben 83,8 % (n=964) der Schwangeren an nicht zu rauchen. 16,2 % (n=186) der Frauen gaben einen Nikotinabusus in der Schwangerschaft an. Im untersuchten Kollektiv wurden 37 Fälle mit fetaler Fehlbildung bei in der Schwangerschaft aktiven Raucherinnen festgestellt (21,3%) während 137 Fälle mit fetaler Fehlbildung bei Nichtraucherinnen angegeben wurden (78,7%). Ein größerer Unterschied zeigte sich in den Gruppen von iSUA-Feten, also ohne weitere Fehlbildungen, rauchender und nichtrauchender Mütter: 15,3% (n=149) bei Raucherinnen versus 84,7% (n=827) bei Nichtraucherinnen. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p=0,048).

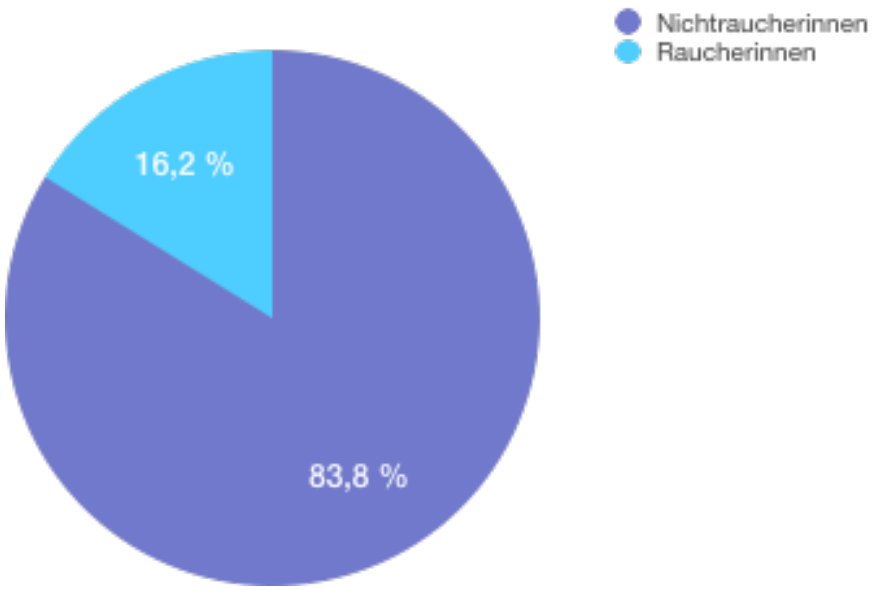


Abb. 5: Angabe von Nikotinabusus in der Schwangerschaft (gültige Prozente) bei 1150 Fällen mit entsprechender anamnestischer Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3 Ergebnisse zu fetalen Untersuchungsparametern

3.3.1 Fetales Geschlecht

Bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv wurde in 95,5 % d. F. (n=1116) eine Angabe zum fetalen Geschlecht gemacht. Davon waren 49,2 % d. F. (n=549) männliche Feten und 50,8 % (n=567) weibliche Feten. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in Bezug auf das Vorkommen von Fehlbildungen ebenfalls Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich dem Auftreten von Fehlbildungen (15,5% der männlichen Feten hatten eine oder mehrere Fehlbildungen, bei den weiblichen Feten waren es 14,5%; p=0,633) oder hinsichtlich chromosomaler Veränderungen. Zudem fand sich auch kein signifikanter Unterschied in der Zahl männlicher und weiblicher Lebendgeborener mit SUA (p=0,562).

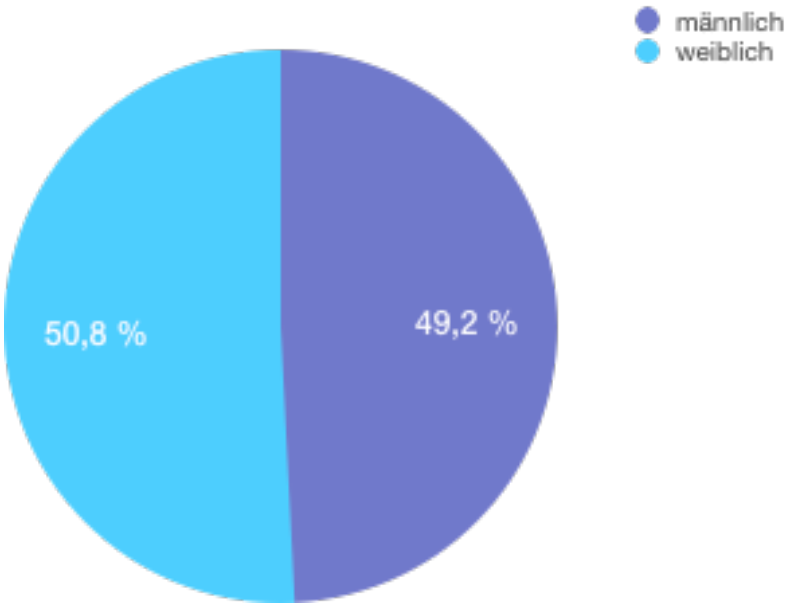


Abb. 6: Verteilung des fetalen Geschlechts (gültige Prozente) von 1116 Fällen mit entsprechender anamnestischer Angabe von insgesamt 1169 ausgewerteten Fällen mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3.2 Seite der Singulären Nabelschnurarterie

In 28,7 % d. F. (n=335), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, wurde die Seite der singulären Nabelschnurarterie vermerkt. Davon wurde in 64,2 % d. F. wurde eine rechtsseitige SUA beschrieben (n=215), in 35,8 % d. F. eine linksseitige SUA (n=120). In Bezug auf das Vorliegen einer fetalen Fehlbildung bei SUA-Feten Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fehlbildung und der Seite der SUA (47,9% d. F. (n=23) mit Fehlbildung bei linksseitiger SUA, 52,1% d. F. (n=25) mit Fehlbildung bei rechtsseitiger SUA; p=0,059).

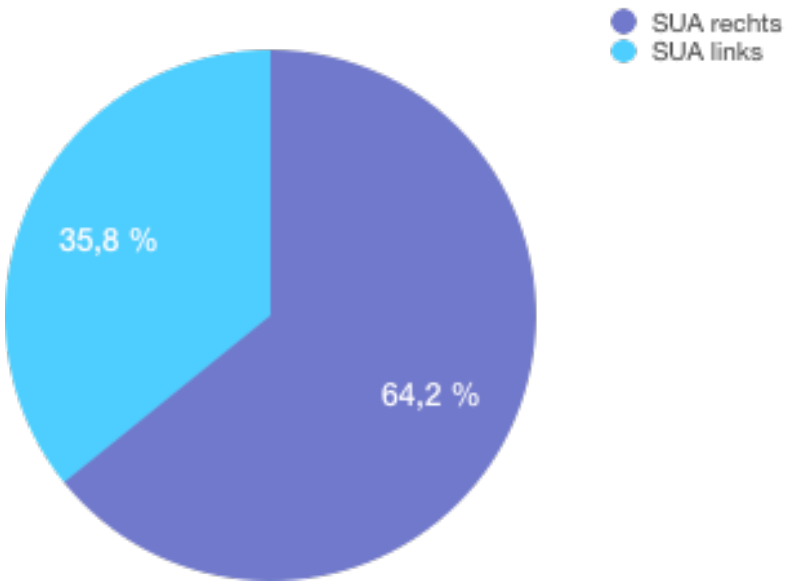


Abb. 7: Seitenverteilung der SUA (gültige Prozente) der 335 Fälle mit entsprechender anamnestischer Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3.3 Plazentasitz und Reifungsgrad

Die Lokalisation der Plazenta wurde in 99,2 % d. F. (n=1160) des Gesamtkollektivs angegeben. Hiervon handelte es sich in 46,6 % d. F. (n= 540) um eine Vorderwandplazenta, in 43,3 % d. F. (n=502) um eine Hinterwandplazenta. Seitenwandplazenten machten zusammengefasst 3,7 % d. F. (n=43) aus. In 3,2 % d. F. (n=37) handelte es sich um eine Fundusplazenta. In 0.8 % d. F. (n=9) handelte es sich um eine Plazenta praevia partialis oder totalis, in 2,5 % d. F. (n=29) um eine tief liegende Plazenta bzw. Plazenta praevia marginalis.

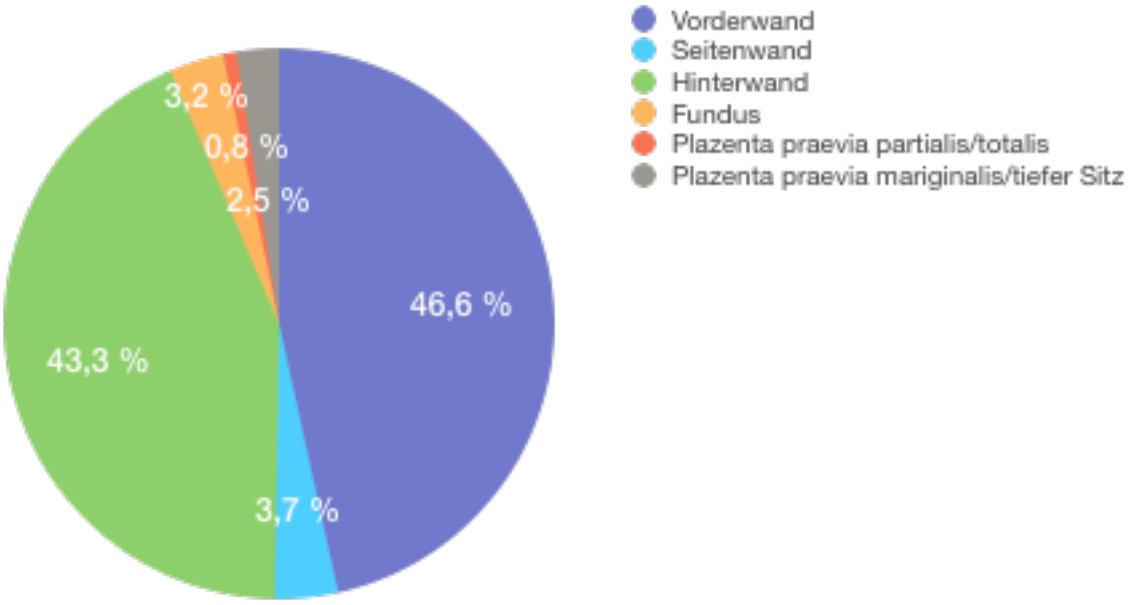


Abb. 8: Verteilung der Plazentalokalisationen (gültige Prozente) der 1160 Fälle mit entsprechender Angabe in der jeweiligen Untersuchungsdokumentation der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Der plazentare Reifungsgrad zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde in 99,7 % d. F. (n=1165), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, angegeben. Hierbei zeigten sich in 81,6 % d. F. (n=951) eine Plazenta Grannum Grad 0, in 15,5 % d. F. (n=181) eine Plazenta Grannum Grad I, in 2,4 % d. F. (n=28) eine Plazenta Grannum Grad 2 und in 0,4 % d. F. (n=5) eine Plazenta Grannum Grad 3.

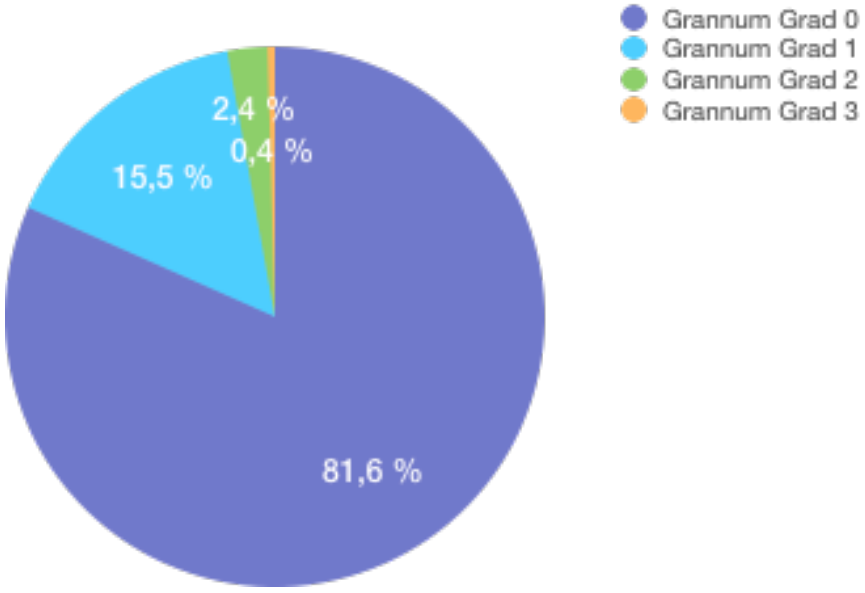


Abb. 9: Plazentarer Reifungsgrad nach Grannum (gültige Prozente) von 1165 Fällen mit entsprechender Untersuchungsdokumentation der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3.4 Fruchtwassermenge

Eine Angabe zur Fruchtwassermenge zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung wurde in 99,7 % d. F. (n=1166), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, gemacht. Innerhalb dieser Fälle wurde die Fruchtwassermenge in 96,2 % d. F. (n=1105) als unauffällig bezeichnet. In 1,5 % d. F. (n=17) wurde eine Fruchtwassermenge als Polyhydramnion beschrieben, in 1,7 % d. F. (n=20) als obere Norm, in 1,0 % d. F. (n=12) als Fruchtwassermenge in der unteren Norm, in 0,9 % d. F. (n=11) als Oligohydramnion und in 0,4 % d. F. (n=5) als Anhydramnion.

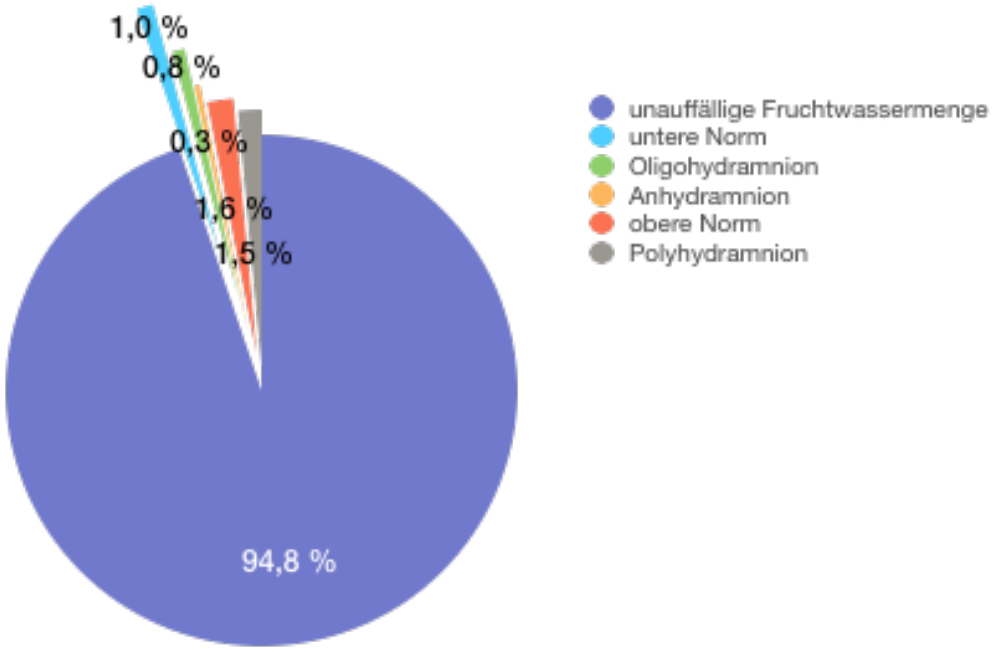


Abb. 10: Fruchtwassermenge (gültige Prozente) von 1166 Fällen mit entsprechender Untersuchungsdokumentation der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3.5 Fehlbildungen der einzelnen Organsysteme

Von 1169 analysierten fetalen Untersuchungen wurde in 100 % der Untersuchungen (n=1169) Angaben zum fetalen Status hinsichtlich Fehlbildungen gemacht. Davon wurde in 85,0 % d. F. (n=994) keine fetale Anomalie pränatal oder postnatal detektiert. In knapp 15 % d. F. (14,97 %, n=175) wurden fetale Fehlbildungen detektiert, die im Folgenden genauer aufgeführt werden. Hierbei gilt es zu beachten, dass die Summe der Fehlbildungen höher ist als die Fehlbildungsrate selbst, was der Tatsache geschuldet ist, dass einzelne Feten Fehlbildungen in mehreren Organsystemen aufwiesen. Im Einzelnen sind die „major defects“ – im Gegensatz zu den „minor defects“ – unter den Fehlbildungen fett markiert aufgeführt.

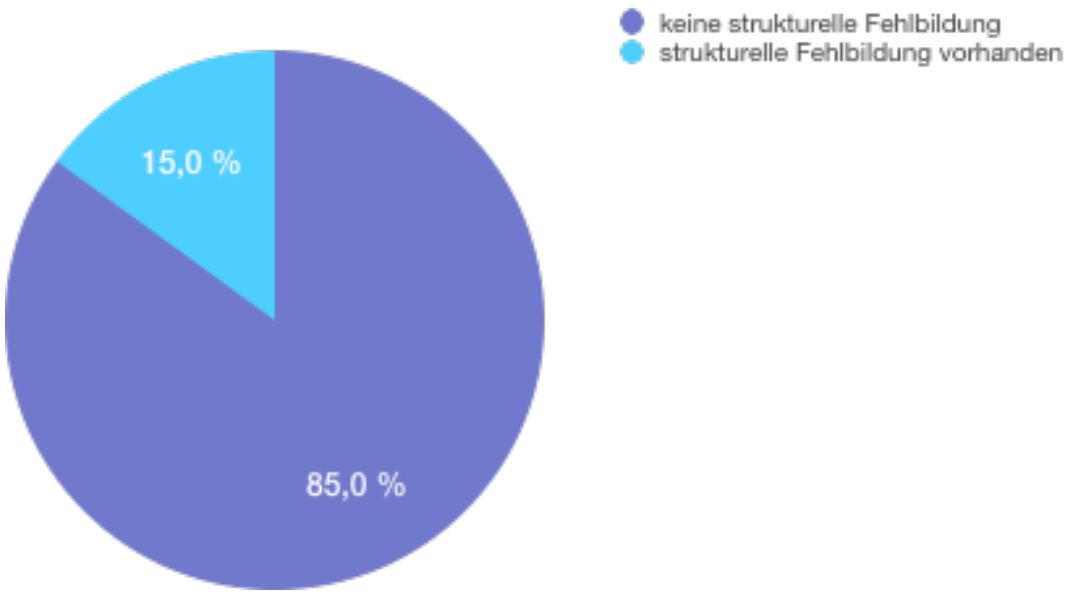


Abbildung 11: Verteilung von Feten mit und ohne Fehlbildung(en) (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Fehlbildungen des zentralen Nervensystems:

Angaben zum Status des ZNS wurde in 100 % der gesamten Untersuchungen gemacht (n=1169). Davon wurde in 97,9 % d. F. keine fetalen ZNS- Fehlbildungen gefunden (n=1144). In 2,1 % d. F. (n=25) wurden nachfolgende Fehlbildungen in angegebener Häufigkeit detektiert:

Okzipitale Meningoenzephalocele 1, Dandy-Walker-Malformation bzw. -Variante 4, Hydrocephalus 3, Corpus callosum-Agenesie 4, Myelo(meningo)cele 2, semilobare Holoprosencephalie 1, **Spina bifida aperta 4, Kleinhirnhypo-/aplasie 3**, Arachnoidalzyste 1, nicht genauer spezifizierte Fehlbildungen des ZNS 2.

Weiterhin wurde bei einem Fetus eine Myelinisierungsstörung postpartal festgestellt sowie ein Fetus mit postpartal diagnostiziertem Iriskolobom, welche pränataldiagnostisch nicht erfasst werden können. Da das Auge hier nicht als eigenes Organsystem geführt wird, kommt dies im Zusammenhang mit den ZNS-Fehlbildungen zur Erwähnung, wurde jedoch im Rahmen der statistischen Auswertung nicht mitberücksichtigt.

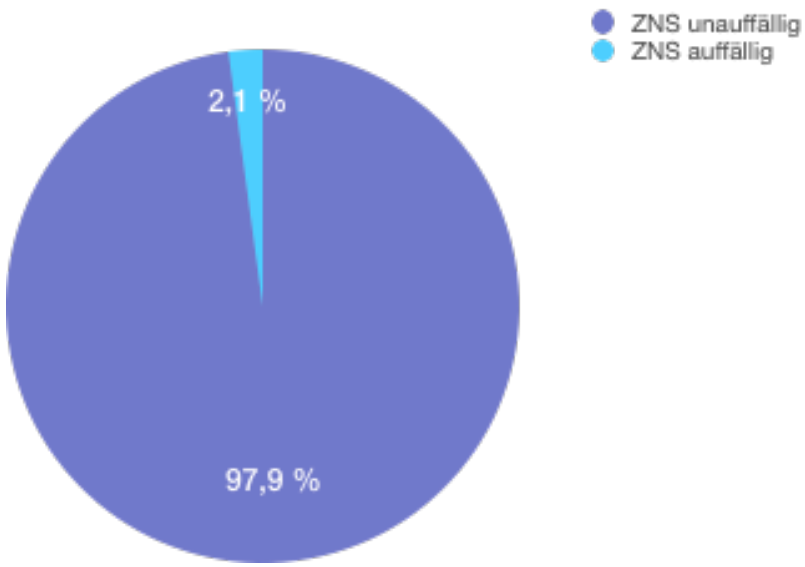


Abb. 12: Anteil ZNS-Fehlbildungen (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Kardiale und konotrunkale Fehlbildungen:

Angaben zum kardialen bzw. konotrunkalen Status wurden in 100 % der gesamten Untersuchungen gemacht (n=1169). Davon wurde in 91,0 % d. F. (n= 1064) keine Fehlbildung des fetalen Herzens oder der herznahen Gefäße gefunden. In 9,0 % d. F. (n= 105) wurden nachfolgende Fehlbildungen in angegebener Häufigkeit detektiert:

Atrialer Septumdefekt (ASD) 8, Ventrikulärer Septumdefekt (VSD) 29, **Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) 14, Aortenklappenstenose 5, Pulmonalklappenstenose 4**, **Aortenisthmusstenose 9, unterbrochener Aortenbogen 1**, rechtsseitiger Aortenbogen 3, **Transposition der großen Gefäße (TGA) 2**, **Truncus arteriosus communis (TAC) 2, Hypoplastisches Linksherz-Syndrom (HLHS) 2, Double outlet right ventricle (DORV) 5, Fallot´sche Tetralogie 8, Perikardtumor 1,** partielle Lungenvenenfehlmündung 1, Fehlbildung der Koronararterien 1, Ductus venosus-Agenesie 1, Dextrocardie 1, nicht genauer spezifizierte Herzfehler 8.

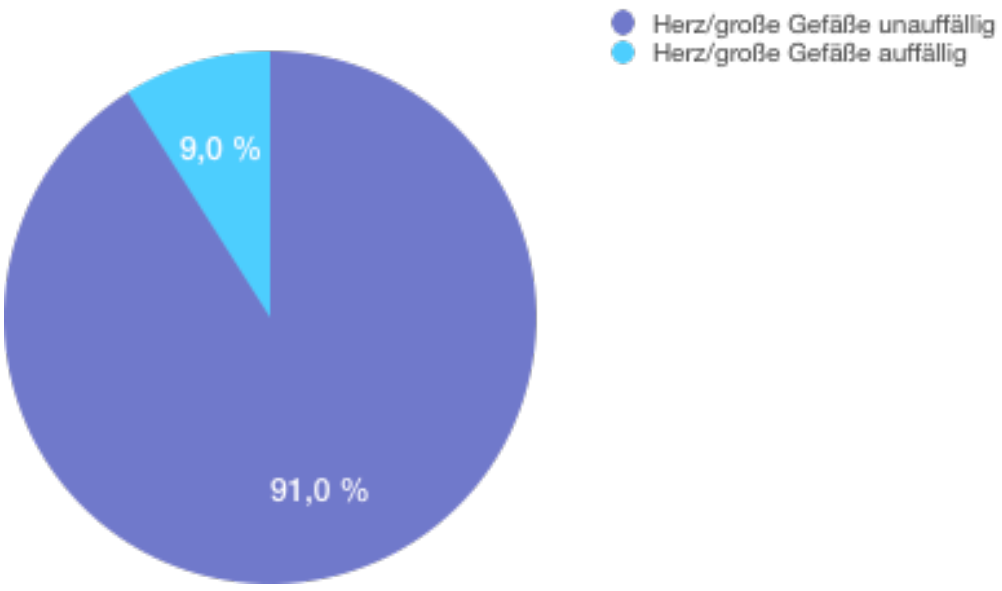


Abb. 13: Anteil kardialer und/oder konotrunkaler Fehlbildungen (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Gastrointestinale Fehlbildungen:

Angaben zum gastrointestinalen Status wurden in 100 % der gesamten Untersuchungen gemacht (n=1169). Davon wurde in 97,0 % d. F. keine Fehlbildungen des fetalen Gastrointesinaltrakts gefunden (n=1134). In 3,0 % d. F. (n=35) wurden nachfolgende Fehlbildungen in angegebener Häufigkeit detektiert:

Omphalocele 12, Ösophagusatresie/-stenose 11, Duodenalatresie/-stenose 3, Analatresie 5, Body-Stalk-Anomalie 1, Gastroschisis 1, nicht genauer spezifizierte Fehlbildung des Gastrointestinaltrakts 2.

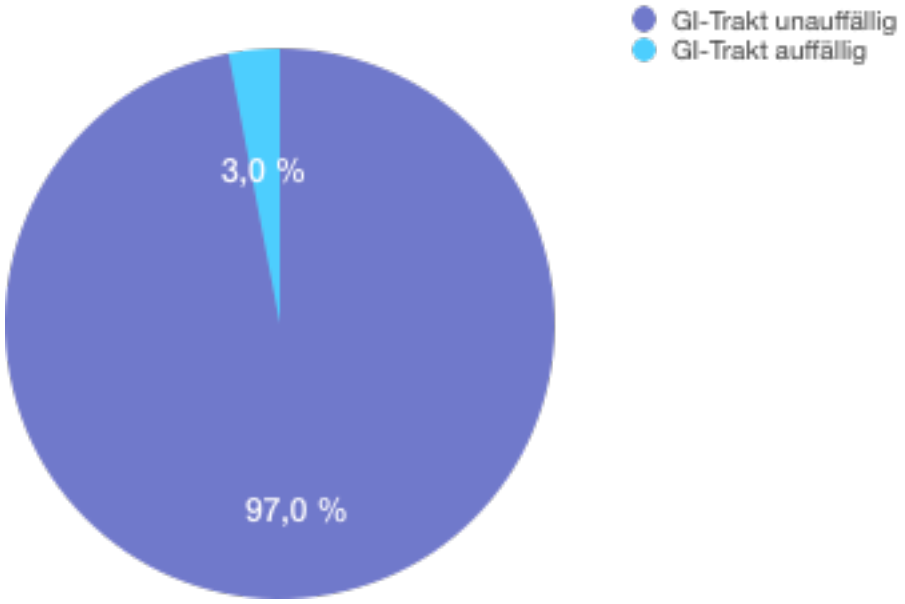


Abb. 14: Anteil gastrointestinaler Fehlbildungen (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Urogenitale Fehlbildungen:

Angaben zum urogenitalen Status wurden in 100 % der gesamten Untersuchungen gemacht (n= 1169). Davon wurde in 96,5 % d. F. (n=1128) keine Fehlbildungen des fetalen Urogenitaltrakts gefunden. Bei 3,5 % d. F. (n= 41) wurden nachfolgende Fehlbildungen in angegebener Häufigkeit detektiert:

Nierenagenesie 15, multizystisch-dysplastische Nieren (uni- und bilateral) 9, Hufeisenniere 4, Doppelniere (uni- und bilateral) 4, ektope Nierenlage/Beckenniere 3, Hydronephrose 1, Ureterdilatation/Megaureter (uni- und bilateral) 1, Hypospadie 3, rektovaginale Fistel 1.

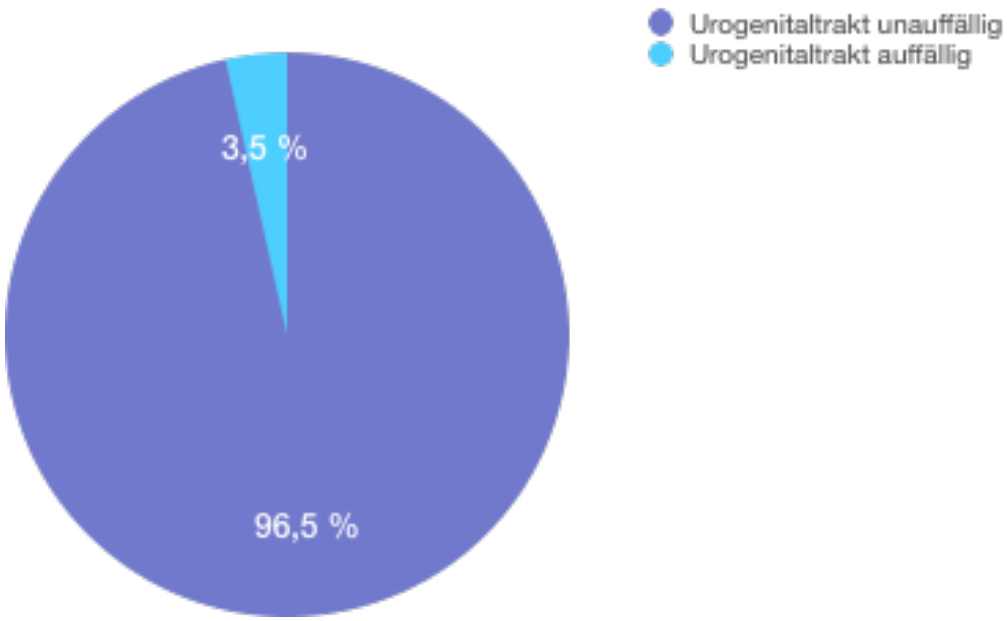


Abb. 15: Anteil urogenitaler Fehlbildungen (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Muskuloskelettale Fehlbildungen:

Angaben zum muskuloskelettalen Status wurde bei 100 % d. F. (n=1169), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, gemacht. Davon wurde in 97,1 d. F. keine Fehlbildungen des fetalen muskuloskelettalen Systems gefunden (n=1135). In 2,9 % d. F. (n=34) wurden folgende Fehlbildungen in angegebener Häufigkeit detektiert:

Radiushypoplasie/-aplasie 3, Zwerchfellhernie 2, Pes equinovarus 6, Rocker-bottom-Füße 1, Lippen-/Lippenkieferspalte 6, Choanalatresie 1, **chondroektodermale Dysplasie (n.n.bez.) 1, Kyphoskoliose 1, Dysostosis craniofacialis Crouzon 1, kaudales Regressionssyndrom 1,** sonstige Extremitätenfehlbildungen 10, nicht näher bezeichnete muskuloskelettale Fehlbildung 1**.**

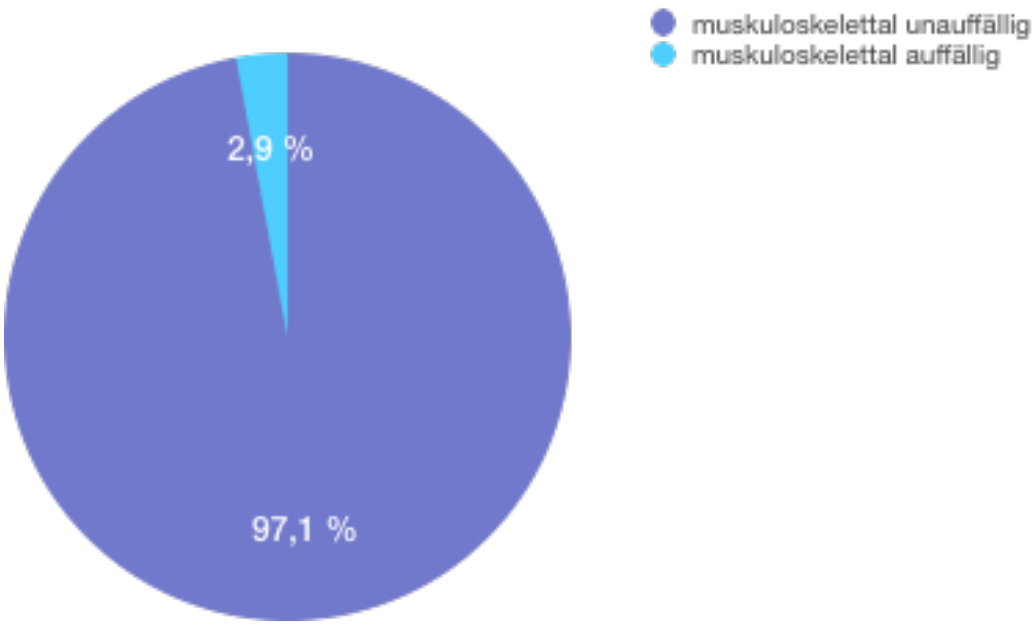


Abb. 16: Anteil muskuloskelettaler Fehlbildungen (gültige Prozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.3.6 Chromosomale Aberrationen

In 13,8% d. F. (n=161, siehe auch Punkt 3.1.2), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, wurden die fetalen Chromosomen mittels invasiver Diagnostik untersucht. Wenn auch postpartal keine weitere Diagnostik zur genetischen Abklärung erfolgt ist, wurde ein genetisch unauffälliger Befund konstatiert. Somit standen in 99,9% d. F. (n=1168) Daten zum genetischen Status des Gesamtkollektivs zur Auswertung zur Verfügung. In einem einzelnen Fall wurde eine chromosomale Auffälligkeit des entsprechenden Feten dokumentiert, jedoch nicht weiter spezifiziert, ob es sich um eine numerische oder strukturelle Chromosomenaberration handelte. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 0,1% (n=1) ohne entsprechende Angabe, bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Numerische Auffälligkeiten des Chromosomensatzes fanden sich in 1,5% d. F. (n=17), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv. Hierbei zeigten sich folgende Aberrationen in angegebener Häufigkeit:

Trisomie *13* (Pätau-Syndrom): 3,

Trisomie *18* (Edwards-Syndrom, davon eine Mosaik-Trisomie *18*): 6,

Trisomie *21* (Down-Syndrom): 3,

45 XO (Turner-Syndrom): 1,

Trisomie *16*: 1,

partielle Tetrasomie *22*: 2,

47 XXY (Klinefelter-Syndrom): 1,

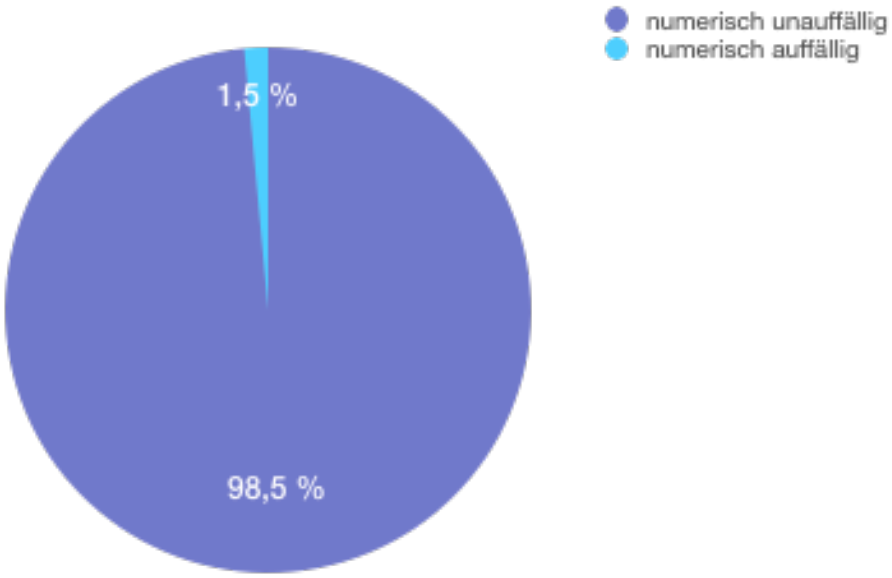


Abb. 17: Anteil numerischer Chromosomenstörungen (gültige Prozente) der 161 invasiv-diagnostisch weiter abgeklärten Fälle der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Strukturelle Auffälligkeiten des Chromosomensatzes wurden in 0,6 % der invasiv abgeklärten Fälle detektiert (n=7). Folgende strukturellen Chromosomenaberrationen wurden dabei in angegebener Häufigkeit gefunden:

derivates Chromosom *8*: 1,
derivates Chromosom *10*: 1,
derivates Chromosom *15*: 1,
derivates Chromosom *18*: 1,
de novo-Translokationstrisomie *21*: 1,
balancierte Robertson-Translokation: 1,
Morbus Crouzon: 1

Hierbei ist der Vollständigkeit halber zu erwähnen, dass der Morbus Crouzon klassischerweise nicht zu Chromosomenstörungen gezählt wird, sondern es sich um einen monogenen Erbgang mit aktivierenden Mutationen der Erbanlagen FGFR2 und FGFR3 handelt. Da es sich hierbei jedoch um die einzige genetische Störung dieser Art innerhalb des untersuchten Kollektivs handelte, wurde der Fall aus praktischen Gründen diesem Kapitel zugeordnet.

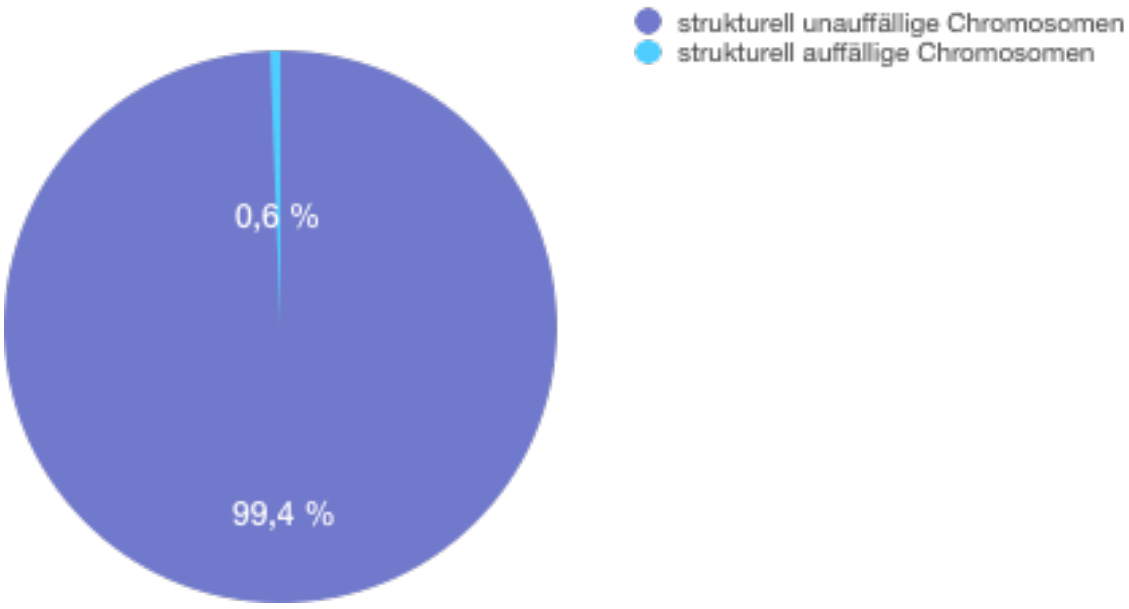


Abb. 18: Anteil struktureller Chromosomenstörungen (gültige Prozente) der 161 invasiv-diagnostisch weiter abgeklärten Fälle der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.4 Ergebnisse zu Parametern der Geburt

3.4.1 Geburtsmodus

In 76,7 % d. F. (n=864), bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, wurde eine Angabe zum Geburtsmodus gemacht. Hiervon kam es in 51,4 % d. F. (n=444) zur Spontangeburt, in 4,3 % d. F. (n=37) wurde eine vaginal-operative Entbindung mittels Vakuumextraktion (VE) durchgeführt, in 0,5 % d. F. (n=4) erfolgte eine vaginal-operative Entbindung mittels Forceps, in 36,7 % d. F. (n=317) wurde eine primäre Sectio caesarea durchgeführt, in 7,2 % d. F. (n=62) wurde die Geburt mittels sekundärer Sectio caesarea beendet.

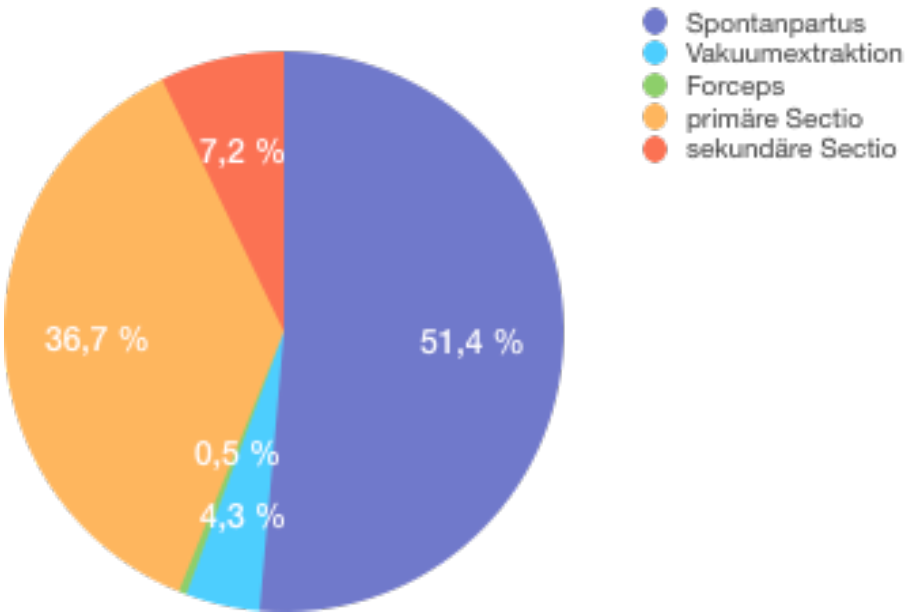


Abbildung 21: Geburtsmodus (gültige Prozente) der 864 Fälle mit entsprechender nachgeburtlicher Information der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

3.4.2 Schwangerschaftswoche der Entbindung Lebendgeborener

Die Schwangerschaftswoche (SSW) der Entbindung bei Lebendgeborenen wurde in 1117 Fällen angegeben. Es zeigte sich ein Minimum von 23,1 SSW und ein Maximum von 43,1 SSW. Der Durchschnittswert lag bei 38,7 SSW mit einem Median von 39,3 SSW und einer Standardabweichung von 2,5.

Tabelle 3: Schwangerschaftswoche der Entbindung der 1117 Fälle Lebendgeborener mit entsprechender Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Anzahl (n)	gültig	1117
	fehlend	10
Durchschnitt		38,7
Median		39,3
Standardabweichung		2,5
Minimum		23,1
Maximum		43,1
Perzentilen	25	38,0
	50	39,3
	75	40,3

3.4.3 Geburtsgewicht und Gewichtsperzentile Lebendgeborener

In 27 Fällen wurde keine Angabe zum kindlichen Geburtsgewicht gemacht. Die Untersuchung des kindlichen Geburtsgewichts der verbliebenen Fälle von Lebendgeborenen zeigte ein Minimum von 300,0 g und ein Maximum von 5660,0 g. Der Mittelwert lag bei 3119,0 g bei einem Median von 3190,0 g und einer Standardabweichung von 682,3 g.

Tabelle 4: Kindliches Geburtsgewicht Lebendgeborener der 1100 Fälle mit entsprechender Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Anzahl (n)	Gültig	1100
	Fehlend	27
Durschnitt		3119,0
Median		3190,0
Standardabweichung		682,3
Minimum		300,0
Maximum		5660,0
Perzentilen	25	2800,0
	50	3190,0
	75	3530,0

Die Verteilung auf geschlechtsspezifische Gewichtsperzentilen aller Lebendgeborenen innerhalb der untersuchten Population ergab bei einem Minimum entsprechend der 1. Perzentile und einem Maximum der 100. Perzentile einen Mittelwert bei der 38,44. Perzentile, einen Median bei der 33,00. Perzentile und einer Standardabweichung von 28,337.

Tabelle 4: Gewichtsperzentilen nach Voigt (2006) Lebendgeborener der 1044 Fälle mit entsprechender Angabe der insgesamt 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

Anzahl (n)	gültig	1044
	fehlend	125
Durchschnitt		38,4
Median		33,0
Standardabweichung		28,3
Minimum		1
Maximum		100
Perzentilen	25	13,0
	50	33,0
	75	59,0

3.4.4 Fetales Outcome

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich des fetalen Outcomes zeigte sich ein Anteil an lebendgeborenen Feten von 95,1 % d. F. (n=1112). Spätaborte nach der 18+0 SSW bis 22+6 SSW 0,3 % d. F. (n=3), IUFT nach der 23. SSW bzw. einem fetalen Gewicht über 500 g 1,0 % d. F. (n=12), IUFT nach der 28. SSW bzw. einem fetalen Gewicht über 1000 g bei 0,6 % d. F. (n=7), innerhalb der ersten Lebenswoche verstorbene Neugeborene bei 0,7 % d. F. (n=8), nach der ersten Lebenswoche verstorbene Neugeborene bei 0,6 % d. F. (n=7). Ein Abbruch der Schwangerschaft erfolgte in 1,7 % d. F. (n=20).

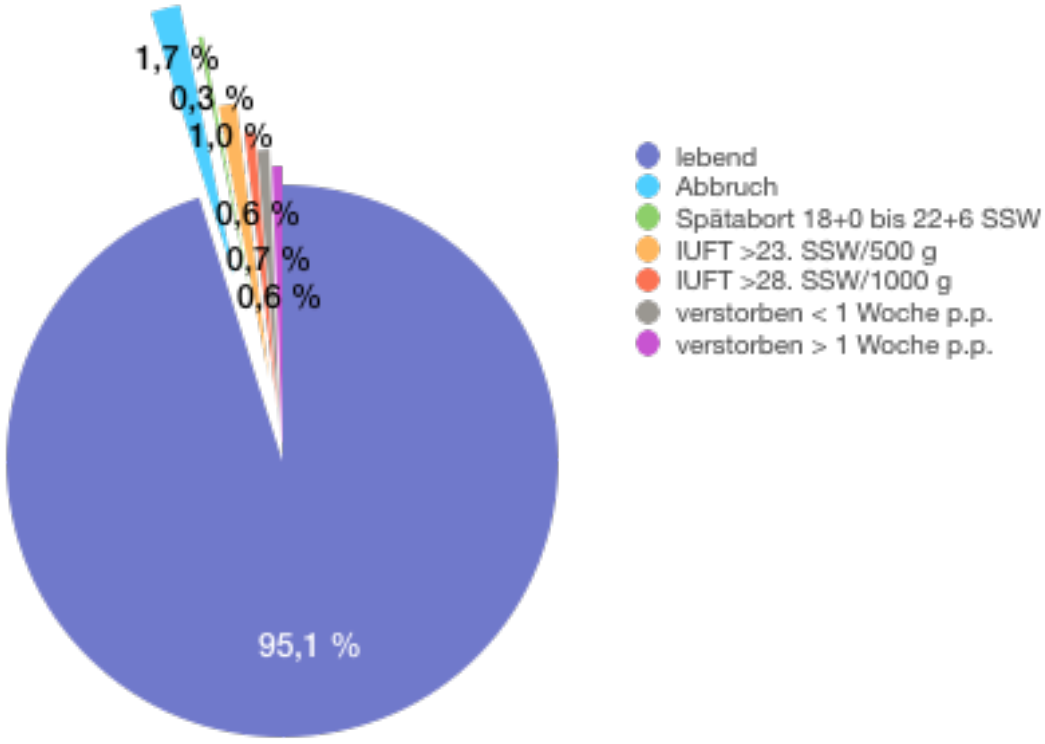


Abb. 20: Fetales Outcome (gültige Prozente = Gesamtprozente) der 1169 ausgewerteten Fälle mit fetaler singulärer Nabelschnurarterie der Düsseldorfer Praxis „praenatal.de“ aus dem Zeitraum April 1997 bis Juni 2014

4. Diskussion

Die Singuläre Nabelschnurarterie (allgemein):

Im Zeitalter hochauflösender Ultraschalltechnik ist die sonographische Beurteilung der Nabelschnur zu einem routinemäßigen Untersuchungsschritt der fetalen Feindiagnostik geworden. Wie bereits erwähnt ist die Darstellung der Nabelschnurgefäße nicht Teil der Routine-Untersuchungen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. Mittels Farbdoppler-Sonographie kann bereits ab ca. der 13. Schwangerschaftswoche durch Visualisierung des Gefäßes auf beiden Seiten der fetalen Harnblase oder später durch Untersuchung eines Querschnitts der Nabelschnur diagnostiziert werden [33, 38]. Eine singuläre Nabelschnurarterie ist mit einer Inzidenz von ca. 0,2-1,9 % einer der häufigsten Befunde während des fetalen Organscreenings [33, 42, 63] und als fetaler Softmarker im weiteren Sinne geltend, wird sie mit einem erhöhten Risiko für Malformationen, chromosomale Aberrationen sowie intrauteriner Wachstumsrestriktion assoziiert.

Zu 3.1.1: Indikation zur Untersuchung

Das der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Untersuchungskollektiv besteht aus pränatalen Ultraschalluntersuchungen eines vorselektierten Untersuchungskollektivs, da alle Untersuchungen im Zeitraum von April 1997 bis Juni 2014 in der Praxis praenatal.de, also einer spezialisierten Zuweiserpraxis, durchgeführt wurden. Dabei wurde in 3387 Fällen eine SUA diagnostiziert. Es muss deshalb berücksichtigt werden, dass das Untersuchungskollektiv aufgrund der Vordiagnose SUA zusammengestellt worden ist, was einer spezifischen Vorselektion entspricht und damit einen mögliche Bias innerhalb der untersuchten Parameter verursachen kann. Mit einer Fallzahl von 1169 in der Auswertung berücksichtigten Feten stellt dieses Kollektiv dennoch einen deutlich repräsentativeren Datenpool dar, verglichen mit den meisten bisherigen Untersuchungen, die in der Regel deutlich kleinere Fallzahlen von ca. 18 bis maximal 717 eingeschlossenen SUA-Fällen aufwiesen: Bourke et al. (1993): n=112 [13], Chow et al. (1998): n=167 [23], Geipel et al. (2000): n=102 [33], Budorick et al. (2000): n=57 [15], Rembouskos et al. (2003): n=717 [61], Prucka et al. (2004): n=97 [58], Martinez-Payo et al. (2005): n=40 [49], Granese et al. (2007): n=61 [35], Lubusky et al. (2007): n=102 [45], Agata et al. (2007): n=18 [3], Bombrys et al. (2008): n=297 [11], Dagklis et al. (2010): n=643 [25], Defigueiredo et al. (2010): n=246 [28], Prefumo et al. (2010): n=145 [57], Kondi-Pafiti

et al. (2011): n=24 [43], Klatt et al. (2012): n=174 [42], Jiang et al. (2013): n=50 [39], Chen et al. (2015): n=101 [22].

Andere Studien untersuchten nur Feten mit prä- oder postnatal nachgewiesenen Fehlbildungen oder deren Plazenten und stellten die Diagnose innerhalb des selektierten Kollektivs rückwirkend [24, 41, 43, 48, 63, 81].

Studien an Autopsie-Kollektiven beschrieben ein Auftreten von SUA-Fällen von bis zu 12% [63, 80]. Diese deutlich höhere Inzidenzrate in Autopsie-Kollektiven erklärt sich aus den jeweiligen Studienkollektiven, welche unter anderem aus Früh- und Spätaborten, intrauterinen Todesfällen und durch nicht mit dem Leben zu vereinbaren Fehlbildungssyndromen bestehen, die oft auch mit einer SUA assoziiert sein können.

Zu 3.1.2: Art der invasiven Diagnostik

In 88,8% d. F. (n=143) einer invasiven diagnostischen Diagnostik erfolgte diese mittels Amniozentese (AC). Dies ist bei 18+0 SSW oder später zu erwarten, da eine AC zu diesem Zeitpunkt innerhalb der Schwangerschaft in den meisten Fällen relativ einfach und risikoarm durchgeführt werden kann. 8,7% der invasiven Abklärungen (n=14) erfolgte trotz entsprechend fortgeschrittener Schwangerschaftswoche mittels Chorionzottenbiopsie (CVS), ohne dokumentierte Begründung für die Wahl des Vorgehens. Vermutlich wurde in den entsprechenden Fällen bereits zuvor, d.h. in einer entsprechend frühen SSW, eine CVS durchgeführt und diese in der in die Studie eingeschlossenen Untersuchung ab 18+0 SSW dokumentiert. Ein weiterer Grund könnte die Möglichkeit einer schnelleren zytogenetischen Auswertung durch Gewinn von mehr Zellmaterial, welches nicht wie bei einer AC erst kultiviert werden muss, in den jeweiligen Fällen gewesen sein. In 2,5% der invasiv-diagnostisch abgeklärten Untersuchungen (n=4) wurde eine diagnostische Nabelschnurpunktion durchgeführt. Diese wurden in den Jahren 1998, 1999, 2005, 2008 und 2009 durchgeführt. Es bleibt zu hinterfragen, ob diese Untersuchung heutzutage mit der alleinigen Indikation der chromosomalen Abklärung durchgeführt würde, da sowohl die AC als auch die CVS mit vergleichsweise geringerem Risiko durchgeführt werden können. Mit den heutigen Möglichkeiten einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist die Zeit bis Vorliegen eines Ergebnisses nach AC entsprechend verkürzt, sodass kein zeitlicher Vorteil durch eine Nabelschnurpunktion gegeben ist und das Restrisiko einer plazentaren genetischen Mosaikkonstellation ausgeschlossen

werden kann. Es wurde nicht dokumentiert, ob die Nabelschnurpunktionen zusätzlich zur genetischen Diagnostik eine Infektions- oder Anämiediagnostik bezwecken sollten.
Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass seit 2012 steht in Deutschland auch ein sogenannter „Nicht invasiver Pränataltest“ (NIPT) zum Screening auf die häufigsten chromosomalen Aberrationen respektive Trisomie 13, 18 und 21 sowie das Mikrodeletionssyndrome di-George-Syndrom zur Verfügung steht. Hierbei wird aus mütterlichem Blut freie kindliche DNA zur Chromosomenanalyse gewonnen. Für die vorliegende Studie spielt dieser allerdings keine Rolle, da im Falle von sonographischen Auffälligkeiten zur Gewinnung von fetalen Zellen immer eine invasive Diagnostik durchgeführt wurde.

Zu 3.2.1: Alter der Graviden

Mit einem Mittelwert von 32,01 Jahren und einem Median von 33,0 Jahren lag der Altersdurchschnitt der Schwangeren im untersuchten Kollektiv leicht über dem bundesdeutschen Altersdurchschnitt von Schwangeren im Jahr 2015 von 31,0 Jahren und nicht signifikant über dem Landesdurchschnitt von 30,8 Jahren im Jahr 2015 im Bundesland Nordrhein-Westfalen [72]. Eine Auswirkung dieses leicht höheren mütterlichen Alters ist in Anbetracht des nur geringen Unterschiedes zu den Durchschnittswerten nicht zu erwarten. Da das mütterliche Alter bis zum Jahr 2009 nur bei Erstgebärenden statistisch erfasst wurde, nicht jedoch das Alter bei den Folgegeburten [56], liegen keine entsprechende Zahlen vor 2009 zum Vergleich mit dem vorliegenden Untersuchungskollektiv vor, welches unterschiedliche Paritäten einschließt.

Zu 3.2.2: Art der Konzeption

7,7% des Kollektivs hatte mittels reproduktionsmedizinischer Hilfe konzipiert, hiervon 5,9% durch künstliche Befruchtung (IVF und ICSI). Betrachtet man die Gesamtgeburtenzahlen (Bundesdurchschnitt) der Jahre 2001 und 2014 sowie die Anzahl der in den jeweiligen Jahrgängen durch IVF und ICSI entstandenen Schwangerschaften, so errechnet sich ein Anteil von 0,926% für das Jahr 2001 und 0,816% für das Jahr 2014 [30]. Damit zeigt sich mit 1,9 % bzw. 4,0 %, jeweils bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, eine überdurchschnittliche Anzahl von Schwangerschaften infolge IVF und ICSI in der untersuchten Population. Dies spiegelt die spezielle und damit im Hinblick auf das vorliegende Untersuchungskollektiv vorselektierte Patientenstruktur der Praxis praenatal.de in Düsseldorf wieder, da bei allge-

mein steigenden Zahlen in der Reproduktionsmedizin auch entsprechend mehr Schwangere nach IVF bzw. ICSI zur fetalen Feindiagnostik an entsprechend qualifizierte Untersucher überwiesen werden und sich folglich in deren Patientengut konzentrieren.

Ein Zusammenhang zwischen reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und dem vermehrten Auftreten fetaler Fehlbildungen in entstandenen Schwangerschaften konnte anhand Register-basierten Kohortenstudien und Metaanalysen gezeigt werden. Besonders betroffen waren hierbei kardiovaskuläre, muskuloskelettale, urogenitale und gastrointestinale Fehlbildungen, nicht jedoch syndromale Erkrankungen. Der Zusammenhang war deutlicher bei Einlingsschwangerschaften als bei Mehrlingsschwangerschaften, konnte jedoch nach Berücksichtigung des mütterlichen Alters und anderer Risikofaktoren ausschließlich für ICSI-Verfahren, nicht für IVF-Verfahren gezeigt werden [12, 17, 27, 36, 60]. Ein höherer Anteil an durch ICSI-Verfahren entstandenen Schwangerschaften innerhalb des Untersuchungskollektives, verglichen mit den bundesdeutschen Durchschnittszahlen, 4,0% im Untersuchungskollektiv vs. 1,3% in Deutschland im Jahr 2009 [53], könnte also auch eine Begründung für das relativ hohe Vorkommen fetaler Fehlbildungen in unserem Kollektiv sein (siehe 3.3.6).

Zu 3.2.3 Parität

Die Verteilung innerhalb des untersuchten Kollektivs hinsichtlich der Parität zeigte eine Häufung von Primi- und Nulliparae, gefolgt von Zweitparae. Paritäten von drei oder mehr waren deutlich geringer vertreten. Dies stimmt mit der „Zusammengefassten Geburtenziffer“ (durchschnittliche Zahl Kinder je Frau) der Jahre 2012 und 2015 in Deutschland überein (1,38 bzw. 1,53) [71], weshalb hinsichtlich der Paritäten im vorliegenden Untersuchungskollektiv keine Ergebnisverzerrungen zu erwarten sind.

Die Parität hatte in der vorliegenden Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein einer fetalen Fehlbildung und/oder einer chromosomalen Aberration. Diese traten in 28,2 % d. F. (n=35) bei Erstgebärenden, in 71,8 % d. F. (n=89) bei Mehrgebärenden (eine oder mehr vorangegangene Geburten) auf. Ebenfalls zeigte sich aber eine entsprechende Verteilung bei iSUA-Feten von 22,2 % d. F. (n=144) bei Erstgebärenden und 77,8 % d. F. (n=506) bei Mehrgebärenden (p=0,216).

Zu 3.2.4 Body Mass-Index

Der mittlere BMI der Schwangeren innerhalb des Untersuchungskollektivs zeigte sich mit 24,6599 und einem Median von 23,6 vergleichbar mit dem bundesdeutschen Durchschnitt von 21,7 für 18- bis 20-jährige Frauen bis 24,7 für 45- bis 50-jährige Frauen im Jahre 2013 [76]. Im Vergleich zum Jahr 1999 als der BMI bei 21,2 bzw 24,9 in den oben genannten Altersgruppen lag, haben sich diese Werte auch kaum verändert (21,2 bzw. 24,9) [34].

Zu 3.2.5 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

In 16,2 % d. F. (gültige Prozente) wurde Nikotinabusus in der Schwangerschaft zugegeben, d.h. in 15,9 % der Fälle, bezogen auf das Gesamtkollektiv. Im Jahr 2013 gaben laut statistischem Bundesamt 11,2 % der befragten 15- bis 20-jährigen und 29,2 % der 45- bis 50-jährigen an zu rauchen. Mit 31,1% der Befragten zeigte sich ein Altersgipfel bei den 25- bis 30-jährigen. Die Zahlen des statistischen Bundesamtes beziehen sich jedoch nicht allein auf Schwangere, sondern auf die gesamte weibliche Bevölkerung, unterteilt in mehrere Altersstufen [74].

Im untersuchten Kollektiv wurde in 37 Fällen mit vorliegender fetaler Fehlbildung ein mütterlicher Nikotinabusus angegeben (21,3%). In 137 Fällen mit vorliegender fetaler Fehlbildung wurde mütterliche Nikotinkarenz bzw. Nichtraucherstatus angegeben (78,7%). Ein größerer Unterschied zeigte sich in den Gruppen von iSUA-Feten, also ohne weitere Fehlbildungen, rauchender und nichtrauchender Mütter: 15,3% (n=149) bei Raucherinnen versus 84,7% (n=827) bei Nichtraucherinnen. Dies entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p=0,048). Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen einer Studie von Murphy-Kaulbeck et al. aus dem Jahr 2011, bei der Rauchen als einziger modifizierbarer Risikofaktor für das Entstehen einer SUA bezeichnet wurde [51]. In der Studie wurde Nikotinabusus als Risikofaktor für SUA mit einer Odds Ratio von 1,71 (Koinfidenzintervall 1,46-2,01) angegeben, bei einem entsprechenden Wert von 1,0 bei Nikotinkarenz.

Zu 3.3.1 Fetales Geschlecht

Lamberty et al. zeigten in einer 2011 veröffentlichten Studie, dass das Auftreten einer singulären Umbilikalarterie bei weiblichen Feten mit 71,4 % der in dieser Studie untersuchten Fälle (n=779) häufiger sei [44]. In der vorliegenden Arbeit fand sich eine nahezu identische Verteilung des Auftretens einer SUA bei beiden Geschlechtern (weiblich 50,8 %, männlich 49,2 %). Auch Falkert et al. fanden in einer Untersuchung von 69 SUA-Fällen aus dem Jahr 2012 keinen signifikanten Unterschied zwischen den fetalen Geschlechtern hinsichtlich eines Auftretens einer SUA [32].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in Bezug auf das Vorkommen von Fehlbildungen ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. 15,5% der männlichen Feten hatten eine oder mehrere Fehlbildungen, bei den weiblichen Feten waren es 14,5% (p=0,633); auch in Bezug auf die einzelnen Organsysteme und hinsichtlich chromosomaler Veränderungen konnten sich keine Unterschiede darstellen lassen. Zudem fand sich auch kein signifikanter Unterschied in der Zahl männlicher und weiblicher Lebendgeborener mit SUA (p=0,562).

Zu 3.3.2 Seite der singulären Nabelschnurarterie

Trotz lückenhafter Dokumentation der Seitenangabe der SUA – Angabe in nur 28,7% (n=335) des untersuchten Gesamtkollektivs – zeigte sich mit 64,2% eine signifikant häufigere rechtsseitige SUA, also ein Fehlen der linken Umbilikalarterie. Dies bestätigt die Ergebnisse zahlreicher früherer Studien [2, 33, 44, 45, 59, 85], ohne dass in diesen Studien auf eine möglicherweise resultierende Relevanz eingegangen wurde. Eine einzelne Studie aus dem Jahr 2013 zeigte eine vermehrte Rate an SGA-Entwicklungen bei Vorliegen einer rechtsseitigen SUA im Gegensatz zu Feten mit linksseitiger SUA [39]. In Bezug auf das Vorliegen einer fetalen Fehlbildung bei SUA-Feten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Häufung von Fehlbildungen bei Feten mit SUA einer bestimmten Seite. 52,1% d. F. (n=25) mit Fehlbildung bei rechtsseitiger SUA standen 47,9% d. F. (n=23) mit Fehlbildung und linksseitiger SUA gegenüber (p=0,059).

Demnach sollte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit aus der Seite einer SUA kein Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit zusätzlicher Fehlbildungen gezogen werden.

Zu 3.3.3 Plazentasitz und Reifungsgrad

Es zeigten sich weder bezüglich des Plazentasitzes noch hinsichtlich des plazentaren Reifegrades relevante Unterschiede zu Schwangerschaften mit drei Nabelschnurgefäßen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SUA und dem Sitz oder dem Reifegrad der Plazenta ist daher nicht abzuleiten. Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Fehlbildungen und der Plazentalokalisation. Aus den Untersuchungen von Rogozhin et al. aus dem Jahr 2007 und Mu et al. aus dem Jahr 2009, welche beide ein niedriges Plazentagewicht für ein niedrigeres Geburtsgewicht von SUA-Feten verantwortlich machten [50, 64] und dem signifikant niedrigeren Geburtsgewicht fehlgebildeter SUA-Feten im Untersuchungskollektiv, lässt sich auch für das vorliegende Untersuchungskollektiv vermuten, dass das Plazentagewicht fehlgebildeter SUA-Feten niedriger ausfallen müsste. Das Plazentagewicht wurde jedoch in keinem der untersuchten Fälle dokumentiert, weshalb sich diese Vermutung nicht mit entsprechenden Daten untermauern lässt. Der Faktor plazentarer Strukturauffälligkeiten im Zusammenhang mit dem Auftreten von fetalen Fehlbildungen konnte aufgrund der unzureichend dokumentierter Datenlage - 0,8% d. F. mit Plazentaauffälligkeiten ohne zusätzliche fetale Fehlbildung, 3,9% d. F. mit Plazentaauffälligkeiten und zusätzlichen fetalen Fehlbildungen - statistisch nicht ausgewertet werden. Weiterhin wurde nicht weiter auf die Art der jeweiligen fetalen Fehlbildungen oder die Art der plazentaren Strukturauffälligkeiten eingegangen.

Zu 3.3.4 Fruchtwassermenge

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer SUA und Abweichungen von einer normalen Fruchtwassermenge. Die Rate an Oligo- bzw. Polyhydramnion scheint am ehesten durch Faktoren wie z.B. einen mütterlichen (Gestations-)Diabetes oder fetale urogenitale oder gastrointestinale Fehlbildungen verursacht. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Murphy-Kaulbeck et al. aus dem Jahr 2010, wobei vermehrte Normabweichungen der Fruchtwassermenge im Sinne eines Polyhydramnions beschrieben wurden (Odds Ratio 2,8 bei einem Koinfidenzintervall von 1,42-5,49) [51].

Zu 3.3.5 Fehlbildungen einzelner Organsysteme

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SUA und fetalen organischen Fehlbildungen wurde in vielen Studien kontrovers diskutiert. Das Vorhandensein einer SUA zusammen mit weiteren sonographisch detektierten Fehlbildungen des Feten erhöht das Risiko für eine Aneuploidie [15, 25, 45]. Unklar jedoch ist weiterhin die Rolle einer SUA ohne weitere Fehlbildungen.

So halten mehrere Autoren einen Fehlbildungsausschluss für sinnvoll bzw. gerechtfertigt, wenn eine vermeintlich isolierte SUA (iSUA) detektiert wurde [3, 6, 11, 15, 16, 20, 22, 25, 28, 33, 45, 49, 51, 59, 62, 79, 80]. Dem gegenüber stehen einige Studien, die eindeutige Assoziationen zwischen dem Vorhandensein einer SUA und dem Vorliegen von Fehlbildungen sehen und folglich eine weiterführende Diagnostik sogar explizit empfehlen. Hierbei differieren einzelne Studien wiederum hinsichtlich der Assoziation von Fehlbildungen zu bestimmten Organsystemen. So zeigte sich bei Murphy-Kaulbeck et al. In einer Studie aus dem Jahr 2010 keine Organspezifität der Fehlbildungen [51]. Andere Studien beschreiben hingegen organspezifische Häufungen von Fehlbildungen, so z.B. das kardiovaskuläre System betreffend [5, 6, 15, 22, 23, 28, 55, 80]. Hervorzuheben ist dabei die Studie von Defigueiredo et al. aus dem Jahr 2010, die zu dem Ergebnis kam, dass SUA-Feten eine Inzidenz von Herzfehlern von ca. 4% hätten und damit in etwa gleich der Rate an Herzfehlern bei positiver Familienanamnese (3 bis 7% [1]) und sogar über der Rate an Herzfehlern bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes (2% [28]) lägen.

In Abhängigkeit von der mütterlichen Blutzuckereinstellung zur Konzeption und während der Schwangerschaft kann bei erhöhten HbA1c-Werten die Rate an Herzfehlern sogar auf über 8,5% steigen [1]. Sowohl eine positive Familienanamnese bezüglich Herzfehler als auch vorbestehender mütterlicher Diabetes sind als Indikation für eine fetale Echokardiographie etabliert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, da auch hier das kardiovaskuläre System am häufigsten von Fehlbildungen betroffen war. Mit 9,0% d. F. (n=105) von kardiovaskulären Fehlbildungen betroffenen Feten, bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv, zeigen die vorliegenden Ergebnisse einen ähnlichen hohen Wert wie die beiden zuvor genannten Einflussfaktoren.

Davey et al. konnten in ihrer Untersuchung im Jahr 2009 nur einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen einer SUA und dem absoluten Risiko für Herzfehlbildungen sehen [26]. Auch Prefumo et al. halten in ihrer Studie aus dem Jahr 2010 eine fetale Echokardio-

graphie bei SUA nicht für notwendig, solange im Routineultraschall ein unauffälliger Vierkammerblick sowie unauffällige Ausflusstrakte, im Sinne eines „erweiterten Basisscreenings“ des fetalen Herzens, zu sehen sind [57]. Da in unseren aktuellen Mutterschaftsrichtlinien lediglich eine Kontrolle des Vierkammerblicks des fetalen Herzens im Rahmen des erweiterten Basisscreenings gefordert ist, sind die Voraussetzungen im Rahmen der normalen Schwangerschaftsvorsorge hierfür nicht gegeben und damit bei Feststellung der SUA das feindiagnostische Screening bei einem qualifizierten Untersucher der Stufe DEUGM-II bzw. –III zu fordern.

Verschiedene Studien beschreiben eine Häufung von Fehlbildungen vor allem das urogenitale Organsystem betreffend [13, 16, 24, 45, 48, 49, 63, 68, 78]. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit, da urogenitale Fehlbildungen zwar die zweithäufigste Fehlbildungsart darstellen, insgesamt aber deutlich seltener als kardiovaskuläre Fehlbildungen vorkommen.

Bourke et al. schlussfolgerten 1993, dass auf Grund einer fünffach erhöhten Rate an Nierenfehlbildungen und sechs bis siebenfach häufigerem Auftreten von vesikourethralem Reflux postpartal eine routinemäßige Untersuchung der Nieren eines SUA-Neugeborenen erfolgen sollte [13]. Auch Srinivasan et al. kamen 2005 zu einer entsprechenden Empfehlung postpartale Untersuchungen des Neugeborenen auf Nierenfehlbildungen durchzuführen [68]. Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse von Doornebal et al. aus dem Jahr 2007 und von Deshpande et al. aus dem Jahr 2009 keine Häufung urogenitaler Fehlbildungen bei SUA-Feten, weshalb die jeweiligen Autoren eine postpartale Routineuntersuchung von SUA-Feten diesbezüglich als nicht notwendig erachten [29, 31]. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Auswertung lässt sich keine Empfehlung zur routinemäßigen Nachuntersuchung aller SUA-Feten auf urogenitale Auffälligkeiten ableiten, es empfiehlt sich aber.

Zu 3.3.6 Chromosomale Aberrationen

Die Assoziation chromosomaler Störungen bei SUA-Feten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Eine SUA gilt nicht als Softmarker für Trisomie 21 [4], der häufigsten chromosomalen Anomalie. Prucka et al. kamen in ihrer Studie aus dem Jahr 2004 zu dem Schluss, dass auch bei Fehlen weiterer sonomorphologischer Auffälligkeiten eine genetische Abklärung dennoch anzuraten sei [58]. In dieser Studie handelte es sich jedoch primär um die Un-

tersuchung von Plazenten auf das Vorhandensein einer SUA und anschließende retrospektive Analyse der detektierten Fälle. Auch Chow et al. hielten in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 1998 eine invasive Diagnostik selbst bei vermeintlich isolierter SUA für gerechtfertigt, wenn die Eltern eine entsprechende Risikoaufklärung erhalten, da 7% der präpartal als unauffällig beurteilten SUA-Feten postpartal Auffälligkeiten zeigten, die pränatal sonographisch nicht zu detektieren waren [23]. Grundlage hierfür war eine Fehlbildungsrate von 31% bei Feten mit SUA, wobei das relativ kleine Studienkollektiv von 167 Feten, davon 20 Gemini, eine deutliche Bias vermuten lässt. Zudem muss bedacht werden, dass die heutige Ultraschalltechnik der von 1998 deutlich überlegen ist und demnach davon auszugehen ist, dass heutzutage die weitaus meisten Fehlbildungen von spezialisierten Untersuchern mittels Ultraschall gesehen werden können. Während Weissman et al. (2001) und Arcos-Machancoses et al. (2015) eine genetische Abklärung im Falle einer SUA in Verbindung mit Wachstumsretardierung empfehlen [6, 79], wird diese ansonsten in der Regel bei isolierter SUA, d.h. ohne weitere Auffälligkeiten im Fehlbildungsausschluss, als nicht notwendig erachtet [25, 32, 33, 45, 49, 61]. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann alleine aufgrund einer SUA in Kombination mit einer fetalen Wachstumsrestriktion keine pauschale Empfehlung zur invasiven Diagnostik abgeleitet werden, da im untersuchten Kollektiv 9,3% d. F. unter der 5. Perzentile waren, jedoch insgesamt nur in 2,1% d. F. eine chromosomale Aberration vorlag. Budorick et al. bezifferten in einer Studie aus dem Jahr 2001 das Risiko für Aneuploidien bei SUA-Feten mit zusätzlich detektierten Fehlbildungen auf 50% [15]. Auch dies bestätigte sich in dieser Form nicht anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse. Jedoch wurden bei 15,0% d. F. (n=175) sonographisch detektable fetale Fehlbildungen festgestellt, in 1,7% d. F. (n=20) sowohl sonographisch detektable Fehlbildungen in Verbindung mit chromosomalen Aberrationen. Das entspricht einer Rate von 11,4% d. F. an Feten mit sonomorphologischen fetalen Auffälligkeiten, bei denen auch eine chromosomale Aberration festgestellt wurde. Dies sollte in der Beratung werdender Eltern von betroffenen Kindern berücksichtigt werden und rechtfertigt die aktuelle Tendenz der meisten Untersucher bei Erkennen einer singulären Nabelschnurarterie eine weiterführende Ultraschalldiagnostik mit fetaler Echokardiographie zum Ausschluss weiterer Auffälligkeiten oder Fehlbildungen anzuschließen [21], um so das Risiko einer invasiven genetischen Abklärung gegenüber der Wahrscheinlichkeit eine genetische Auffälligkeit zu detektieren besser abwägen zu können.

Zu 3.4.1 Geburtsmodus

Bisherige Studien kamen zu teils unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich einer möglichen Assoziation einer fetalen SUA und einer möglichen Auswirkung auf den Geburtsmodus, v.a. im Sinne höherer Raten sekundärer Sectiones aufgrund von fetalem Distress sub partu. So zeigte eine Arbeit von Martinez-Payo et al. aus dem Jahr 2005, dass eine primäre oder sekundäre Sectio caesarea als Geburtsmodus wahrscheinlicher sei und die perinatale Mortalität dreifach höher sei, verglichen mit Feten mit drei Nabelschnurgefäßen. Ursächlich sei eventuell eine geringere durchschnittliche Windungszahl und der geringere Gehalt an Wharton´scher Sulze, was die SUA-Nabelschnur anfälliger für Stressbedingungen wie Kompression unter Geburt mache [49]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine Studie von Ashwal et al. aus dem Jahr 2014. Auch hier wird eine höhere Anfälligkeit der Nabelschnur gegenüber Druck- und Schereinflüssen sub partu aufgrund einer geringeren Menge an Wharton´scher Sulze postuliert. Dies führe zu häufigeren Pathologien der fetalen Herzfrequenz im Sinne einer „non-reassuring fetal heart rate“ und damit vor allem vermehrt zu sekundären Sectiones. Weiterhin sei eine bis dreifach erhöhte Rate an SGA-Feten im SUA-Kollektiv per se ein Risikofaktor für eine höhere Rate an Sectiones [7]. Auch Naveiro-Fuentes et al. kamen 2016 in ihrer retrospektiven Untersuchung von 127 SUA-Feten zu dem Schluss, dass das Vorliegen einer SUA ein unabhängiger Risikofaktor für eine sekundäre Sectio aufgrund fetalem Distress darstelle [52]. Im Gegensatz dazu konnten Shen et al. in einer Untersuchung aus dem Jahr 2016 keinen Unterschied zwischen der Spontangeburtenrate und der Sectiorate von 313 SUA-Fällen verglichen mit einer Kontrollgruppe von 1252 Feten mit 3VC, jeweils Termingeburten, erkennen [67].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung decken sich diesbezüglich mit den zuerst genannten Untersuchungen. Geht man aktuell von einer Gesamtsectiorate von aktuell durchschnittlich knapp über 30% an deutschen Geburtskliniken aus (26,3% im Jahr 2004, 32,7% im Jahr 2015 [70] sowie 31,8% in Nordrhein-Westfalen, dem Bundesland in dem die Daten des Untersuchungskollektivs erhoben wurden, im Jahr 2013 [69], so ist die Rate an Sectiones mit 43,9% d. F. bei Lebendgeborenen (n=379), in denen ein Geburtsmodus angegeben wurde (n=864, entsprechend 76,7% des Gesamtkollektivs) deutlich über diesem Durchschnitt. Hierbei wurden die Häufigkeiten primärer Sectiones mit 36,7% d. F. (n=317) und sekundärer Sectiones mit 7,2% d. F. (n=62), bezogen auf die oben genannten 864 Fälle, genannt. Die jeweiligen Indikationen zur primären oder sekundären Sectio im untersuchten Kollektiv wur-

den nicht genannt, weshalb auch von SUA-unabhängigen Faktoren ausgegangen werden muss, welche zur Indikationsstellung führten. Deshalb ist trotz einer insgesamt erhöhten Sectiorate im Vergleich zum Durchschnitt nicht sicher abzuleiten, dass eine SUA alleine als Risikofaktor für eine primäre oder sekundäre Sectio gilt. Lediglich die Fälle von SUA-Feten mit zusätzlicher Fehlbildung zeigten eine im Gegensatz zu 3VC-Feten signifikant höhere Sectioraten, was jedoch eher Fehlbildungen wie beispielsweise Gastroschisis, Omphalocele oder Spina bifida geschuldet ist (primäre und sekundäre Sectiones bei Vorliegen fetaler Fehlbildungen: 61,1% d. F., n=77).

Zu 3.4.2 Schwangerschaftswoche der Entbindung Lebendgeborener

Battarbee et al. konnten in ihrer retrospektiven Untersuchung im Jahr 2015 an 219 SUA-Feten und einer Kontrollgruppe aus 219 3VC-Feten keine Erhöhung der Frühgeburtlichkeitsrate für SUA-Feten feststellen [9]. Dem gegenüber stehen Untersuchungen wonach SUA-Feten häufiger unreif geboren werden [18, 49], wobei diese Unreife jeweils nicht genauer differenziert wurde. Andere Studien zeigten eine erhöhte Rate an Frühgeburten allgemein vor der 37. SSW [6] bzw. vor der 34. SSW [5, 46] und vor der 32. SSW [20]. In einer Studie von Mailath-Pokorny et al. aus dem Jahr 2015 wurde eine SUA als unabhängiger Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit genannt [47].

Die Auswertungen des untersuchten Kollektivs zeigten eine Rate von 5,2% d. F. (n=58) vor der 34. SSW lebend geborener SUA-Feten. Mit einem Mittelwert von 38,29 SSW und einem Median von 39,0 SSW bei Geburt zeigte sich somit keine signifikant hohe Rate an frühgeborenen SUA-Feten in Bezug auf das Gesamtkollektiv. Es wurde nicht begründet, weshalb im vorliegenden Untersuchungskollektiv die vollendete 34. SSW als Grenzwert für Frühgeburtlichkeit herangezogen wurde. Auch wenn sich ab diesem Zeitpunkt das perinatale Managment durch Wegfallen einer Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt ändert, gelten per definitionem Kinder bis zur vollendeten 37. SSW als Frühgeborene. Ein Vergleich mit der Frühgeburtenrate des Normalkollektivs ist deshalb nicht suffizient möglich.

Betrachtet man jedoch den Zusammenhang zwischen dem zusätzlichen Vorliegen einer oder mehrerer Fehlbildungen und der Entbindungswoche der untersuchten SUA-Feten, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied: SUA-Feten mit einer oder mehreren Fehlbildungen wurden signifikant häufiger vor der 34. SSW geboren als nach der 34. SSW (13,8% d F., n=21 vs. 3,8% d. F., n=37). Es lag keine Information darüber vor, welchen Anteil geplante Frühgebur-

ten in diesem Subkollektiv ausmachen, z.B. aufgrund von progredienten Befundverschlechterungen von zunächst konservativ betreuten SUA-Feten mit Fehlbildung. Es bleibt zu vermuten, dass in Anbetracht der hohen Lebendgeburtenrate im Untersuchungskollektiv ein erheblicher Anteil der Feten mit zusätzlicher Fehlbildung im Rahmen von in der Frühgeburtlichkeit geplanten Entbindungen, sei es durch geplante Sectio oder vorzeitige Geburtseinleitung zur weiteren Versorgung, geboren wurde.

Zu 3.4.3 Geburtsgewicht und Gewichtsperzentile Lebendgeborener

Mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3118,89 Gramm und einem Medianwert von 3190 Gramm liegen die Werte des untersuchten Kollektivs unter den deutschen Durchschnittwerten der Jahrgänge 1995 bis 1997 von 3378 Gramm bzw. einem Medianwert von 3400 Gramm [14]. Dieser Unterschied relativiert sich deutlich, zieht man die „Simplified field tables“ der WHO zum Geburtsgewicht von männlichen und weiblichen Neugeborenen aus dem Jahr 2006 zum Vergleich heran. Hier zeigen sich Medianwerte von 3200 Gramm für weibliche und 3300 Gramm für männliche Neugeborenen [83, 84]. Es bleibt zu hinterfragen, ob sich das Untersuchungskollektiv mit den Werten eines breit gefächerten internationalen Kollektivs wie dem der WHO vergleichen lässt, bei dem mutmaßlich auch Daten von Ländern mit deutlich schlechterem Versorgungsdurchschnitt für Schwangere eingegangen sind. Geht man von den deutschen Durchschnittszahlen der oben genannten Jahrgänge aus, erscheint auch die Verteilung auf die geschlechtsspezifischen Gewichtsperzentilen passender, worauf im Folgenden eingegangen wird.

Die Verteilung auf die geschlechtsspezifisch berechneten Gewichtsperzentilen im Untersuchungskollektiv zeigt einen Mittelwert an der 38,44. Perzentile und ein Median an der 33. Perzentile im untersuchten Kollektiv, was auf ein geringeres durchschnittliches Geburtsgewicht bei Feten mit SUA schließen lässt. Der Anteil Lebendgeborener mit einem Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile ist mit 12,1% d. F. (n=124) hoch im untersuchten Kollektiv, verglichen mit den Angaben der oben genannten „Simplified field tables“ der WHO für männliche (2,5%) und weibliche (2,6%) Neugeborene [75, 83, 84]. Die Ergebnisse decken sich mit zahlreichen früheren Studien, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen SUA und niedrigerem Geburtsgewicht und einer höheren Rate an SGA/IUGR der betroffenen Feten zeigten [6, 16, 18, 20, 29, 37, 42, 44, 49, 51, 62, 77]. Untersuchungen von Rogozhin et al. aus dem Jahr 2007 und Mu et al. aus dem Jahr 2009 kommen zu dem Schluss, dass ein niedrigeres

Plazentagewicht bei SUA-Schwangerschaften für ein konsekutiv niedrigeres Geburtsgewicht verantwortlich ist [50, 64]. Jiang et al. konnten in einer Studie im Jahr 2013 nur bei Feten mit rechtsseitiger SUA ein relevant niedrigeres Geburtsgewicht im Vergleich zu Feten mit drei Nabelschnurgefäßen feststellen, nicht jedoch bei Feten mit linksseitiger SUA [39]. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse anderer Studien, die jeweils keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SUA und der Rate an SGA/IUGR feststellten [3, 5, 11, 19, 82]. Die Untersuchungen von Voskamp et al. aus dem Jahr 2013 zeigten zwar einen geringen Zusammenhang zwischen SUA und SGA/IUGR, dieser fiel jedoch nicht signifikant aus [79].

Zu 3.4.4 Fetales Outcome

Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich des fetalen Outcomes zeigte sich mit einem Gesamtanteil an lebendgeborenen Feten von 96,4% d. F. (n=1127) kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Feten (97,1 % vs. 96,5 %, p=0,562). Die Rate an Spätaborten zwischen 18+0 SSW bis 22+6 SSW lag bei 0,3 % d. F. (n=3), hierbei wies ein Fetus eine iSUA auf, die beiden anderen zeigten zusätzliche Fehlbildungen. Gleiches gilt für die Fälle mit IUFT nach der 23. SSW bzw. einem fetalen Gewicht über 500 g mit 1,0 % d. F. (n=12), IUFT nach der 28. SSW bzw. einem fetalen Gewicht über 1000 g mit 0,6 % (n=7), innerhalb der ersten Lebenswoche verstorbene Neugeborene mit 0,7 % d. F. (n=8) und nach der ersten Lebenswoche verstorbene Neugeborene mit 0,6 % d. F. (n=7). Erwartungsgemäß machten in sämtlichen Gruppen SUA-Feten mit zusätzlichen Fehlbildungen einen signifikant höheren Anteil aus. Ein Abbruch der Schwangerschaft erfolgte in 1,7% der gesamten Fälle (n=20). 0,2% der Schwangerschaftsabbrüche (n=2) erfolgte an Feten ohne dass weitere strukturelle fetale Fehlbildungen oder fetale chromosomale Aberrationen dokumentiert waren. Ebenso wurde hierbei nicht festgehalten, ob es sich etwa um Schwangerschaftsabbrüche aufgrund mütterlicher Gefährdung als Indikation handelte oder aus welchen sonstigen Gründen die Schwangerschaft beendet wurde.

5. Zusammenfassung

Die singuläre Nabelschnurarterie (SUA) ist eine der am häufigsten präpartal detektierten Auffälligkeiten des Feten und wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0,5-2 % aller Lebendgeborenen angegeben. Es gibt verschiedene theoretische Erklärungsmodelle zur Entstehung einer SUA. Bislang wurde über deren Auswirkung auf den betroffenen Feten und die weitere Schwangerschaft, die daraus resultierende Frage nach notwendigen Konsequenzen für die Schwangerschaftsvorsorge und Auswirkungen auf das Outcome noch diskutiert.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Daten von 1169 Feten mit der pränatal mittels Ultraschall gestellten Diagnose „Singuläre Umbilikalarterie“ (SUA). Es wurde auf mögliche Zusammenhänge des Auftretens einer SUA und fetalen chromosomalen und somatischen Fehlbildungen bzw. deren Häufigkeit hin untersucht sowie auf eventuelle Auswirkungen auf die fetale Entwicklung, das fetale Outcome und den Geburtsmodus.
Ziel der Arbeit sollte es sein eine Hilfestellung für die tägliche Routine in der Betreuung von SUA-Feten zu geben.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigten, dass nach Detektion einer SUA im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ein ausführliches Organscreening zum Ausschluss weiterer organischer Fehlbildung erfolgen sollte. Hierbei steht der Ausschluss v.a. von Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems mittels fetaler Echokardiographie im Vordergrund, sowie der von urogenitalen Fehlbildungen.
Bei zusätzlichen Fehlbildungen ist eine dem Schwangerschaftsalter angepasste invasive genetische Diagnostik anzuraten, da sich die Wahrscheinlichkeit einer chromosomalen Erkrankung deutlich erhöht. Bei Vorliegen einer SUA bei „Small for Gestational Age (SGA)“-Feten oder intrauteriner Wachstumsrestriktion, jedoch ohne zusätzliche organische Fehlbildungen, ist eine invasive Diagnostik lediglich fallabhängig zu diskutieren, wobei Faktoren wie das mütterliche Alter, die geburtshilfliche und familiäre Vorgeschichte des Paares oder spezifische Ängste und Wünsche des Paares mitberücksichtigt werden sollten. In diesen Fällen sollten jedoch regelmäßige Wachstums- und Dopplerkontrollen im weiteren Verlauf der Schwangerschaftsvorsorge erfolgen, um eine präpartale Gefährdung des Feten auszuschließen bzw. rechtzeitig zu erkennen.

Es bedarf weiterer, v.a. prospektiver Studien mit postnatalem Follow-up, um mögliche Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer singulären Nabelschnurarterie und dem Auftreten von fetalen organischen und chromosomalen Fehlbildungen besser verstehen zu können und diejenigen SUA-Feten besser erkennen zu können, welche hinsichtlich des Outcomes tatsächlich gefährdeter sind als andere.

6. Literaturverzeichnis

1 Abuhamad A, Chaoui R: A practical Guide to fetal echokardiography – normal and abnormal hearts, third edition. Wolter Kluwer, Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo; S. 4-8 (2016)

2 Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, Copel JA, Hobbins JC, Evans AT: Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? Am J Obstet Gynecol 173:728-732 (1995)

3 Agata W, Aleksander I, Malgorzata OA, Dorota KP, Wojciech C, Patrycja B, Marcin S, Adrian L, Krzysztof S: Single umbilical artery: what does it mean for the fetus? Ginekol Pol. 78: 869-872 (2007)

4 Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH: Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 41:247-261 (2013)

5 Araujo Júnior E, Palmas-Dias R, Martins WP, Reidy K, Da Silva Costa F: Congenital heart disease and adverse perinatal outcome in fetuses with confirmed isolated single functioning umbilical artery. J Obstet Gynecol 35: 85-87 (2015)

6 Arcos-Machancoses J, Marin-Reina P, Romaguera-Salort E, Garcia-Camunas Y, Pérez-Aytés, Vento M: Postnatal development of fetuses with single umbilical artery: differences between malformed and non-malformed infants. World J Pediatr 11: 61-66 (2015)

7 Ashwal E, Melamed N, Hiersch L, Edel S, Bardin R, Wiznitzer A, Yogev Y: The impact of isolated umbilical artery on labor and delivery outcome. Prenatal Diagnosis 34:581-585 (2014)

8 Baron J, Weintraub AY, Sciaky Y, Mastrolia SA, Speigel E, Hershkovitz R: Umbilical artery blood flows among pregnancies with single umbilical artery: a prospective case-control study. J Matern Fetal Neonatal Med. 28: 1803-1805 (2015)

9 Battarbee A, Palatnik A, Ernst L, Grobman WA: Association of isolated single umbilical artery with small for gestational age and preterm birth. Obstet Gynecol 126:760-764 (2015)

10 Bernischke K, Brown WH: A vascular anomaly oft the umbilical cord; the absence of one umbilical artery in the umbilical cord of normal and abnormal fetuses. Obstet Gynecol 6: 399-404 (1995)

11 Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S, Sonek J, Croom C, McKenna D, Ventolini G, Habli M, How H, Sibai B: Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. Am J Perinatol. 25: 239-242 (2008)

12 Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B, Bernson D, Copeland G, Bailey MA, Jamieson DJ, Kissin DM: Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michgan, 2000-2010. JAMA Pediatr 170: e154934 (2016)

13 Bourke WG, Clarke TA, Mathews TG, O´Halpin D, Donoghue VB: Isolated single umbilical artery – the case for routine renal screening. Arch Dis Child 68:600-601 (1993)

14 Brinks H: Zum somatischen Entwicklungsstand Neugeborener unter Berücksichtigung des Herkunftslandes ihrer Mütter. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland der Jahre 1995-1997. Med Dissertation Technische Universität München (2007)

15 Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL: The single umbilical artery in a high-risk patient population. J Ultrasound Med 20: 619-627 (2001)

16 Bugatto F, Quintero-Prado R, Melero-Jiménez V, Fajardo-Expósito MA, Hervías-Vivancos B, Bartha JL: Ultrasound predictors of birth weight in euploid fetuses with isolated single umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol 36: 724-727 (2010)

17 Bukulmez O: Does assisted reproductive technology cause birth defects? Curr O-pin Obstet Gynecol 21: 260-264 (2009)

18 Bushstein S, Levy A, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E: Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? Arch Gynecol Obstet283: 191-194 (2011)

19 Caldas LM, Liao A, Carvalho MH, Pulcineli Vieira Francisco R, Zugaib M: Should fetal growth be a matter of concern in isolated single umbilical artery? Rev Assoc Med Bras 60: 125-130 (2014)

20 Catanzarite VA, Hendrick SK, Maida C, Westbrook C, Cousin L, Schrimmer D: Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implications for patient counselling and obstetric management. Ultrasound Obstet Gynecol 5: 98-105 (1995)

21 Chaoui R, Heling K, Mielke G, Hofbeck M, Gembruch U: Qualitätsanforderungen der DEGUM zur Durchführung der fetalen Echokardiographie. Ultraschall in Med 29: 197-200 (2008)

22 Chen K, Akoma U, Anderson A, Mertz H, Quartermain MD: Prenatally diagnosed single umbilical artery: the role and reationship of additional risk factors in the fetus for congenital haert diesease. L Clin. Ultrasound 44: 113-117 (2015)

23 Chow JS, Benson CB, Doubilet PM: Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. J Ultrasound Med 17: 765-768 (1998)

24 Csécsei K, Kovács T, Hinchliffe SA, Papp Z: Incidence and assoziations of single umbilical artery in prenatally diagnosed malformed, midtrimester fetuses: a review of 62 cases. Am J Med Gent. 43: 524-530 (1992)

25 Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH: Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol 36: 291-295 (2010)

26 Davey BT, Seubert DE, Phoon CK: Indications for fetal echocardiography high referal, low yield? Obstet Gynecol Surv. 64: 405-415 (2009)

27 Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A:Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 366: 1803-1813 (2012)

28 Defigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH: Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echokardiography? Ultrasound Obstet Gynecol 36: 553-555 (2010)

29 Deshpande SA, Jog S, Watson H, Gornall A: Do babies with isolated single umbilical artery need routine postnatal renal ultrasonography? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 94: 265-267 (2009)

30 Deutsches IVF-Register, http://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dir-2014-d-1.pdf (03.01.2017)

31 Doornebal N, De Vries TW, Bos, AF, De Vries NK: Screening infants with an isolated single umbilical artery for renal anomalies: nonsense? Early Hum Dev 83: 567-570 (2009)

32 Falkert A, Huber G, Seelbach-Göbel B: Kindliches Outcome bei pränataler sonographischer Diagnose einer singulären Nabelschnurarterie – Bericht über 69 Fälle. Ultraschall in der Med 33-A734 (2012) (Kongressbeitrag)

33 Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U: Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 15: 114-117 (2000)

34 Gesundheitsberichterstattung des Bundes, http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=1&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.000=3721&D.003=43 (03.01.2017)

35 Granese R, Coco C, Jeanty P: The value of single umbilikal artery in the prediction of fetal Aneuploidy: Findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Quaterly 23: 117-121 (2007)

36 Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C: Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 19: 330-353 (2013)

37 Horton AL, Barroilhet L, Wolfe HM: Perinatal outcomes in isolated single umbilical artery. Am J Perinatol. 27: 321-324 (2010)

38 Jeantry P: Fetal and funicular vascular anomalies: Identification with prenatal ultrasound. Radiology 173: 367-370 (1989)

39 Jiang Y, Li XH, Yang TZ: The impact of different sides of the absent umbilical artery on fetal growth in an isolated single umbilical artery. Arch Gynecol Obstet 288: 531-536 (2013)

40 Johnson CW, Tennebaum SY: Urologic anomalies and 2VC: what are the implications? Curr Urol Rep. 4: 146-150 (2003)

41 Joó JG, Beke A, Berkes E, Papp Z, Rigó J Jr, Papp C: Fetal pathology in second-trimester micarriages. Fetal Diagn Ther 25: 186-191 (2009)

42 Klatt J, Kuhn A, Baumann M, Raio L:Single umbilical artery in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 39: 505-509 (2012)

43 Kondi-Pafiti A, Kleanthis KC, Mavrigiannaki P, Iavazzo C, Bakalianou K, Hassiakos D, Liapis A: Single umbilical artery: fetal and placental histopathological analysis of 24 cases. Clin Exp Obstet Gynecol. 38: 214-216 (2011)

44 Lamberty CO, Burlacchini de Carvalho MH, Miguelez J, Liao AW, Zugaib M: Ultrasound detection rate of single umbilical artery in the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn 31: 865-868 (2011)

45 Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, Santavy J: Single umbilikal arteriy and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. Prenat Diagn 27: 327-331 (2007)

46 Mailath-Pokorny M, Bettelheim D: Die klinische Bedeutung der sonographischen Diagnose einer isolierten singulären Nabelschnurarterie: Besteht ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome? Geburtshilfe Fraunheilkd 73 – P44 (2013) (Kongressbeitrag)

47 Mailath-Pokorny M, Worda K, Schmid M, Polterauer S, Bettelheim D: Isolated single umbilical artery: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 184: 80-83 (2015)

48 Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto D, ECEMC Working Group: Does single umbilical artery (SUA) predict any Type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. Am J Med Genet Part A 146A: 15-25 (2008)

49 Martinez-Payo C, Gaitero A, Tamarit I, Garcia-Espantaleon M, Goy EI: Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. Acta Obstet Gynecol Scand 84: 1068-1074 (2005)

50 MU SC, Lin CH, Chen YL, Sung TC, Bai CH, Jow GM: The perinatal outcomes of asymptomatic isolated single umbilical artery in full-term neonates. Pediatr Neonatol 50: 39 (2009)

51 Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van Den Hof M: Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 116: 843-850 (2010)

52 Naveiro-Fuentes, M, Carrillo-Badillo MP, Malde-Conde J, Gallo-Vallejo J, Puerts-Prieto A: Perinatal outcomes in singleton pregnancies with a single umbilical artery. J Matern Fetal Neonatal Med. 29: 1562-1565 (2016)

53 Nyboe Andersen A, Goosens V, Bhattacharya S, Ferrarretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduktion and Embryology (ESHRE): Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: rsult generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 24: 1267-1287 (2009)

54 Patel S, Suchet I: The role of color and power doppler ultrasound in the prenatal diagnosis of sirenomelia. Ultrasound Obstet Gynecol 24: 684-691 (2004)

55 Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J: Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. J Matern Fetal Neonatal Med 17: 123-128 (2005)

56 Pötzsch, Olga; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/BroschuereGeburtenDeutschland0120007129004.pdf?__blob=publicationFile (03.01.2017)

57 Prefumo F, Güven MA, Carvalho JS: Single umbilical artery and congenital heart disease in selected and unselected populations. Ultrasound Obstet Gynecol 35: 552-555 (2010)

58 Prucka S, Clemens M, Craven C, McPherson E: Single umbilical artey: what does it mean fort he fetus? A case-control analysis of pathologically ascertained cases. Genet Med. 6: 54-57 (2004)

59 Raio L, Saile G, Brühwiler H: Diskordante Nabelschnurarterien: Pränatale Diagnostik und Bedeutung. Ultraschall in Med 18: 229-232 (1997)

60 Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study: Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Hum Reprod. 24: 360-366 (2009)

61 Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH: Single umbilical artery at 11-14 weeks´gestation: relation to chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 22: 567-570 (2003)

62 Rinehart BK, Terone DA, Taylor CW, Isler CM, Larmon JE, Roberts WE: Single umbilical artery is associated with an increased incidence of structural and chromosomal anomalies and growth restriction. Am J Perinatol 17: 229-232 (2000)

63 Rittler M, Mazzitelli N, Fuksman R, De Rosa LG, Grandi C: Single umbilical artery and assoziated malformations in over 5500 autopsies: relevance for perinatal management. Pediatr Dev Pathol. 13: 465-470 (2010)

64 Rogozhin DV, Milovanov AP: Pathomorphological features of placentas with the single umbilical artery and a study of follow-ups of theses babies. Arkh Patol 69: 42-45 (2007)

65 Sadler TW: Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10. Korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag, S.114-116 (2003)

66 Salzillo PL, Salzillo ME, Mastrogiacomo A, Giordano V, Esposito N, Cobellis L: A fetal soft marker in obstetric ultrasonography: sigle umbilical artery. Minerva Ginecol 58: 75-79 (2006)

67 Shen Nan, Zhang W, Li G: Impact of isolated single umbilical artery on pregnancy outcome and delivery in full-term births. J Obstet Gynecol 42: 399-403 (2016)

68 Srinivasan R, Arora RS: Do well infants born with single umbilical artery need investigation? Arch Dis Child 90: 100-101 (2005)

69 Statistika, https://de.statista.com/statistik/daten/studie/36373/umfrage/entbindungen-durch-kaiserschnitt-in-deutschland-1995-bis-2007/ (04.03.2017)

70 Statistika, https://de.statista.com/statistik/daten/studie/71897/umfrage/entbindungen-und-entbindungen-per-kaiserschnitt-in-deutschland/ (06.03.2017)

71 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.DE/ZahlenFakten/

72 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutterAlterBundeslaender.html (06.03.2017)

73 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/LebendgeboreneDifferenz.html (12.03.2017)

74 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html (11.04.2017)

75 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2010/PD10_037_p002.html (11.04.2017)

76 Statistisches Bundesamt, https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html (11.03.2017)

77 Stout MJ, Odibo AO, Longman R, Shanks AL, Cahill AG: The incidence of isolited single umbilical artery in twins and adverse pregnancy outcomes. Prenat Diagn 33: 269-272 (2013)

78 Thummala MR, Raju TN, Langenberg P: Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. J Pediatr Surg. 33: 580-585 (1998)

79 Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJM, Bilardo CM, Mol BWJ, Pajkrt E: Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 42: 622-628 (2013)

80 Weissman A, Drugan A: Sonographic findings of the umbilical cord: implications for the risk of fetal chromosomal anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 17: 536-541 (2001)

81 Wiedersberg E, Wittstock G, Wiedersberg H: Pathology oft he umbilical cord in relation to gestational age: findings in 4,267 fetal and neonatal autopsies. Verh Dtsch Ges Pathol 85: 175-192 (2001)

82 Wiegand S, McKenna DS, Croom C, Ventolini G, Sonek JD, Neiger R: Serial sonographic growth assessment in pregnancies complicated by an isolated single umbilical artery. Am J Perinatol 25: 149-152 (2008)

83 WHO, http://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_girls_0_13_percentiles.pdf?ua=1 (06.03.2017)

84 WHO, http://www.who.int/childgrowth/standards/WFA_boys_0_13_percentiles.pdf?ua=1 (06.03.2017)

85 Wu YP, Tsai HF, Cheng YC, Kang L, Tsai PY, Yu CH, Chang CH, Chang FM: Prenatal sonographic diagnosis of single umbilical artery: Emphasis on the absent side and ist relation to associated anomalies. Taiwan J Obstet Gynecol. 53: 197-201 (2014)

Bildverzeichnis

Bild 1: http://www.pregnancy-bliss.co.uk/SUA_and_multiple_soft_markers.html (15.06.2017); Bild 1 wurde aus urheberrechtsgründen gelöscht, da die genannte Webadresse nicht mehr existiert

Bild 2a und 2b: Praxis Andreas Hiltmann, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Augsburgerstr. 6, 89231 Neu-Ulm; (anonymisierte Bilder eigener Untersuchungen)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes gelöscht

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes gelöscht