

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Screening auf SGA Feten mittels Ersttrimesterscreening:
Der Einfluss des Geburtsgewichts und des PAPP-A Wertes
der Vorschwangerschaft

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Alexandra Lara Krauskopf

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Alexandra Lara Krauskopf
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kozlowski
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Alexandra Lara Krauskopf, Alexander Johannes Knippel, Pablo Emilio Verde, Peter Kozlowski (2015): Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016;29(18):2962-2967, DOI:10.3109/14767058.2015.1109622

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Beitrag von biochemischen und anamnestischen Parametern für die Vorhersage eines small for gestational age (SGA) Feten im Rahmen des Ersttrimesterscreenings (ETS).

Es wurden insbesondere der prognostische Wert sowohl des Neugeborengewichts aus einer Vorschwangerschaft als auch des Wertes des pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) multiple of the median (MoM) des ETS einer Vorschwangerschaft untersucht.

Insgesamt wurden 45.029 Schwangerschaften, welche zwischen 2001 und 2011 betreut wurden, in diese Studie eingeschlossen. Unter den Neugeborenen waren 2.552 (5.7%) SGA Neugeborene.

Die durchgeführte logistische Regression ergab zwei Grenzwerte für das PAPP-A bei 0.15 und 0.33 MoM. In beiden Gruppen wurde eine relevant erhöhte Anzahl an Fällen von Frühgeburten und SGA Neugeborenen beobachtet.

Weist eine Patientin einen erniedrigten PAPP-A Wert im ETS auf, ist ihre Odds Ratio für die Entbindung eines SGA Neugeborenen 3.0 (95% KI: 1.8 – 5.0). Falls eine Patientin bereits in einer Vorschwangerschaft von einem SGA Neugeborenen entbunden wurde, ist ihre Odds Ratio für ein weiteres SGA Neugeborenes 4.8 (95% KI: 3.5 – 6.5). Patientinnen mit einer Kombination aus diesen beiden Risiken haben eine Odds Ratio von 14.1 (95% KI: 3.9 – 50.3). Die number needed to screen für die Entdeckung eines SGA Feten ist bei dieser Kombination zehn und die Entdeckungsrate dieser Markerkombination beträgt 37%.

Die in der Literatur bereits beschriebene zwischenschwangerschaftliche PAPP-A Korrelation wurde bestätigt (Pearson's Korrelationskoeffizient von 0.46 (95% KI: 0.42 – 0.49)).

Aktuell geben die neuen cell-free DNA Pränataltests keinen Hinweis auf Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie oder die Entbindung eines SGA Kindes. Das etablierte ETS bleibt weiterhin eine zu empfehlende Untersuchung der Frühschwangerschaftsbetreuung.

Summary

The presented thesis investigates the influence of biochemical and anamnestic parameters in order to predict small for gestational age (SGA) newborns using components of the first trimester screening (FTS).

The most important predictors that were found in this study are the newborn's birthweight from an earlier pregnancy as well as the current value of the biochemical marker pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) presented in multiple of the median (MoM), that was measured for the FTS.

Our clinic investigated 45.029 pregnancies between 2001 and 2011. Among those there were 2.552 (5.7%) SGA newborns.

The logistic regression analysis showed two PAPP-A cut-offs at 0.15 and 0.33 MoM. Among those two subgroups there were significantly more cases of premature birth and SGA children.

If a patient shows low PAPP-A levels in the FTS, her Odds Ratio for a SGA newborn is 3.0 (95% KI: 1.8 — 5.0). If a patient has already given birth to a SGA neonate previously, her Odds Ratio for another SGA newborn in the following pregnancy is 4.8 (95% KI: 3.5 – 6.5). Has a patient the combination of a previous SGA baby as well as low PAPP-A levels in the current FTS, her Odds Ratio for another SGA neonate is 14.1 (95% KI: 3.9 — 50.3).

To detect a SGA fetus during the pregnancy, the number needed to screen for a combination of the two risks mentioned above is ten. The detection rate for this combination is 37%.

Furthermore, this study shows an inter-pregnancy correlation of PAPP-A (Pearson's correlation coefficient of 0.46 (95% KI: 0.42 – 0.49)) which supports already published results by fellow researchers.

At the moment cell-free DNA tests do not detect pregnancy complications like preeclampsia or SGA fetuses. Therefore, the established FTS is still advisable for early pregnancy screening.

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgemeinschaften e.V.
β -hCG	humanes Choriongonadotropin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ETS	Ersttrimesterscreening
FTS	first trimester screening
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MoM	multiple of the median
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PIGF	placental growth factor
sFlt-1	soluble fms-like tyrosine kinase 1
SGA	small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Ziele der Arbeit	1
1.2 Definition von SGA	3
1.3 Geburtsgewicht	3
1.4 Differenzierung von SGA und IUGR	4
1.5 Morbidität und Mortalität bei SGA Neugeborenen	5
1.6 Risikofaktoren	6
1.7 SGA-Screening in der Schwangerschaft	7
1.8 Biochemische Parameter des ETS	8
1.9 Vorgehen bei Verdacht auf einen SGA Feten	9
1.9.1 Sonografische Untersuchung	10
1.9.2 Infektionen	11
1.9.3 Medikamentöse Prophylaxe bei Frühgeburten	11
1.9.4 Einfluss von Noxen und Medikamenten auf die Schwangerschaft	11
2 publizierte Originalarbeit.....	13
Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2016;29(18):2962-2967 DOI:10.3109/14767058.2015.1109622	
3 Diskussion	14
3.1 Studienkollektiv	14
3.2 Differenzierung der fetalen Wachstumsrestriktion	14
3.3 Zwischenschwangerschaftliche PAPP-A Korrelation	15
3.4 PAPP-A als prädiktiver Marker	15
3.5 Stärken dieser Arbeit	16
3.6 Schwächen dieser Arbeit	17
3.7 Management von Risikopatientinnen	18
3.8 Cell-free DNA Screening	20
4 Abbildungsverzeichnis.....	23
5 Tabellenverzeichnis.....	24
6 Literaturverzeichnis.....	25
7 Danksagung	31

1 Einleitung

1.1 Ziele der Arbeit

Die überwiegende Anzahl der Neugeborenen kommt gesund zur Welt.¹ Dennoch sind werdende Eltern während der Schwangerschaft häufig um die Gesundheit und die regelrechte intrauterine Entwicklung ihres ungeborenen Kindes besorgt. Die aktuellen medizinischen Entwicklungen ermöglichen mittlerweile sogar die Sequenzierung des fetalen Genoms.² Somit können Fragen der werdenden Eltern immer konkreter beantwortet werden.

Große Beachtung findet in diesem Zusammenhang die Frage nach Risiken für Fehlbildungen und chromosomale Anomalien des Kindes. Trisomien sind, mit Ausnahme der seltenen familiären Formen, ein Zufallsereignis dessen Häufigkeit mit dem mütterlichen Alter korreliert, jedoch nicht allein dadurch verursacht wird.³

Darüber hinaus können auch während der Schwangerschaft fetomaternale Erkrankungen auftreten, die sowohl die Mutter als auch das ungeborene Kind betreffen. Als mögliche Komplikation ist insbesondere die Präeklampsie zu nennen.⁴

Heute wird die medizinische Versorgung bei Schwangerschaftskomplikationen dadurch unterstützt, dass potenzielle Gefahren bereits frühzeitig während der Schwangerschaft durch Screeningprogramme erkannt werden können.

Nicolaidis entwickelte in seiner Publikation „Turning the pyramid of prenatal care“ aus dem Jahr 2011 einen Paradigmenwechsel der Schwangerschaftsbetreuung, der im Folgenden in Abbildung 1 dargestellt ist.⁵

Patientinnen sollen, statt einer intensiver werdenden sonografischen Diagnostik und Betreuung im zweiten und dritten Trimenon, bereits in der Frühschwangerschaft sowohl für die Wahrscheinlichkeiten für fetale Pathologien als auch für fetomaternale Komplikationen gescreent werden.⁵ Dadurch können präventive Maßnahmen frühzeitig initiiert werden.

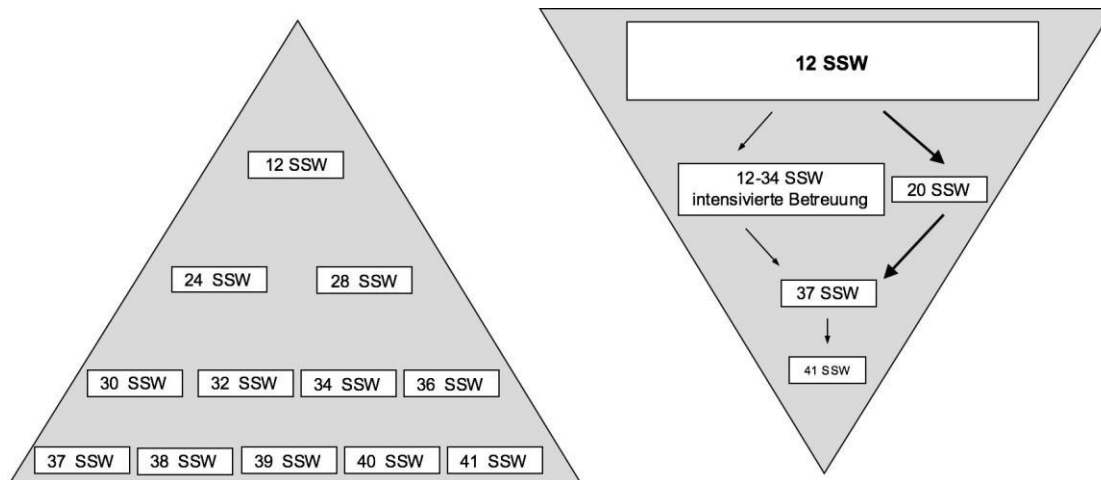


Abbildung 1:

Abbildung gemäß "Turning the pyramid of prenatal care", Nicolaides, 2011.⁵

Zu den etablierten Untersuchungsverfahren gehört das Ersttrimesterscreening (ETS), welches der schwangeren Patientin zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ Schwangerschaftswochen (SSW) angeboten werden kann.⁶ Es berechnet die Wahrscheinlichkeiten für fetale genetische Anomalien sowie fetomaternale Erkrankungen. Darüber hinaus wird der Fetus sonografisch auf mögliche Fehlbildungen untersucht. Grundlage der Wahrscheinlichkeitsberechnungen sind anamnestische, sonografische und biochemische Parameter. Einer dieser biochemischen Parameter ist das pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A).⁶

Das Ziel der vorliegenden Arbeit liegt in der Untersuchung der Frage, ob und wenn ja welche weiteren biochemischen und anamnestischen Variablen einen Beitrag zur pränatalen Entdeckung von SGA Feten leisten können.

Es ist bereits bekannt, dass eine zwischenschwangerschaftliche Korrelation der biochemischen Parameter des ETS bei Patientinnen, die mehrfach schwanger waren, existiert.⁷⁻¹⁰ Diese Korrelation wurde auch für dieses Studienkollektiv quantifiziert.

Für statistische Berechnungen der Publikationsarbeit wurde mit Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Pablo Verde aus dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität Düsseldorf zusammengearbeitet.

Die Ethikkommission der Universität Düsseldorf hat der Durchführung der Studie mit der Studiennummer 4953 zugestimmt.

1.2 Definition von SGA

Etwa 5-8% aller Neugeborenen sind small for gestational age (SGA).^{4,11} Dies bedeutet, dass das Geburtsgewicht des Kindes unterhalb des zu erwartenden Gewichts bezogen auf die jeweilige SSW liegt.

Allerdings wird der Begriff "SGA" in der Fachliteratur nicht einheitlich verwendet. Er beschreibt in den meisten Fällen ein fetales Geburtsgewicht kleiner der fünften beziehungsweise kleiner der zehnten Perzentile und ist somit ein rein statistischer Wert. Demzufolge erlaubt der Begriff allein keine Differenzierung zwischen konstitutionell leichten Feten und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion.¹²

1.3 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht eines Neugeborenen steht im Zusammenhang mit verschiedensten Faktoren wie beispielsweise dem mütterlichen Habitus, ihrer Ethnizität, Kontakt zu Noxen und gegebenenfalls dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen.¹³

Die folgende Tabelle 1 zeigt die 50. Perzentile des durchschnittlichen Geburtsgewichts bezogen auf die jeweilige SSW der Studienpopulation.

SSW	Gewicht in g	SSW	Gewicht in g
25	756	34	2385
26	826	35	2613
27	967	36	2827
28	1154	37	3085
29	1425	38	3289
30	1617	39	3448
31	1736	40	3588
32	1972	41	3697
33	2150	42	3787

Tabelle 1:

Darstellung der SSW und der jeweiligen 50. Perzentile des Geburtsgewichts in Gramm (g).

1.4 Differenzierung von SGA und IUGR

Die Gruppe der SGA Neugeborenen stellt ein heterogenes Kollektiv dar. Es werden Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR), Feten mit Erkrankungen, die zu einem geringen Geburtsgewicht führen sowie konstitutionell leichte Feten unter diesem Oberbegriff zusammengefasst.^{12,14} Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) definiert SGA und IUGR wie folgt:¹²

SGA:

„fetales Schätzwert oder Geburtsgewicht kleiner der zehnten Perzentile“¹²

IUGR:

„fetales Geburtsgewicht kleiner der zehnten Perzentile und oder nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf und pathologische Dopplersonografie der Arteria umbilicalis oder pathologische Dopplersonografie der Arteriae uterinae oder Oligohydramnion“¹²

Diese Heterogenität bringt folgendes Problem mit sich:

Zum einen sind unter allen Neugeborenen, die aufgrund ihres geringen Geburtsgewichtes als SGA klassifiziert wurden, nicht alle tatsächlich intrauterin wachstumsrestringiert. Zu einem großen Teil ist das verminderte Gewicht konstitutionell bedingt und zu einem kleinen Teil aufgrund von fetalen Erkrankungen oder mütterlichen Risikofaktoren gering.^{12,15}

Zum anderen fallen einige Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht trotz des Vorliegens einer intrauterinen Wachstumsrestriktion nicht als SGA per definitionem auf, da das Geburtsgewicht über der jeweiligen Grenzwertgewichtspersentile liegt.^{12,15}

Dabei ist zu beachten, dass die jeweils verwendeten Perzentilen bevölkerungsabhängig sind und somit Neugeborene bei Benutzung von nicht ihrer Ethnizität entsprechenden Wachstumstabellen gegebenenfalls falsch bewertet werden.¹⁵

Neugeborene, die wegen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, einer fetalen Erkrankung oder konstitutionell bedingt ein niedriges Geburtsgewicht aufweisen, werden im Verlauf dieser Arbeit als SGA zusammengefasst. Sie definieren sich über ein Geburtsgewicht kleiner der fünften Perzentile.

1.5 Morbidität und Mortalität bei SGA Neugeborenen

SGA Neugeborene weisen im Vergleich zu normalgewichtigen Neugeborenen sowohl erhöhte perinatale Morbiditäts- als auch Mortalitätsraten auf.^{4,11,16} Laut Lindqvist et. al haben SGA Neugeborene ein vierfach erhöhtes Risiko für Komplikationen.¹⁷ McIntire et al. konnten in ihrer Studie eine Verzehnfachung der neonatalen Todesrate von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner gleich der dritten Perzentile (0.3%) im Vergleich zu reifen Neugeborenen (0.03%) nachweisen.¹⁸

Eltern von SGA Kindern werden somit häufiger mit Früh- und Totgeburten sowie intrapartalem und postnatalem Kindstod konfrontiert.^{17,19}

Außerdem werden SGA Neugeborene im Vergleich zu normalgewichtigen Neugeborenen häufiger per Kaiserschnitt entbunden.^{17,20}

In Studien wird darüber hinaus beschrieben, dass solche Kinder häufiger unter bronchopulmonalen Dysplasien, nekrotisierenden Enterokolitiden, einer Hypoglykämie, Hypoxie oder Hyperbilirubinämie, Krampfanfällen, einer Sepsis, einem Atemnotsyndrom, Hirnblutungen, periventrikulären Leukomalazien, fokal-intestinalen Perforationen und infantilen Zerebralpareesen leiden.^{12,17,18,21–23}

Ferner hat sich bei SGA Neugeborenen in ihrer weiteren kindlichen Entwicklung gezeigt, dass ihre neuropsychologischen Fähigkeiten im Vergleich zu Kindern mit normalem Geburtsgewicht häufiger schlechter ausgebildet sind.²⁴

SGA Kinder leiden in ihrem weiteren Leben häufiger unter kardiovaskulären Krankheiten wie beispielsweise Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie sowie koronarer Herzkrankheit.¹⁶ Die Ursache könnte laut Barker et al. darin liegen,

dass SGA Kinder in utero auf eine verminderte Nährstoffzufuhr sowie eine Hypoxie, welche durch eine mangelhafte plazentare Versorgung verursacht wird, mit einem dauerhaften Umbau ihres kardiovaskulären Systems sowie des endokrinen Pankreas, der Leber und der Blutgefäße reagieren.¹⁶ Dies wird als „fetale Programmierung“ bezeichnet und führt im späteren Leben zu den oben genannten Erkrankungen.^{16,25}

Crispi et al. beschreiben diese Kausalkette ebenfalls.²⁵ Durch den fortbestehenden Nährstoffmangel in utero entsteht eine Druck- und Volumenüberlastung des fetalen Herzens, welche im Normalfall mit einer Hypertrophie der myokardialen Fasern kompensiert werden kann. Durch den Nährstoffmangel ist die Anpassungsreaktion jedoch bei SGA Feten nicht möglich. Die kindlichen Ventrikel dilatieren. Es ist eine erhöhte Herzfrequenz erforderlich, um das notwendige Schlagvolumen generieren zu können. Dieser Zustand führt im späteren Leben zu einer Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen.²⁵

1.6 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren, welche zu einer Geburt eines SGA Neugeborenen führen können, lassen sich den einzelnen Untergruppen der SGA Neugeborenen zuordnen.

Als Risikofaktor für ein geringes Geburtsgewicht gelten fetale Krankheiten. Hierunter fallen beispielsweise chromosomale Anomalien, syndromale Erkrankungen und Virusinfektionen.¹²

In den Fällen, in denen eine fetomaternalen Komplikation die Ursache für die Entwicklung eines SGA Feten ist, sind die wichtigsten maternalen Risikofaktoren eine vorbestehende oder sich entwickelnde arterielle Hypertonie, eine Präeklampsie oder eine Plazentainsuffizienz.^{12,21,26–28}

Zu den Risikofaktoren, die zu fetomaternalen Komplikationen und demzufolge zur Geburt eines SGA Kindes führen können, zählen: Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus, eine assistierte Reproduktionstherapie, Nulliparität, ein hohes

Alter, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie ein erhöhter Body-Mass-Index der Mutter.^{12,29–33} Ferner wurde beobachtet, dass Frauen, die chronisch niereninsuffizient sind, an einem Antiphospholipid-Syndrom, Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses oder einer Malariainfektion erkrankt sind, ebenfalls ein erhöhtes Risiko aufweisen.^{12,34–38} Außerdem weisen Patientinnen, welche bereits von einem SGA Neugeborenen entbunden wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Kind mit geringem Geburtsgewicht auf.^{12,39}

1.7 SGA-Screening in der Schwangerschaft

Die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung bei 10 SSW im Rahmen eines Ersttrimesterscreenings ermöglicht die Bestätigung einer Schwangerschaft sowie eine genaue Bestimmung des Schwangerschaftsalters. Teil der ETS-Risikoberechnung sind verschiedene Parameter, die Hinweise auf fetale Trisomien, Wachstumsrestriktionen sowie fetomaternalen Komplikationen geben können.

Bereits seit den 1990er Jahren versucht man mittels biochemischer, anamnestischer und sonografischer Parameter, Trisomie 21 Feten während der Schwangerschaft zu entdecken.⁴⁰ Zunächst wurden Marker wie unkonjugiertes Östriol, Inhibin A, humanes Choriongonadotropin (β -hCG) sowie alpha-Fetoprotein in einen Screeningtest im frühen zweiten Trimenon eingeschlossen. Bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5% konnte diese Kombination circa 65% der Trisomie 21 Schwangerschaften detektieren.⁴⁰ Diese Entdeckungsrate wurde durch die folgenden Parameter deutlich gesteigert: PAPP-A, β -hCG, mütterliches Alter sowie die sonografisch gemessene fetale Scheitel-Steiß-Länge und Nackentransparenz im Zeitraum zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ Wochen.⁴⁰

Das aktuell etablierte ETS basiert auf diesen Parametern. Es untersucht den Fetus auf Fehlbildungen mittels detaillierter sonografischer Organdiagnostik. Außerdem bestimmt es das Risiko für sowohl chromosomale Anomalien, die

mittels Sonografie, anamnestischen Angaben und biochemischen Parametern diagnostiziert werden als auch fetomaternalen Erkrankungen, wie eine IUGR oder Präeklampsie, welche sich mittels anamnestischer Angaben, Blutdruckmessung, Doppler-Sonografie und biochemischen Parametern screenen lassen. Das ETS und die damit einhergehende Beratung geht somit über die reine Trisomie 21 Diagnostik hinaus und ist für viele Schwangere die Basis für die Entscheidung, ob weiterführende Untersuchungen während der Schwangerschaft gemacht werden sollen.⁴¹

Mit der Zeit zur Erweiterung des Screenings hinzugefügte Parameter sind die fetale Nasenbeinlänge, der mütterliche mittlere arterielle Blutdruck, der Arteria uterina Pulsalitätsindex sowie biochemische Marker wie placental growth factor (PIGF) und soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1).^{4,42,43}

Die Arbeitsgruppe um Carmichael et al. zeigte, dass die Entdeckungsrate des nicht-invasiven ETS für eine Trisomie 21 bei 98%, mit einer Falsch-Positiv-Rate von 1.2%, liegt.⁴²

1.8 Biochemische Parameter des ETS

Die biochemischen Parameter β -hCG und PAPP-A werden von der Plazenta produziert und sind dementsprechend schwangerschaftsspezifisch.¹⁰

In einigen Studien wurde jedoch beobachtet, dass manche Patientinnen, welche mehrfach schwanger waren und in ihren Schwangerschaften jeweils ein ETS haben durchführen lassen, eine Korrelation der erwähnten biochemischen Parameter aufweisen.

Spencer et al. haben 2001 dargestellt, dass Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 Neugeborenes in ihrer vorherigen Schwangerschaft hatten, ein bis zu zweifach höheres Risiko in ihrer Folgeschwangerschaft aufwiesen.⁷

Die Arbeitsgruppe um Wald et al. hat beschrieben, dass die Beachtung der biochemischen Parameter des Screeningtests aus der Vorschwangerschaft zu

einer Reduktion der Falsch-Positiv Rate und einer Verbesserung der Testgüte führen kann.⁹

Diese Aussage unterstützend haben Wright et al. gezeigt, dass das Screening durch Berücksichtigung der Messwerte der biochemischen Parameter aus der vorherigen Schwangerschaft verbessert werden kann. Waren die vorschwangerschaftlichen Messwerte unauffällig, konnte die Entdeckungsrate von Trisomie 21 Neugeborenen von 66.7% auf 81.2% gesteigert werden. Lag ein auffälliges ETS in der vorherigen Schwangerschaft vor, konnte die Falsch-Positiv Rate des ETS der Folgeschwangerschaft von 35.5% auf 17.1% gesenkt werden.¹⁰

Darüber hinaus existieren Korrelationen zwischen der Serumkonzentration der biochemischen Parameter und weiteren mütterlichen Faktoren wie beispielsweise ihrem Körpergewicht und ethnischen Ursprung, der Anzahl vorheriger Schwangerschaften, die Art der Konzeption und einem möglichen Nikotinabusus.^{10,44}

1.9 Vorgehen bei Verdacht auf einen SGA Feten

Wenn SGA Feten bereits während der Schwangerschaft entdeckt werden, haben sie im Vergleich zu unentdeckten SGA Neugeborenen eine vierfach geringere Wahrscheinlichkeit für ein ungünstiges Outcome.¹⁷

Stellt man bei einer Schwangeren den Verdacht auf einen SGA Feten, sollte die Patientin in regelmäßigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen einbestellt werden, um weitere Komplikationen frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einzuleiten.^{12,17}

Es ist außerdem empfehlenswert, eine zeitgerechte Entbindung in einem perinatologischen Zentrum mit neonatologischer Intensivstation zu planen. Eine Entbindung per Kaiserschnitt ist nicht zwangsläufig indiziert.¹²

1.9.1 Sonografische Untersuchung

Bei einer Untersuchung im Hinblick auf eine mögliche Wachstumsrestriktion sollte insbesondere die sonografische Messung der kindlichen Körpermaße und die Kontrolle eines regelrechten Blutflusses in den fetalen Gefäßen mittels Doppler-Ultraschall im Vordergrund stehen.¹²

In Deutschland ist dafür die Fetometrie als fester Bestandteil der Schwangerschaftsbetreuung an drei Zeitpunkten vorgesehen und dient vor allem der Gestationsalterbestimmung, Überprüfung der somatischen Entwicklung, Suche nach fetalen Auffälligkeiten und gegebenenfalls frühzeitiger Feststellung einer Mehrlingsschwangerschaft.^{45,46}

Die erste Messung findet zwischen der 8. und 11. SSW statt. Zu diesem Zeitpunkt wird die Schwangerschaft bestätigt und das genaue Schwangerschaftsalter sonografisch bestimmt. Es dient als Referenzwert für die späteren Untersuchungen. Die zweite Messung findet zwischen der 18. und 21. SSW statt, bei welcher zum Beispiel eine Plazentainsuffizienz oder eine schwerwiegende Wachstumsrestriktion festgestellt werden können. Die dritte Messung findet zwischen der 28. und 31. SSW statt. Mildere Verläufe einer Wachstumsrestriktion können zu diesem Zeitpunkt detektiert werden.^{45,46}

Bei der Fetometrie werden die fetale Femurlänge, der biparietale und abdominelle Durchmesser sowie die Fruchtwassermenge bestimmt. Auf Basis dieser Parameter wird das fetale Gewicht geschätzt.^{12,47} Neben dem Schätzwert gibt der abdominelle Umfang des Kindes einen starken Hinweis auf ein inadäquates Wachstum.¹²

Fällt ein Oligohydramnion auf, kann dies ein Hinweis auf eine Limitation des kindlichen Wachstums sein. Eine geringe Fruchtwassermenge korreliert aber nicht zwangsläufig mit einer Wachstumsrestriktion.⁴⁸

Sollte die Fetometrie den Verdacht auf eine Wachstumseinschränkung ergeben, ist, je nach Schweregrad, eine sonografische Kontrolluntersuchung in einem Abstand von circa zwei Wochen empfehlenswert.¹²

Darüber hinaus ist bei Verdacht auf eine Wachstumsrestriktion die Untersuchung der Arteria umbilicalis, der Arteriae uterinae sowie

gegebenenfalls des Ductus venosus und der Arteriae cerebri mediae mittels Doppler-Sonografie indiziert.⁴⁵ Durch die Doppler-Sonografie kann zwischen einem konstitutionell leichten Fetus und einem Fetus mit Wachstumsrestriktion unterschieden werden.¹² Sollte der Blutfluss in den Gefäßen auffällig verändert sein, ist dies als Hinweis auf eine Plazentainsuffizienz zu werten und die Patientin in regelmäßigen Abständen für Kontrolluntersuchungen wiedereinzubestellen.¹²

Weitere mögliche Ursachen für ein geringes fetales Gewicht, wie beispielsweise chromosomale Anomalien, sollten per diagnostischer Punktion und Chromosomenanalyse ausgeschlossen werden.¹²

Ferner ist im späteren Schwangerschaftsverlauf eine regelmäßige kardiotokegrafische Abklärung empfehlenswert.¹²

1.9.2 Infektionen

Mikrobielle oder virale Erreger, wie zum Beispiel die Toxoplasmose oder das Zytomegalie-Virus, können als Ursache für eine Wachstumsverzögerung in Betracht kommen. Gegebenenfalls sollte der Schwangeren eine Abklärung mit entsprechendem Therapieversuch angeboten werden.^{12,49}

1.9.3 Medikamentöse Prophylaxe bei Frühgeburten

Sollte mit einer Frühgeburt gerechnet werden, kann eine medikamentöse Prophylaxe empfehlenswert sein. Falls die Entbindung vor der 32. SSW geplant sein sollte, ist Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion indiziert.^{12,50} Sollte im Zeitraum zwischen der 24. und 34. SSW mit einer kurzfristig bevorstehenden Geburt gerechnet werden, gilt die Gabe von Kortikosteroiden als prognoseverbessernd für das Frühgeborene.^{12,50}

1.9.4 Einfluss von Noxen und Medikamenten auf die Schwangerschaft

Zu den präventiven Faktoren einer fetalen Wachstumsrestriktion zählt eindeutig die Nikotinkarenz der Schwangeren.^{12,51}

Im Gegensatz dazu zeigen eine Diätumstellung, wie zum Beispiel die Einnahme von Elektrolytsupplementen oder das Einhalten von Bettruhe, keinen Benefit.^{12,52,53}

Es gilt als sicher, dass bei entsprechend disponierten Schwangeren die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) mit Einnahmebeginn in der Frühschwangerschaft zu einer Inzidenzsenkung von Präeklampsie und abnormaler Plazentation führt.^{54,55} Roberge et al. postulieren außerdem eine Inzidenzsenkung für fetale Wachstumsrestriktionen durch eine ASS Einnahme vor der 16. SSW.⁵⁶ Falls die Schwangere bereits von einem wachstumsrestringierten Neugeborenen in einer Vorschwangerschaft entbunden wurde, wird diskutiert, ihr ebenfalls die tägliche Einnahme von ASS zu empfehlen. Dies soll das Wiederholungsrisiko senken.^{12,54}

Bei Patientinnen mit einer Präeklampsie- oder Thrombophilie-Anamnese ist die prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins effektiv.¹²

Grundsätzlich kommt der ärztlichen Aufklärung und Beratung der schwangeren Patientin große Bedeutung zu. Hierfür ist neben dem behandelnden Gynäkologen ein interdisziplinäres Team bestehend aus Pränatalmedizinerinnen und Humangenetikern sowie gegebenenfalls Neonatologen, Pädiatern und Seelsorgern notwendig.¹²

2 publizierte Originalarbeit⁵⁷

Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P.

Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2962-2967

DOI:10.3109/14767058.2015.1109622

THE JOURNAL OF
**MATERNAL-FETAL
& NEONATAL
MEDICINE**

<http://informahealthcare.com/jmf>
ISSN: 1476-7058 (print), 1476-4954 (electronic)

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–6
© 2015 Taylor & Francis. DOI: 10.3109/14767058.2015.1109622



ORIGINAL ARTICLE

Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM

Alexandra Lara Krauskopf¹, Alexander Johannes Knippel¹, Pablo Emilio Verde², and Peter Kozlowski¹

¹*Praenatal-Medizin Und Genetik Düsseldorf, Düsseldorf, NRW, Germany and* ²*Coordination Center for Clinical Trials, University of Düsseldorf, Düsseldorf, NRW, Germany*

Abstract

Objective: Investigating the proportions of anamnestic and biochemical variables of the previous and current pregnancies for the prediction of small for gestational age (SGA) neonates in the current pregnancy.

Methods: In this observational retrospective study, 45 029 pregnancies were examined, including 3862 patients with more than one pregnancy. Odds ratios for SGA using anamnestic parameters and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) values from all pregnancies were estimated by using a logistic regression model.

Results: There were 2552 (5.7%) SGA neonates. Two threshold PAPP-A values were identified at 0.15 MoM and 0.33 MoM with probabilities for SGA of 23% and 17%, respectively. A previous SGA < 10th centile and a current PAPP-A MoM value < 5th centile result in odds ratios of 4.8 (95% CI: 3.5–6.5) and 3.0 (95% CI: 1.8–5.0), respectively. The parameters' combined odds ratio is 14.1 (95% CI: 3.9–50.3) with a number needed to screen of ten for one SGA neonate at a detection rate of 37%.

Conclusion: Information on previous pregnancies affected by SGA and a current pregnancy's low PAPP-A value are reliable predictors for a SGA delivery. First-trimester biochemical analysis should be maintained to detect women at risk for delivering a SGA neonate.

Keywords

Maternity care, obstetrics, prenatal diagnosis

History

Received 15 September 2015

Revised 14 October 2015

Accepted 14 October 2015

Published online 8 December 2015

Introduction

First-trimester screening, performed between 11(+0) and 13(+6) weeks of gestation, is an internationally established examination to predict a patient's risk for aneuploidy and recently adverse pregnancy outcome like small for gestational age (SGA) [1]. The screening consists of a specific risk algorithm, which is composed by maternal characteristics as well as biochemical variables including pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) [2].

A correlation of PAPP-A and adverse pregnancy outcome has already been described in literature [3,4]. D'Antonio et al. [5] showed that among 35 publications, which were published between 2000 and 2013 including a total of 306 523 participants based on 34 study groups, 30 reported a significant correlation between decreased PAPP-A and a delivery of a SGA neonate.

Children born small are prone to perinatal problems like respiratory distress, cerebral palsy or stillbirth and are at a higher risk of developing metabolic, cardiovascular and neurological diseases later on in adulthood [6–8].

Algorithms to predict risks for SGA neonates have been established, reaching detection rates of 55.5% for preterm SGA with a false-positive rate of 10.9% [1].

Furthermore, in-between pregnancy correlation of PAPP-A has been reported [9–12].

This study's objective was to quantify this correlation as well as to investigate the proportions of previous and current pregnancies' anamnestic and biochemical variables for the prediction of SGA newborns.

Methods

This observational retrospective study is based on all singleton pregnancies' blood samples, either sent to our laboratory for first-trimester screening for aneuploidies or examined in our prenatal center in a one-stop clinic for first-trimester assessment of risk between 11(+0) and 13(+6) weeks of gestation.

Calculation of gestational age was based on the last menstrual period, in uncertain cases it has been examined by ultrasound crown-rump length [13] at the time of examination and, if necessary, corrected for *in vitro* fertilization [14].

All examiners who carried out the ultrasound scans were special physicians for gynecology and obstetrics and biochemical parameters were measured using the Kryptor System (Brahms, Germany) in every case. All results were

Address for correspondence: Alexandra Lara Krauskopf, Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf, Graf-Adolf-Straße 35, 40210 Düsseldorf, NRW, Germany. Tel: +0049 211 384570. E-mail: alexandrakrauskopf@hotmail.de

transformed into Multiple of the Median (MoM) for specific age of gestation.

Between 2001 and 2012, a total of 76550 patients were screened during their first trimester of pregnancy. Information on pregnancy outcome was obtained from Labor ward reports or specific outcome questionnaires. The questionnaires included specific questions regarding the newborn's weight, date of birth and diseases as well as an open question concerning pregnancy complications. We obtained participants' written informed consent and the ethics committee of the University of Düsseldorf accepted the study.

A total of 31 521 patients were excluded from the study, including 1742 (5.5%) direct referrals for invasive diagnostics, 29687 (94.2%) cases of missing outcome, 48 (0.2%) cases of no fetal heart activity during examination and 44 (0.1%) cases of other missing data, leaving 45 029 cases for investigation.

All numerical and unbalanced structural anomalies as well as mosaics were defined as chromosomal anomalies. Data regarding pregnancy complications were derived from our own anamnestic data and the outcome questionnaires. We defined diabetes mellitus as gestational diabetes or diabetes type I or II according to the German Diabetes Association, regardless of the time of diagnosis [15]. If the outcome questionnaires reported hypertension, proteinuria or pre-eclampsia detailed data were requested from the general practitioners. Pre-eclampsia was defined according to the International Society for the Study of Hypertension during Pregnancy [16].

SGA was defined as a birth weight below the 5th centile for gestation at delivery. Birth weight centiles were derived from our own population. Therefore, we calculated centiles as previously described by Mikolajczyk et al. [17] Women with risk factors for growth restriction or macrosomia as well as all fetal losses were excluded from growth centile calculation.

In the group of patients with more than one pregnancy in our institution, we defined "first pregnancy" as the first examined pregnancy in our center, regardless of patient's actual parity.

Statistical methods

To analyze the in-between pregnancy dependency of PAPP-A MoM the Pearson's correlation coefficient and its 95% confidence interval was calculated using a Bootstrap method with 1000 Bootstrap samples. In addition to analyzing statistically interesting subgroups between SGA below 5th quantile (yes/no) and PAPP-A MoM, a recursive partitioning and classification decision tree algorithm was used. This technique combines an algorithm for recursive partitioning together with a well-defined theory of permutation tests. The partitioning nodes are displayed by an optimal cutoff point for continuous covariables and with a classification split for categorical covariables. Each node-split is assessed with a p value calculated by a permutation test.

To investigate the relationship between SGA below 10th quantile (yes/no) and previous pregnancy's SGA and PAPP-A MoM measurements a logistic regression was applied. We fitted two models: (i) a logistic regression with all variables and (ii) a second model after applying a step-wise variable

selection procedure based on the Bayesian Information Criteria (BIC). We analyzed the stability of the variables selected by BIC by using 1000 bootstrap samples. The full process of variable selection was replicated in each bootstrap sample. We counted how many times each variable in the model was selected over the 1000 bootstrap replications. We kept in the model only variables which have been selected >50% of the time. The statistical analysis was performed with the R statistical software, version 3.2.2.

Results

Among the screened 45 029 pregnancies the mean value of maternal age at examination was 33.7 years and 99.5% of the participants were Caucasian. Additional information on maternal characteristics is presented in Table 1. The mean value of birth weight was 3392 g and mean gestational age at delivery was 39.3 weeks. Preterm delivery before 37(+0) weeks occurred in 3302 (7.3%) pregnancies, 709 (1.6%) of the included pregnancies resulted in fetal demise and 339 (0.8%) of the fetuses had aneuploidies. A total of 2552 (5.7%) of the study's fetuses were SGA. Further information on pregnancy outcome is outlined in Table 1.

Figure 1 displays the results of the classification tree analysis that reveals two threshold values of PAPP-A for the probability of a SGA neonate at 0.15 MoM and 0.33 MoM with probabilities of 23% and 17%, respectively. The actual number of SGA fetuses was 16 (23.2%) in the subgroup of PAPP-A ≤ 0.15 MoM and 160 (16.5%) in the subgroup PAPP-A > 0.15 and ≤ 0.33 MoM with $p < 0.001$ and $p < 0.011$. Preterm delivery, pre-eclampsia, fetal demise and fetal aneuploidies also correlated with low PAPP-A MoM values. A synopsis of outcomes categorized according to those thresholds is presented in Table 1.

In our database, there were 3643 patients with two pregnancies and 219 patients with three pregnancies that underwent first-trimester screening, each resulting in a living neonate. Pearson's correlation coefficient between the first and second pregnancies' PAPP-A MoM value was 0.46 (95% CI: 0.42–0.49).

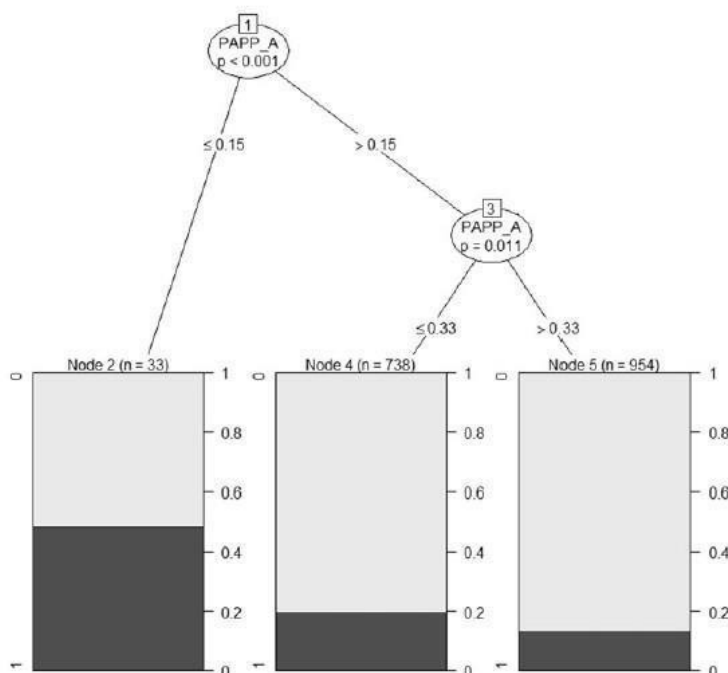
Table 2 shows the results of the regression analysis: the first model refers to the model which includes all variables. In this model, the anamnestic information on SGA neonates in the previous pregnancy as well as current low PAPP-A MoM values are the strongest predictors for SGA delivery in the current pregnancy. The second model presented in Table 2 refers to the model after variable selection using the BIC criteria. This model only included the variables: previous pregnancy's SGA < 10th centile and a current pregnancy's PAPP-A MoM value < 5th centile with odds ratios of 4.8 (CI: 3.5–6.5) and 3.0 (95% CI: 1.8–5.0), respectively. Figure 2 compares the resulting coefficients and their 95% confidence interval for the two models.

In addition, we performed a bootstrap sensitivity analysis for the variables selected in the second model. After making 1000 bootstrap samples, we obtain that the variable previous pregnancy's SGA has a 97% probability to be included in the model while the variable PAPP-A MoM has a probability of 58% to be included in the model.

Table 1. Synopsis of the outcomes in total numbers and percentage (%), as well as PAPP-A thresholds ($n = 45\,029$).

PAPP-A MoM subgroups				
Characteristics	value/number in total	PAPP-A MoM ≤ 0.15	PAPP-A MoM $> 0.15 \leq 0.33$	PAPP-A MoM > 0.33
Ethnicity				
Caucasian	44 785 (99.46%)			
Asian	196 (0.44%)			
Oriental	19 (0.04%)			
Black	18 (0.04%)			
Mixed	11 (0.02%)			
Mean maternal age at examination in years				
	33.7			
Mean maternal weight in kilograms				
	67.9			
Number of patients				
	45 029	69	970	43 990
Smoking during pregnancy	1589 (3.53%)	4 (5.80%)	88 (9.07%)	1 497 (3.40%)
Diabetes mellitus	319 (0.71%)	1 (1.45%)	7 (0.72%)	311 (0.71%)
Assisted reproduction	576 (1.28%)	1 (1.45%)	15 (1.55%)	560 (1.27%)
Mean birth weight in grams	3392.2	3408.0	3434.4	3391.2
Mean gestational age in weeks	39.3	36.8	38.7	39.3
Fetal demise	709 (1.57%)	34 (49.28%)	111 (11.44%)	564 (1.28%)
Aneuploidies	339 (0.75%)	24 (34.78%)	79 (8.14%)	236 (0.54%)
SGA	2552 (5.67%)	16 (23.19%)	160 (16.49%)	2376 (5.40%)
Preterm delivery $< 37 + 0$ weeks	3302 (7.33%)	13 (18.84%)	132 (13.61%)	3157 (7.18%)
preeclampsia	248 (0.55%)	0 (0%)	12 (1.24%)	236 (0.54%)

Figure 1. Classification tree for the group of mothers with one pregnancy. The variable outcome is SGA lower of 5% quantile (yes/no), the explanatory variable is the current value of PAPP-A MoM.



The correlation between the bootstrap coefficients of these two variables resulted in 0.041 (95% CI: -0.02 – 0.103). These results indicate that these predictor variables are statistically independent and that SGA is a stronger predictive variable. The combined Odds Ratio of these parameters is 14.1 (95% CI: 3.9–50.3).

The numbers needed to screen (NNS) for identification of a SGA neonate using only the current PAPP-A

MoM ≤ 0.15 , < 0.33 , < 5 th and < 10 th centile are 3, 7, 10 and 14 with corresponding detection rates (DR) of 0.6, 6.9, 12.5 and 21.1%, respectively. In the group of patients with more than one pregnancy using only the anamnestic information on a previous delivery of a SGA neonate, the NNS was eight at a DR of 28% and the combination of PAPP-A MoM < 5 th centile or a previous delivery of a SGA neonate lead to a NNS of 10 at a DR of 37%.

Table 2. Logistic regression models.

Coefficients	First model				Second model				Odds ratio (CI)	
	Estimate	Standard error	z-value	p value	Estimate	Standard error	z-value	p value		
SGA < 10th centile in first pregnancy	1.226	0.221	5.536	3.1 e ⁻⁰⁸	3.4	1.560	0.157	9.951	<2 e ⁻¹⁶	4.8 (3.5-6.5)
SGA < 5th centile in first pregnancy	0.635	0.265	2.397	0.0165	1.9					(1.1-3.2)
PAPP-A MoM < 10th centile in first pregnancy	-0.021	0.282	-0.073	0.942	1.0					(0.6-1.7)
PAPP-A MoM < 5th centile in first pregnancy	-0.672	0.484	-1.389	0.165	0.5					(0.2-1.4)
PAPP-A MoM < 10th centile in second pregnancy	0.427	0.286	1.493	0.136	1.5					(0.9-2.7)
PAPP-A MoM < 5th centile in second pregnancy	0.752	0.371	2.028	0.043	2.1	1.083	0.266	4.064	4.83 e ⁻⁰⁵	3.0 (1.8-5.0)

First model's BIC = 1528.4; second model's BIC = 1506.4.

Discussion

Our study supports the hypothesis of an in-between pregnancy correlation of PAPP-A. This study's Pearson's correlation coefficient of 0.46 is in accordance with previously published data, which vary from 0.33 [11] to 0.48 [10].

The PAPP-A MoM threshold values of 0.15 MoM and 0.33 MoM detected 16 (23.2%) and 160 (16.5%) of the SGA fetuses in those subgroups. The constellation of a previous delivery of a SGA newborn and a current low PAPP-A value results in an odds ratio of 14.1 (95% CI: 3.9-50.3) for a SGA neonate in the current pregnancy. This highlights the importance of PAPP-A in the current pregnancy as a screening marker for the prediction of placenta associated complications.

Placental insufficiency is often the reason for a neonate born SGA [18]. Low PAPP-A levels mirror this insufficiency: the marker is known to be an insulin-like growth factor-binding protein 4 (IGFBP-4) protease, produced by the syncytiotrophoblast [19]. Hence low PAPP-A levels are linked to higher IGFBP-4 levels and therefore reduced free insulin-like growth factors (IGF). As IGF are important regulators for fetal development and growth by managing the uptake of molecules like amino acids and glucose in *in-vitro* trophoblast, as well as controlling the trophoblast invasion into the decidua, the association between low PAPP-A levels and a high incidence of SGA neonates is plausible [20].

Papastefanou et al. [21] reported that a PAPP-A MoM increase of 0.1 reduces the SGA risk by 4.3% and Pilalis et al. [22] state that in the prediction of SGA neonates PAPP-A is equally important as Doppler examinations. If the underlying pathomechanism of delivering a SGA neonate could be impaired perfusion of the placenta and insufficient angiogenesis of maternal spiral arteries, being the cause for a resulting impaired placentation [23] has to be investigated in future studies.

The reported incidence of diabetes mellitus and pre-eclampsia was very low with 0.7 and 0.6%, respectively. We link this to the unspecific outcome questionnaire design concerning maternal and pregnancy complications.

Among all screened pregnancies there were 2552 (5.7%) SGA newborns which concurs with the reported numbers in

literature that vary from 5.1 [1] to 8.5% [24]. The group of SGA newborns consists of intrauterine growth restricted as well as constitutionally small fetuses, which can be differentiated by third trimester ultrasound. As a prenatal institution we routinely do not have perinatal ultrasound results as these are performed in the various maternity clinics of the region. The obtained perinatal ultrasound data from the clinics could not be included in our investigation due to their heterogeneity. Furthermore, the impact of a potential maternal obesity on the development of a SGA newborn was not examined because information on maternal height and therefore maternal body-mass-index was not available. A study investigating these issues is in progress among the subgroup of patients with complete pregnancy information.

We had to exclude 29687 patients from this study due to missing outcome data. However, the median PAPP-A MoM of these patients did not differ substantially from the mean value of the study collective (1.091 versus 1.031).

As a study's strength, we derived our own population based growth centiles to identify SGA fetuses because they are more precise than standard growth centiles [25]. Since we also excluded all referrals for invasive diagnostics, we minimized the influence of conditions that would usually lead to classify our population as a high risk collective for pre- and perinatal problems. The majority of the included 45 029 investigations represents routine care patients' blood samples submitted by general medical practitioners.

Currently, maternal cell-free plasma DNA screening for trisomy 21 neonates is of growing importance [26] However, it is difficult to predict the risk for SGA neonates using the new method: maternal and fetal cell-free DNA plasma concentration is not altered significantly in pregnancies with adverse outcome [27].

Previous publications demonstrated that eliminating first-trimester screening could lead to missing the identification of women at risk for SGA, leading to an insufficient maternity care [3,28]. Therefore, we advise to continue offering first-trimester screening, including biochemical markers, in routine maternity care.

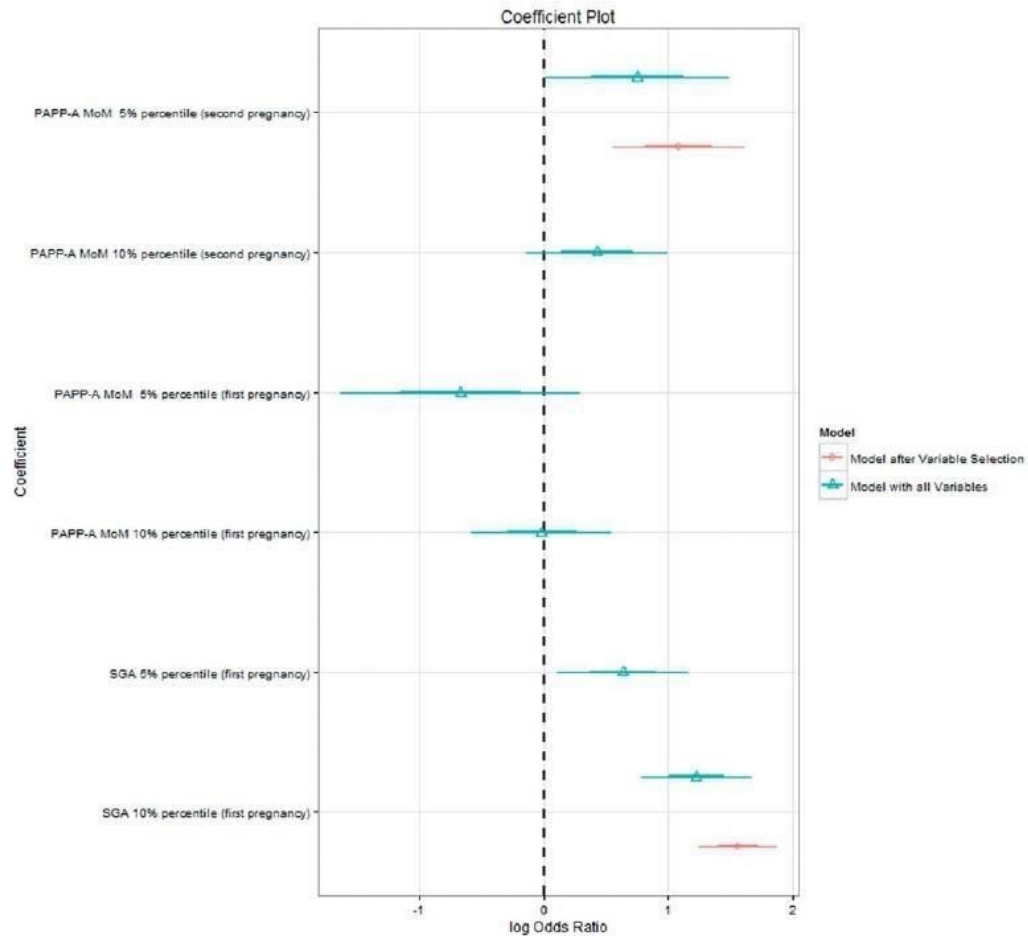


Figure 2. Results of the logistic regression analysis. Two models are displayed: the model which included all variables and the model after variable selection using BIC. Results are presented at the logarithmic scale with the log odds ratios and 95% CI.

Lindqvist et al. [29] reported that prenatally recognized SGA neonates have a fourfold lower risk for adverse outcome than those unrecognized. Early identification can lead to prescription of preventional medication like low-dose aspirine [30] and affected patients can be examined more frequently to guarantee the best possible maternity care.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

References

1. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:16-27.
2. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7-15.
3. Dukhovny S, Zera C, Little SE, et al. Eliminating first trimester markers: will replacing PAPP-A and β -hCG miss women at risk for small for gestational age? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1761-4.
4. Abdel Moety GA, Almohamady M, Sherif NA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3109/14767058.2014.1002763.
5. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn* 2013; 33:839-47.
6. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
7. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
8. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, et al. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG* 2008;115:1250-5.

9. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, et al. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn* 2006;26:539–44.
10. Wright D, Syngelaki A, Birdir C, et al. First-trimester screening for trisomy 21 with adjustment for biochemical results of previous pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:194–202.
11. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome: implications for screening in subsequent pregnancies. *Prenat Diagn* 2001;21:445–7.
12. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome and the implications for screening in subsequent pregnancies: an issue revisited. *Prenat Diagn* 2002;22:874–6.
13. Robinson HP, Sweet EM, Adam AH. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:525–8.
14. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, et al. Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in *in-vitro* fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:504–11.
15. Kemer W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122:384–6.
16. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:IX–XIV.
17. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011;377:1855–61.
18. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253–61.
19. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3149–53.
20. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446–51.
21. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, et al. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:104–11.
22. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135–40.
23. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2015;37:81–92.
24. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:34–40.
25. Clausson B, Gardosi J, Francis A, et al. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *Bjog* 2001;108:830–4.
26. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, et al. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:371–6.
27. Poon LC, Musci T, Song K, et al. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:215–23.
28. Oepkes D, Yaron Y, Kozlowski P, et al. Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT): what pregnant women may want to know. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:1–5.
29. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64.
30. Bujold E, Morency AM, Roberge S, et al. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:818–26.

3 Diskussion

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt waren unter den 45.029 Schwangerschaften, die in dieser Studie untersucht wurden, 2.552 (5.7%) SGA Neugeborene.⁵⁷ Sie wurden durch ein Geburtsgewicht kleiner der fünften Perzentile definiert. Diese Perzentile wurde anstatt der zehnten Perzentile gewählt, da davon auszugehen ist, dass das Kollektiv kleiner der zehnten Perzentile einen höheren Anteil an konstitutionell leichten Neugeborenen enthält.¹²

Die in dieser Arbeit ermittelte Prävalenz bestätigt früher publizierte Ergebnisse. In der Studie von Poon et al. aus dem Jahr 2013 waren unter den untersuchten Schwangerschaften 3.168 (5.1%) SGA Neugeborene.⁴ Crovetto et al. identifizierten in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2014 insgesamt 421 (8.5%) SGA Neugeborene.¹¹

3.2 Differenzierung der fetalen Wachstumsrestriktion

Es sind zwei Arten von Wachstumsretardierungen zu unterscheiden: 20-30% der Feten sind symmetrisch und 70-80% asymmetrisch wachstumsretardiert.⁵⁸ Die symmetrische Form tritt auf, wenn das fetale Wachstum bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte, beispielsweise durch die Entwicklung einer Plazentainsuffizienz und der damit verbundenen unzureichenden Nährstoffzufuhr des Fetus limitiert wird. Die Zunahme sowohl des kraniellen als auch des abdominellen Umfangs sind gleichmäßig vermindert. Die Ursache ist die durch den Sauerstoff- und Nährstoffmangel bedingte limitierte Proliferation der fetalen Zellen. Symmetrisch wachstumsrestringierte Feten haben ein höheres Risiko für Aborte, Frühgeburten, perinatale Morbidität sowie Fehlbildungen als Feten mit asymmetrischer Wachstumsrestriktion.^{58,59}

Setzt die Versorgungseinschränkung erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte ein, bildet sich die asymmetrische Wachstumsrestriktion aus. Dabei ist der Kopfumfang des Kindes zu Ungunsten des Bauchumfangs verschoben und der Fetus konzentriert seinen Kreislauf hauptsächlich auf kardiales und zerebrales Gewebe, Drüsen und die Milz.^{58,59}

3.3 Zwischenschwangerschaftliche PAPP-A Korrelation

Diese Arbeit konnte eine Korrelation der PAPP-A Werte der Ersttrimesterscreenings aus einer vorherigen Schwangerschaft und der Folgeschwangerschaft mit einem Pearsons Korrelationskoeffizienten von 0.46 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.42 – 0.49) bestätigen.⁵⁷ Das Ergebnis entspricht den in der Literatur bereits beschriebenen Erkenntnissen.

Die Arbeitsgruppe um Spencer et al. hat im Jahr 2001 eine zwischenschwangerschaftliche PAPP-A Korrelation ($r = 0.327$) dargestellt.⁷ In einer darauffolgenden Studie konnten sie diese Korrelation erneut bestätigen ($r = 0.4371$).⁸

Wald et al. postulierten ebenfalls eine zwischenschwangerschaftliche Korrelation des biochemischen Markers ($r = 0.42$),⁹ welche im Jahr 2011 von Wright et al. erneut festgestellt wurde ($r = 0.4796$).¹⁰

3.4 PAPP-A als prädiktiver Marker

Diese Arbeit zeigt, dass die Information eines PAPP-A Wertes aus der Vorschwangerschaft sich nicht als alleiniger Entdeckungsparameter für ein SGA Neugeborenes in einer folgenden Schwangerschaft eignet. Die Odds Ratio für ein SGA Kind bei einem vorschwangerschaftlichen PAPP-A Wert kleiner der zehnten Perzentile beträgt 1.0 (95% KI: 0.6 – 1.7).⁵⁷

Hat eine schwangere Patientin jedoch im aktuellen ETS ein PAPP-A kleiner der fünften Perzentile, ist ihre Odds Ratio für die Entbindung eines SGA Neugeborenen 3.0 (95% KI: 1.8 – 5.0).⁵⁷

Patientinnen, die in einer möglichen Vorschwangerschaft bereits von einem SGA Neugeborenen entbunden wurden, haben eine Odds Ratio von 4.8 (95% KI: 3.5 – 6.5) für die erneute Geburt eines SGA Kindes in einer folgenden Schwangerschaft.⁵⁷ Die Kombination aus einem SGA Neugeborenen in einer Vorschwangerschaft und einem PAPP-A Wert kleiner der fünften Perzentile im aktuellen ETS führt zu einer Odds Ratio von 14.1 (95% KI: 3.9 – 50.3) für ein SGA Kind.⁵⁷

Wertet man das Vorliegen eines SGA Kindes in der Vorschwangerschaft in Kombination mit einem PAPP-A Wert kleiner der fünften Perzentile in der aktuellen Schwangerschaft als positives Testergebnis, wird eine Testgüte von 37% für die Entdeckung eines SGA Feten erreicht. Die number needed to screen für diese Kombination ist zehn.⁵⁷

Dementsprechend stellt die anamnestische Information über ein SGA Neugeborenes in einer Vorschwangerschaft den aussagekräftigsten der in dieser Arbeit untersuchten Screeningparameter für ein SGA Kind dar.

Ein erniedrigter PAPP-A Wert im Serum einer Schwangeren kann einen Hinweis auf einen SGA Fetus geben. Daher ist die Erhebung des biochemischen Parameters im ETS von großer Bedeutung für die Intensivierung der Betreuung. Durch die fröhschwangerschaftliche Risikoberechnung des ETS ist es den behandelnden Ärzten möglich, bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft präventive Maßnahmen zu ergreifen.

3.5 Stärken dieser Arbeit

Die Geburtsgewichtszperzentilen wurden mittels des von Mikolajczyk et al. entworfenen Modells aus der eigenen Studienpopulation berechnet, um SGA Feten so präzise wie möglich identifizieren zu können.^{57,60,61}

Die fünfte Perzentile wurde anstatt der zehnten Perzentile gewählt, da davon auszugehen ist, dass das Kollektiv der zehnten Perzentile einen höheren Anteil an konstitutionell leichten Neugeborenen enthält.¹²

Ferner wurden in dieser Arbeit alle primären Überweisungen zum ETS und diagnostischen Punktionen von niedergelassenen Kollegen an Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf ausgeschlossen.⁵⁷ Dementsprechend wurde der Einfluss der Vorselektion des Patientinnenkollektivs weitmöglichst minimiert.

Auch der Studieneinschluss der zu analysierenden Patientinnendaten wurde sehr genau geprüft. Insgesamt wurden 31.521 Fälle nicht in die vorliegende Studie eingeschlossen. Gründe waren fehlende Zustimmung der Patientin zur Studienteilnahme, fehlende Informationen zum Outcome der Schwangerschaft, fehlende fetale Herzaktivität während der Untersuchung sowie alle Überweisungen durch niedergelassene Kollegen zum ETS und diagnostischen Punktionen.⁵⁷

3.6 Schwächen dieser Arbeit

Bei Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf wurde ein dreistufiges Verfahren zur Erhebung des Schwangerschaftsoutcomes verwendet, welches mittels Abbildung 2 dargestellt und im Folgenden erklärt wird:

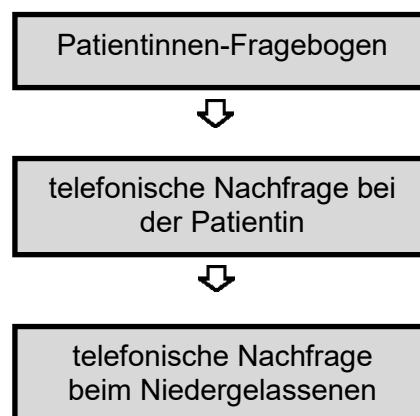


Abbildung 2:

Darstellung des Procederes der Schwangerschaftsoutcome-Erhebung bei Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf

Zunächst wurden den Patientinnen postalisch Fragebögen rund um den Verlauf und das Outcome ihrer Schwangerschaft mit Bitte um Rücksendung zugeschickt. Falls keine Antwort der Patientin einging, bemühten sich geschulte Callcenter-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeiter die jeweilige Patientin telefonisch zu kontaktieren. Scheiterte auch diese Kontaktaufnahme, wurde der niedergelassene behandelnde Kollege bezüglich der jeweiligen Patientin um Auskunft gebeten. In 348 Fällen verweigerten die Patientinnen die Auskunft aus Datenschutzgründen.

Insgesamt fehlten in 29.687 Fällen die Angaben zum Schwangerschaftsoutcome. Bei 46.863 Fällen lagen die Informationen zum Ausgang der Schwangerschaft vor, von denen 45.029 Fälle in die Studie eingeschlossen wurden.⁵⁷

Kozlowski et al. weisen darauf hin, dass sich in den am schwersten zu ermittelnden Fällen des Schwangerschaftsoutcomes ein höherer Prozentsatz an Schwangerschaftskomplikationen verbirgt.⁶²

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich ausschließlich mit Datensätzen des ETS der Frühschwangerschaft. Eine differenzierte Diagnostik bei Feten mit Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion mittels Doppler-Sonografie im späteren Schwangerschaftsverlauf wurde möglicherweise durchgeführt, war aber nicht Gegenstand dieser Arbeit. Dementsprechend war eine Unterteilung des SGA Kollektivs in Neugeborene, die tatsächlich eine intrauterine Wachstumslimitation erlitten und in Neugeborene, die konstitutionell leicht waren, nicht möglich.

3.7 Management von Risikopatientinnen

Bei denjenigen Schwangeren, die bereits zwischen 11⁺⁰ und 13⁺⁶ SSW ein Risiko für Wachstumsverzögerungen aufzeigen, empfiehlt sich für den klinischen Alltag eine engmaschige Wiedereinbestellung zur sonografischen und im späteren Schwangerschaftsverlauf dopplersonografischen sowie

kardiotokografischen Kontrolluntersuchung.¹² Der maternale Blutdruck sowie potentielle Risikofaktoren für eine Wachstumsrestriktion wie Infektionen, Alkohol- oder Drogenkonsum sowie eine Mangelernährung sollten kontrolliert beziehungsweise ausgeschlossen werden.¹²

Liegt eine Zytomegalie-Virusinfektion oder eine Toxoplasmose vor, muss der Schwangeren die jeweilige adäquate Therapie angeboten werden.^{12,49}

Stellt man bei einer Patientin in der zweiten Schwangerschaftshälfte den Verdacht auf eine Präeklampsie, sollte der Quotient aus sFlt-1 und PIGF im Serum bestimmt werden.⁶³ Wenn dieser Quotient erhöht ist, hat die Patientin ein deutliches Risiko für ein wachstumsrestringiertes Kind und eine bald symptomatisch werdende Präeklampsie.⁶³

Darüber hinaus verfügt PIGF bereits in der Frühschwangerschaft über eine hohe prädiktive Potenz für die Risikobestimmung einer sich möglicherweise entwickelnden Präeklampsie.⁴³

Bei einem Risiko cut-off von 1 in 100 und einer Falsch-Positiv Rate von 9.2% zeigt das ETS eine Entdeckungsrate von 76.7% für die früh auftretende Präeklampsie und 43.1% für die spät auftretende Präeklampsie.⁵⁵ Das ETS ist somit ein sinnvolles Präeklampsie-Screening in der Frühschwangerschaft. Rolnik et al. empfehlen das ETS auch unter diesem Aspekt als festen Bestandteil der Schwangerschaftsbetreuung beizubehalten.⁵⁵ Seine Arbeitsgruppe zeigte in einer prospektiven Doppelblindstudie im Jahr 2017, dass die Inzidenz für eine früh auftretende Präeklampsie, bei Patientinnen, die ein Risiko von größer 1 in 100 aufwiesen, durch die tägliche Gabe von 150 Milligramm (mg) ASS bis zur 36. SSW versus Placebo um über 60% reduziert werden konnte.⁵⁵ Somit sollte Patientinnen mit einer Präeklampsie-Anamnese oder anderen Gründen für ein erhöhtes Risiko für eine Schwangerschaftsgestose die prophylaktische Einnahme von 150mg ASS pro Tag empfohlen werden.⁵⁴⁻⁵⁶ Die tägliche Gabe von ASS zeigte jedoch keine Inzidenzreduktion der spät auftretenden Präeklampsie.⁵⁵

Darüber hinaus konnte in der Metaanalyse von Rodger et al. aus dem Jahr 2014 belegt werden, dass das relative Risiko für eine schwere Präeklampsie und eine Wachstumsrestriktion bei Risikopatientinnen unter Gabe von

niedermolekularen Heparinen gesenkt werden kann.⁶⁴ Für eine Verfestigung dieser Annahme sind jedoch weitere Studien notwendig.¹²

3.8 Cell-free DNA Screening

Im Jahr 1997 wurde erstmals sogenannte fetale Desoxyribonukleinsäure (DNA) im Blut werdender Mütter nachgewiesen.⁶⁵ Seitdem entwickeln sich die neuen Möglichkeiten der Pränataldiagnostik mit einem rapiden Tempo.

Lo et al. haben bereits im Jahr 2010 das gesamte kindliche Genom aus dem mütterlichen Blut sequenzieren können.² Die sich damit anbietende Perspektive der pränataldiagnostischen Risikoabklärung ist aktuell nicht vorhersehbar. Die nicht invasiven Pränataltests werden in der medizinischen Betreuung von schwangeren Patientinnen in der Zukunft eine wahrscheinlich immer größer werdende Rolle spielen.⁶⁶

Seit 2012 werden in einigen Ländern die cell-free DNA Tests bereits ab der 10. SSW vermehrt als Screeningmethode in der Schwangerschaftsbetreuung eingesetzt. Ihre Entdeckungsraten für Trisomien sind in einigen Studien besser als die des ETS:⁶⁷⁻⁶⁹ Derzeit verfügbare Tests weisen eine Sensitivität von 99% für Trisomie 21 bei einer Spezifität von 99% auf.^{68,70} Allerdings ist die Testgüte für Trisomie 18 und Trisomie 13 geringer als für Trisomie 21.⁷¹

Momentan sind die Kosten der cell-free DNA Screenings noch zu hoch, um sie als primäre Screeningmethode zu etablieren.⁶⁹ Sie werden in Deutschland als individuelle Gesundheitsleistung abgerechnet.^{67,68,71}

Darüber hinaus ist insbesondere in Kollektiven mit jungem mütterlichen Durchschnittsalter und demzufolge geringer Prävalenz von chromosomalen Anomalien der positive prädiktive Wert für submikroskopische Strukturanomalien auch bei einer hohen Spezifität der cell-free DNA Tests gering.⁴¹ Außerdem existieren bisher noch keine verlässlichen Quellen in Bezug auf die Sensitivität, Falsch-Positiv Raten und positiv prädiktive Werte beim Screening auf Mikroduplikationen und -deletionen.⁴¹

Auch aus ethischen und sozialen Gesichtspunkten sind die cell-free DNA Tests kritisch zu betrachten. Der medizinische Fortschritt einer kompletten fetalen Genomsequenzierung sollte weiterhin kritisch diskutiert werden.⁷² Darüber hinaus ist zwingend zu empfehlen, vor einem cell-free DNA Screening eine fröhschwangerschaftliche Ultraschalluntersuchung des Fetus durchzuführen.⁴¹ Mittels Sonografie können strukturelle Defekte, die möglicherweise auf eine chromosomale Störung des Kindes hinweisen, diagnostiziert werden. Diese sonografische Untersuchung ist kein fester Bestandteil der cell-free DNA Screenings und daher würde die Chance verpasst, strukturelle Auffälligkeiten des Fetus festzustellen.⁶⁹

Durch die Möglichkeit der Durchführung eines cell-free DNA Tests reduziert sich zwar die Anzahl von pränataldiagnostischen Eingriffen. Allerdings können diese Screenings lediglich als eine erweiterte Risikoanalyse betrachtet werden. Stellt sich zum Beispiel durch ein positives Testergebnis der Verdacht auf eine Trisomie des Kindes, ist für eine sichere Diagnostik eine diagnostische Punktion, beispielsweise mittels Amniozentese, erforderlich.^{71,73}

Ein weiteres Kernproblem der cell-free DNA Tests ist, dass in den Proben der weit überwiegende Anteil an DNA maternalen und nicht plazentaren Ursprungs ist. Folglich kann es zu diskrepanten Befunden kommen.⁴¹

Des Weiteren sind cell-free DNA Tests nicht aussagekräftig für die Vorhersage von SGA Feten oder Schwangerschaftskomplikationen wie der Präeklampsie. Die Arbeitsgruppe um Poon et al. hat in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 ausgeführt, dass die Plasmakonzentration der cell-free DNA bei solchen Schwangerschaften nicht auffällig verändert ist.⁷⁴

Im Gegensatz dazu ist die Risikokalkulation für solche Schwangerschaftskomplikationen ein fester Bestandteil des ETS. Für die Präeklampsie liefert dieses Screeningverfahren Entdeckungsraten von über 95% bei einer Falsch-Positiv Rate von 10.9%.⁴

Cell-free DNA Tests sollten der Patientin nur nach beziehungsweise in Kombination mit einer differenzierten sonografischen Untersuchung

angeboten werden. Unterlässt man diese Untersuchung, besteht das Risiko, dass genetische und strukturelle Pathologien erst später entdeckt werden.⁴¹

Die Notwendigkeit des ETS als fester Bestandteil der Schwangerschaftsbetreuung unterstreichen auch die Studien von Oepkes et al. und Dukhovny et al. Ein Wechsel der Pränataldiagnostik vom ETS zu cell-free DNA Tests führt unter anderem dazu, dass Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für die Entbindung eines SGA Neugeborenen nicht mehr während der Schwangerschaft entdeckt werden.^{75,76}

Die Arbeitsgruppe um Kagan et al. stellt fest, dass die Kombination der beiden Screeningverfahren, also einem mittels Expertenhand durchgeführtem ETS inklusive sonografischer Organdiagnostik des Fetus und einem darauffolgenden cell-free DNA Test, sinnvoll ist.⁶⁹

Es ist zu empfehlen, die cell-free DNA Tests nicht als alleinstehende Screeningverfahren im klinischen Alltag zu etablieren, sondern diese Tests vielmehr als Ergänzung zum etablierten ETS zu betrachten.⁶⁸

4 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Abbildung gemäß "Turning the pyramid of prenatal care", Nicolaides, 2011.⁵
- Abbildung 2: Abbildung zur Darstellung des Procederes der Schwangerschaftsoutcome-Erhebung bei Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der SSW und der jeweiligen 50. Perzentile des Geburtsgewichts in Gramm

6 Literaturverzeichnis

1. Destatis. Statistisches Bundesamt Deutschland Familienzuwachs : Mutter und Kind wohlauf ? Statistisches Bundesamt Deutschland. 2010:21-23. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/STATmagazin/Gesundheit/2010_10/PDF2010_10.pdf? blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/STATmagazin/Gesundheit/2010_10/PDF2010_10.pdf?blob=publicationFile).
2. Lo YMD, Chan KCA, Sun H, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*. 2010;2(61). doi:10.1126/scitranslmed.3001720.
3. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):618-624. doi:10.1002/uog.5331.
4. Poon LCY, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):16-27. doi:10.1159/000341712.
5. Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;183-196. doi:10.1159/000324320.
6. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. doi:10.1002/pd.2637.
7. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome: implications for screening in subsequent pregnancies. *Prenat Diagn*. 2001;21(6):445-447. doi:10.1002/pd.94.
8. Spencer K. Between pregnancy biological variability of first trimester markers of Down syndrome and the implications for screening in subsequent pregnancies: An issue revisited. *Prenat Diagn*. 2002;22(10):874-876. doi:10.1002/pd.430.
9. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, Huttly W. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn*. 2006;26(6):539-544. doi:10.1002/pd.1455.
10. Wright D, Syngelaki A, Birdir C, Bedei I, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 with adjustment for biochemical results of previous pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(3):194-202. doi:10.1159/000328710.
11. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537.
12. Leitlinienprogramm der DGGG O und S, Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080 O 2016). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/01.-080.htm>. Leitlinien zur Intrauterinen Wachstumsrestriktion. 2016.
13. Poon LCY, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):58-65. doi:10.1002/pd.2520.

14. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-1261. doi:10.1542/peds.111.6.1253.
15. Breeze ACG, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(5):383-397. doi:10.1016/j.siny.2007.07.002.
16. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341(8850):938-941. doi:10.1016/0140-6736(93)91224-A.
17. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):258-264. doi:10.1002/uog.1806.
18. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-1238. doi:10.1056/NEJM199904223401603.
19. Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2002;22(1):34-38. doi:10.1080/01443610120101682.
20. Aviram A, Yogev Y, Bardin R, Meizner I, Wiznitzer A, Hadar E. Small for gestational age newborns--does pre-recognition make a difference in pregnancy outcome? *J Matern & Neonatal Med*. 2015;28(13):1520-1524. doi:10.3109/14767058.2014.961912.
21. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of Neonatal Outcome in Early- Onset Placental Dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2):253-261. doi:10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
22. Alkalay AL, Jr GJ, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol*. 1998;18(2):142-151.
23. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: Population-based case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(10):1250-1255. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01827.x.
24. Figueras F, Oros D, Cruz-Martinez R, et al. Neurobehavior in Term, Small-for-Gestational Age Infants With Normal Placental Function. *Pediatrics*. 2009;124(5):e934-e941. doi:10.1542/peds.2008-3346.
25. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*. 2010;121(22):2427-2436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937995.
26. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):81-92. doi:10.1159/000368605.
27. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1046-1051.
28. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490-

496. doi:10.1016/S0029-7844(01)01780-X.
29. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Smoking, maternal age, fetal growth, and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(1):53-58. doi:10.1016/0002-9378(90)90819-S.
 30. D'Angelo D V., Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril.* 2011;96(2). doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.073.
 31. Kleijer ME, Dekker G a, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(1):23-30. doi:10.1080/14767050500127674.
 32. Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: Systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4). doi:10.1016/j.ajog.2010.11.013.
 33. Jaddoe VW V, Bakker R, Hofman A, et al. Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth. The Generation R Study. *Ann Epidemiol.* 2007;17(10):834-840. doi:10.1016/j.annepidem.2007.04.001.
 34. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1333-1344. doi:10.1016/S0029-7844(03)00363-6.
 35. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/345727.
 36. Menendez C, Ordi J, Ismail MR, et al. The Impact of Placental Malaria on Gestational Age and Birth Weight. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1740-1745. doi:10.1086/315449.
 37. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998;12(3):277-287.
 38. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med.* 2007;24(11):1229-1234. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02254.x.
 39. Ananth C V, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):128-133. doi:10.1097/01.AOG.0000266983.77458.71.
 40. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaidis KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(4):231-237. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13040231.x.
 41. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2018. doi:10.1055/a-0631-8898.
 42. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaidis KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn.*

- 2017;37(8):802-807. doi:10.1002/pd.5090.
43. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183-191. doi:10.1002/pd.4519.
 44. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaidis KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: Impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Bundesanzeiger Nr. 60 a vom 27. März 1986; zuletzt geändert am 24. April 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 27.06.2014 B3 in Kraft getreten am 28. Juni 2014. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-883/Mu-RL_2014-04-24.pdf. Published 2014.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Patienteninformation Ich bin schwanger. Warum werden allen schwangeren Frauen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten? *Merkblatt Patienteninformation*. 2013. http://www.g-ba.de/downloads/83-691-324/2013-07-01_Merkblatt_Ultraschall_Heft.pdf.
 47. Sohn C, Krapfl-Gast AS, Schiesser M, eds. Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Checkliste Sonogr Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2001. doi:10.1055/b-0034-11737.
 48. Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: Published data revisited. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2008;48(2):160-164. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00830.x.
 49. Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1589-1593. doi:10.3109/14767058.2013.871253.
 50. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction. *Obs Gynecol*. 2013;121(5):1122-1133. doi:10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.
 51. Figueras F, Meler E, Eixarch E, et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: Subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):171-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.09.005.
 52. Hofmeyr GJ, Lawrie T a, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001059. doi:10.1002/14651858.CD001059.pub3.
 53. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. ; 1996. doi:10.1002/14651858.CD000034.

54. Bujold E, Morency A-M, Roberge S, Lacasse Y, Forest J-C, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-826. doi:10.1016/S1701-2163(16)34300-6.
55. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-495. doi:10.1002/uog.18816.
56. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.09.076.
57. Krauskopf AL, Knippel AJ, Verde PE, Kozlowski P. Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2962-2967. doi:10.3109/14767058.2015.1109622.
58. Speer R, Dudenhausen JW. Diagnostik und Management bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. *Frauenarzt.* 2009;50(9).
59. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 PART 1):1535-1542. doi:10.1016/0002-9378(91)91433-W.
60. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108(8):830-834. doi:10.1016/S0306-5456(00)00205-9.
61. Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet.* 2011;377(9780):1855-1861. doi:10.1016/S0140-6736(11)60364-4.
62. Kozlowski P, Stressig R, Hammer R, et al. Identification of response bias on apparent pregnancy outcome after second trimester ultrasound. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):750-754. doi:10.1002/pd.2758.
63. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2). doi:10.1016/j.ajog.2009.09.016.
64. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822-828. doi:10.1182/blood-2013-01-478958.
65. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-487. doi:10.1016/S0140-6736(97)02174-0.
66. Lo YMD. Non-invasive prenatal testing using massively parallel sequencing of maternal plasma DNA: From molecular karyotyping to fetal whole-genome sequencing. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(6):593-598. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.008.
67. Dohr A, Bramkamp V. Nicht invasive • Pränataltests NIPT. *Profamilia Medizin.* 2014;(2):1-12.

68. Eiben B, Hall M, Ludwig M, Kozlowski P, Merz E, Ersttrimesterscree- DE. Ein neuer nichtinvasiver Pränataltest. *Frauenarzt* 2013;54(8):768-770.
69. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, et al. First trimester screening based on ultrasound and cfDNA vs. first-trimester combined screening - a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. September 2017. doi:10.1002/uog.18905.
70. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):575-579. doi:10.1002/pd.4103.
71. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, et al. Cell-free DNA testing for fetal chromosomal anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). *Ultraschall der Medizin*. 2015;36(5):507-510. doi:10.1055/s-0035-1553804.
72. Murray TH. Stirring the simmering “designer baby” pot. *Science (80-)*. 2014;343(6176):1208-1210. doi:10.1126/science.1248080.
73. Kähler C, Gembruch U, Heling K-S, Henrich W, Schramm T. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med*. 2013;34(5):435-440. doi:10.1055/s-0033-1335685.
74. Poon LCY, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks’ gestation: Relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):215-223. doi:10.1159/000346806.
75. Dukhovny S, Zera C, Little SE, McElrath T, Wilkins-Haug L. Eliminating first trimester markers: will replacing PAPP-A and β hCG miss women at risk for small for gestational age? *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(17):1761-1764. doi:10.3109/14767058.2013.879703.
76. Oepkes D, Yaron Y, Kozlowski P, et al. Counseling for non-invasive prenatal testing (NIPT): what pregnant women may want to know. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(1):1-5. doi:10.1002/uog.13394.

7 Danksagung

Während meiner Arbeit an dieser Dissertation haben mich viele Menschen unterstützt. All denen möchte ich herzlich danken!

Ganz besonders hervorzuheben ist Herr Professor Dr. Peter Kozlowski, bei dem ich mich für seine Unterstützung und Beratung herzlichst bedanken möchte.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Alexander Knippel. Seine Betreuung und Beratung haben mir immer sehr geholfen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Pablo Emilio Verde für seine wertvollen Anregungen bei komplexen statistischen Fragestellungen.

Zum Schluss möchte ich ganz herzlich meiner Familie danken, die mich während meiner Ausbildung immer unterstützt hat.