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

Eine bayessche Risikoanalyse für Trisomie 21 bei isolierter Plexus Choroideus Zyste: Kombination einer pränatalen Datenbank mit einer Metaanalyse

Dissertation

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

vorgelegt von
Constanze Kürten
2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Constanze Kürten
Dekan: Herr Prof. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Herr Prof. Peter Kozlowski
Zweitgutacher: Herr Prof. Thomas Höhn

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Kürten, C., Knippel, A., Verde, P., Kozlowski, P., (2019), A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*,1-9, DOI: 10.1080/14767058.2019.1622666

Zusammenfassung

1986 beschrieb Nicolaides erstmals einen möglichen Zusammenhang zwischen der isolierten Plexus Choroideus Zyste (IPCZ) und der Aneuploidie. Die IPCZ tritt bei etwa 0,95% bis 2,45% der Schwangerschaften auf. Die Mehrheit der Arbeiten ist sich einig, dass die Assoziation der Zyste mit Trisomie 21 statistisch nicht relevant ist. Einige Veröffentlichungen untersuchten jedoch eine Risikoerhöhung für Trisomie 21, wenn eine IPCZ im Ultraschall nachgewiesen wurde. Diese Ergebnisse lassen uns in Unsicherheit über den Beitrag der IPCZ zur Erhöhung des Trisomie 21-Risikos. Aufgrund der allgemein geringen Prävalenz der Kombination Trisomie 21 und IPCZ in der aktuellen Literatur kann eine Metaanalyse helfen, Schlussfolgerungen für die pränatale Beratung zu ziehen. Der Zweck dieser Arbeit war die Quantifizierung des möglichen zusätzlichen Risikos eines Fötus mit IPCZ für Trisomie 21, indem eine große kontrollierte Kohortenstudie mit Daten aus bestehenden Studien kombiniert wurde. Des Weiteren wurde die Morphologie, Größe und Lokalisation der isolierten Plexuszyste in der Studiengruppe in Hinblick auf das Auftreten von Trisomie 18 und 21 untersucht. Zunächst durchsuchten wir unsere pränatale Datenbank zwischen 2000-2014 nach allen Einlingsschwangerschaften zwischen 18+0 und 26+6 Schwangerschaftswochen mit entweder einer IPCZ (Studiengruppe) oder keiner Anomalie, die im detaillierten Ultraschall-Scan (Kontrollgruppe) gefunden wurde. Zum anderen wurde mithilfe des bayesschen Verfahrens eine Metaanalyse mit Studien erstellt, die die Einschlusskriterien erfüllten. Dieses Verfahren stellt eine Alternative zu klassischen statistischen Ansätzen dar. Daraus konnte die prädiktive Verteilung der Wahrscheinlichkeit (Trisomie 21| IPCZ)= P1 ermittelt werden. Das zusätzliche Risiko der IPCZ konnte festgestellt werden, indem die Differenz (Δ) zwischen der Wahrscheinlichkeit (Trisomie 21| IPCZ) und (Trisomie 21|Unauffälliger Ultraschall)=P2 berechnet wurde. Insgesamt wurde in 1.220 Feten eine IPCZ im angegebenen Zeitraum entdeckt (Studiengruppe). Unter diesen wurde bei 2 Feten eine Trisomie 21 festgestellt (0,16%, 95% KI: 0,1%-0,6%). Der Median der gepoolten Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 bei IPCZ unter den Studien war 0,2% (KI: 0,1%-0,4%). Aus 89.056 zum genannten Zeitraum und Schwangerschaftswoche untersuchten Feten wurden 66.606 (74,8%) Feten mit unauffälligem Ultraschall entdeckt (Kontrollgruppe). Der Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe betrug 0,08% (KIΔA: 0%-0,5%). Unter Einbeziehung der Metaanalyse betrug der Median der Verteilung von Δ zwischen P1 und P2 0,08% (KIΔB: 0%-0,4%) (ΔB = P1 - P2). Das Ergebnis von ΔB zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen gibt. Das zusätzliche Risiko für Trisomie 21 eines Fetus mit einer IPCZ beträgt mit 97,5%-er Wahrscheinlichkeit weniger als 0,4% (etwa 1/250). In der pränatalen Beratung sollte das zusätzliche Risiko zum individuellen Risiko (basierend auf dem mütterlichen Alter, früheren Screening-Testergebnissen und sonographischen Markern) addiert und die diagnostischen Möglichkeiten diskutiert werden. Der Einfluss der Größe, Lokalisation und Morphologie der IPCZ bezüglich Feten mit Trisomie 18 oder 21 kann aufgrund der geringen Fallzahlen in der Studiengruppe nicht endgültig beurteilt werden. Höhere Fallzahlen von Trisomie 18 und 21 beim Vorhandensein einer Plexuszyste werden benötigt, um eine aussagekräftige Interpretation vorzunehmen.

Summary

In 1986 Nicolaides first described a possible association between the isolated choroid plexus cyst (ICPC) and aneuploidy. The ICPC occurs in about 0.95% to 2.45% of pregnancies. The majority of papers are in agreement that the association of the cyst with trisomy 21 is statistically not relevant. However, some papers still investigated a risk increase for trisomy 21 when an ICPC is detected in the ultrasound. These results leave us in uncertainty about the contribution of the ICPC to increasing the risk of trisomy 21. Because of a general low prevalence of the combination trisomy 21 and ICPC in the current literature, a meta-analysis can help to draw conclusions for prenatal counselling. The purpose of this work was to quantify the possible additional risk of a fetus with an isolated choroid plexus cyst for trisomy 21 by combining a large controlled cohort study with data from existent studies. Furthermore, the morphology, size and localization of the isolated plexus cyst was investigated in the study group regarding the occurrence of trisomy 18 and trisomy 21. Firstly, we searched our prenatal database between 2000-2014 for all singleton pregnancies between 18+0 and 26+6 gestational weeks with either an ICPC (study group) or no abnormality found in the detailed ultrasound scan (control group). Secondly, the Bayesian evidence synthesis was performed using previous studies that met the inclusion criteria. Bayesian evidence synthesis is an alternative to classical statistical approaches to perform meta-analysis. From this meta-analysis, we computed the posterior predictive distribution of the probability (Trisomy 21 | ICPC) =P1. By calculating the posterior of the difference (Δ) between the probability (Trisomy 21 | ICPC) and the probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound)=P2 we investigated the additional risk of an ICPC. Overall, 1,220 fetuses with an ICPC at 19-27´ weeks of gestational age (GA) were detected (study group). Within this group the prevalence of trisomy 21 was 2/1,220 (0.16%, 95% CI: 0.1%-0.6%). The median of the pooled probability of trisomy 21 given ICPC across the studies included in the meta-analysis was 0.2% (CI: 0.1%-0.4%). In the given periods (GA and time) 66,606 (74.8%) out of 89,056 investigated fetuses were included in the control group. The difference between the study group and control group was 0.08% (CIΔA: 0%-0.5%). Including the meta-analysis the median of the posterior distribution of Δ between P1 and P2 was 0.08% (CIΔB: 0%-0.4%) (ΔB = P1 - P2). To conclude, ΔB corresponds to showing no difference between the cases and controls. The additional risk of a fetus with an ICPC for trisomy 21 is 97.5% likely to be lower than 0.4% (about 1/250). In prenatal counselling the additional risk should be added to the individual risk (based on maternal age, earlier screening test results and sonographic markers) and the diagnostic options including fetal DNA and diagnostic procedures should be discussed according to the posterior individual risk. The impact of the size, localization and morphology of the ICPC regarding fetuses with trisomy 18 or 21 cannot be assessed due to the small number of cases in the study group. Higher case numbers of trisomy 18 and 21 in the presence of a plexus cyst are needed to allow an interpretation.

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	*American College of Obstetrics and Gynecology*
β-hCG	β-humane Choriongonadotropin
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ETS	Ersttrimesterscreening
IPCZ	Isolierte Plexus choroideus Zyste
KI	Konfidenzintervall
mm	Millimeter
NIPT	Nicht-invasiver-Pränatal-Test
PAPP-A	*pregnancy- associated plasma protein A*
PCZ	Plexus choroideus Zyste
SSW	Schwangerschaftswoche

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Hinführung zum Thema 1

1.2 Die Plexus choroideus Zyste 3

1.2.1 Entdeckung und Entwicklung der Plexus choroideus Zyste 3
1.2.2 Isolierte Plexus choroideus Zyste (IPCZ) als zusätzlicher Risikofaktor für fetale Aneuploidien 4
1.2.3 Einfluss der Größe der Plexuszyste 5
1.2.4 Einfluss der Lokalisation der Plexuszyste 5
1.2.5 Morphologie der Plexuszyste 6
1.2.6 Reaktion der Mutter auf den Befund einer isolierten Plexuszyste 8

1.3 Das Down-Syndrom 9

1.3.1 Ursache des Down-Syndroms 9
1.3.2 Klinische Manifestationen des Down-Syndroms 10
1.3.3 Diagnostik 11
1.3.4 Beratung 12

1.4 Ziele der Arbeit 12

2 Publizierte Originalarbeit 14

A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis. Kurten, C., Knippel, A., Verde, P., & Kozlowski, P., *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-9. 2019. doi:10.1080/14767058.2019.1622666

3 Diskussion 15

3.1 Prävalenz der Plexuszyste und Gesamtkollektiv 15

3.2 Diskussion der Ergebnisse der Studiengruppe 16

3.2.1 Die isolierte Plexuszyste und Trisomie 21 16
3.2.2 Andere Aneuploidien 17
3.2.3 Größe der Plexuszyste 17
3.2.4 Lokalisation der Plexuszyste 18
3.2.5 Morphologie der Plexuszyste 19

3.3 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse 21

3.3.1 Auftreten von Trisomie 21 bei einer isolierten Plexuszyste 21
3.3.2 Zusätzliches Risiko einer IPCZ für Trisomie 21 22

3.4 Stärken der Arbeit 22

3.5 Schwächen der Arbeit 24

3.6 Empfohlenes Vorgehen bei IPCZ und Ausblick 24

4 Abbildungsverzeichnis 27

5 Tabellenverzeichnis 28

6 Literaturverzeichnis 29

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Die gesunde und zeitgerechte intrauterine Entwicklung des ungeborenen Kindes hat höchsten Stellenwert für werdende Eltern. Um eine anforderungsgerechte pränatale Betreuung zu gewährleisten und Fragen möglichst präzise beantworten zu können, ist die Forschung in der Pränatalmedizin und die Bewertung aktueller Patientendaten unentbehrlich. Pränataldiagnostik konzentriert sich darauf, intrauterine Fehlbildungen oder -entwicklungen (z.B. *small for gestational age*), pränatal diagnostizierbare Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21) oder generelle Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Gestationshypertonie) frühzeitig zu erkennen. Neben den diagnostischen Punktionen und genetischen Tests ist die pränatale Ultraschalldiagnostik ein Routineverfahren in der Bestimmung intrauteriner Fehlbildungen und -entwicklungen. Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2016 sehen deshalb ein sogenanntes Ultraschall-*Screening* um die 10., 20. und 30. Schwangerschaftswoche vor [1]. Besteht im Rahmen des Ultraschall-*Screenings* ein Anzeichen für eine Fehlbildung, empfiehlt sich die gezielte Ultraschalldiagnostik, die auch als sonographische Feindiagnostik oder Organ*screening* bezeichnet wird. Weitere Gründe für eine gezielte Ultraschall-Untersuchung sind familiäre Vorbelastungen mit Wiederholungsrisiko für einzelne Erkrankungen [2, 3].

Bei der gezielten Ultraschall-Untersuchung wird ab der 19. Schwangerschaftswoche in einem standardisierten Untersuchungsprogramm das Organ, bei dem der Verdacht auf eine Fehlbildung besteht, detailliert begutachtet [3]. Dieses Programm umfasst dabei eine sonographische Untersuchung von Kopf, Wirbelsäule, Extremitäten, Magen-Darm-Trakt, Niere und Herz [4]. Für diese Ultraschalluntersuchung wird die Schwangere an ein pränatales Zentrum der von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) definierten Stufe III oder an eine pränatale Spezialpraxis der

DEGUM Stufe II überwiesen. Dieses von Hansmann 1981 vorgeschlagene und später eingeführte Mehrstufenkonzept teilt die einzelnen Einrichtungen in Qualitätsstufen (I-III) ein, die auf der Erfahrung des Untersuchers beruhen und eine Verbesserung in der Pränataldiagnostik erzielen sollen [5]. In den beiden höher eingestuften Einrichtungen (II-III) sind eine entsprechende technische Ausstattung und tiefgreifende Kenntnisse der pränatalen Sonographie des Untersuchers sichergestellt [6]. Auch bei intermediären Risiken aufgrund des maternalen Alters oder eines auffälligen Ersttrimesterscreenings (ETS) kann die gezielte Ultraschalluntersuchung eine Alternative zu diagnostischen Punktionen darstellen. Das ETS, welches zwischen der 11+0 und 13+6 Schwangerschaftswoche angeboten wird, berechnet das Risiko für eine mögliche Chromosomenstörung aus biochemischen, sonographischen und anamnestischen Parametern [7].

In der Beratung ist es jedoch von großer Bedeutung, die Schwangere darauf hinzuweisen, dass bei Fehlen von typischen Zeichen nach einer gezielten Ultraschalluntersuchung das Risiko einer Chromosomenanomalie nicht ausgeschlossen ist. Den Goldstandard zur Sicherung der Diagnose einer Chromosomenanomalie stellen weiterhin die diagnostischen Punktionen, wie beispielsweise die Amniozentese oder die Chorionzottenbiopsie, dar [8].

Eine Auffälligkeit im Ultraschall-*Screening*, die in vielen Fällen zu einer Überweisung in spezielle Pränatalzentren für eine gezielte Ultraschalldiagnostik führt, ist die isolierte Plexus choroideus Zyste (IPCZ) im Ventrikelsystem des Gehirns des ungeborenen Kindes. In der Literatur wurde bereits mehrfach ein Zusammenhang der isolierten Zyste mit Chromosomenanomalien hergestellt [9, 10]. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf den Einfluss der isolierten Plexus choroideus Zyste speziell in Hinsicht auf das Risiko für eine fetale Trisomie 21. Des Weiteren gibt sie einen Überblick über die Morphologie, Lokalisation und Größe der Plexuszyste in Bezug auf das Auftreten von Trisomie 18 und Trisomie 21.

1.2 Die Plexus choroideus Zyste

1.2.1 Entdeckung und Entwicklung der Plexus choroideus Zyste

Plexus choroideus Zysten können von zwei Standpunkten aus betrachtet werden: aus Sicht der fetalen Entwicklung (meist histo-pathologisch) oder diagnostisch (meist mittels Ultraschalls). Die Plexus choroideus Zyste (PCZ) wurde 1984 zum ersten Mal von Chudleigh et al. als Auffälligkeit im pränatalen Ultraschall im zweiten Trimester beschrieben [11] . Nicolaides et al. brachten sie daraufhin 1986 erstmalig in Zusammenhang mit Aneuploidien, speziell in Zusammenhang mit dem Edwards-Syndrom [12]. Sie kommt in etwa 1% der Schwangerschaften vor und kann ein- oder beidseitig lokalisiert sein [13]. Es handelt sich um eine mit Flüssigkeit gefüllte Läsion im Plexus choroideus des menschlichen Gehirns, die sich näherungsweise in der 6. Schwangerschaftswoche entwickelt. Sie resultiert wahrscheinlich aus der Einklemmung von Liquor in den Zotten des fetalen Ventrikelsystems [14].

Shuangshoti und Netsky et al. unterteilten die histopathologische Entwicklung der Plexus choroideus Zyste 1966 in 4 Phasen. Die erste Phase ereignet sich in der 7. bis 9. Schwangerschaftswoche, bei dem sich Neuroepithel über den sich gerade bildenden Plexus choroideus ausbreitet. Eine lappenähnliche Erscheinung beschreibt das Ende dieser ersten Phase. In der zweiten Phase während der 9. bis 17. Schwangerschaftswoche kann ein schnelles Wachstum des Plexus choroideus beobachtet werden. Die lappenähnlichen Ausläufer werden zunehmend durch sogenannte Primärzotten aus sekretorischem Epithel verhüllt. Insgesamt nimmt der Plexus nun maximal zwei Drittel der jeweiligen seitlichen Ventrikel ein [15]. Durch die Sekretion von Zerebrospinalflüssigkeit kann auch die Größe des Ventrikels zunehmen [10]. Die dritte Phase ereignet sich zwischen der 17. und 22. Schwangerschaftswoche. Eine Minimierung des Plexus kann beobachtet werden; Primärzotten sind reichlich vorhanden und produzieren Zerebrospinalflüssigkeit. Das Falten des Oberflächenepithels (Neuroepithel) in das Interstitium lässt röhrenförmige Gebilde entstehen, die letztendlich die Formation einer Zyste begünstigen. In der letzten Phase, die ab

der 29. Schwangerschaftswoche beginnt, sind zahlreiche röhrenförmige Gebilde vorhanden und die Menge an Bindegewebe nimmt zu [15].

Plexuszysten werden meist während des mittleren bis späten zweiten Trimenons im Ultraschall entdeckt, was der dritten histo-pathologischen Phase nach Shuangshoti und Netsky et al. entspricht [15]. Hier kann eine Verwicklung der Zotten bewirken, dass die Liquorflüssigkeit nicht mehr ordnungsgemäß abfließt und sich im Ultraschall das Bild einer Zyste abzeichnet [14]. Obwohl Shuangshoti und Netsky et al. von einer vierten Phase sprechen, geht man heute mehrheitlich davon aus, dass sich ein Großteil der Zysten um die 28. Schwangerschaftswoche wieder zurückbildet [10, 15, 16].

1.2.2 Isolierte Plexus choroideus Zyste (IPCZ) als zusätzlicher Risikofaktor für fetale Aneuploidien

1984 wurde ein möglicher Zusammenhang der Plexuszyste mit fetalen Aneuploidien beschrieben [11]. Seitdem wurde der Einfluss der Zyste – isoliert oder in Kombination mit anderen Ultraschallauffälligkeiten – vielfach behandelt [17, 18]. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf eine mögliche Assoziation der isolierten Plexus choroideus Zyste (IPCZ) mit Aneuploidien, speziell Trisomie 21.

Während die Bedeutung der isolierten Plexuszyste bei Trisomie 18 umstritten bleibt, scheint der Zusammenhang mit Trisomie 21 statistisch nicht relevant zu sein [17]. Aufgrund der geringen Prävalenz von IPCZ und Trisomie 21 konnte die Frage der statistischen und klinischen Relevanz nicht abschließend geklärt werden [17-19]. Einige Veröffentlichungen beschreiben eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer IPCZ und Trisomie 21 [17]. Eine ältere Studie von Walkinshaw et al. aus dem Jahr 1994 betont sogar eine stark positive Korrelation der IPCZ mit Trisomie 21 [20]. Andere Studien fanden keinen Fall von Trisomie 21 unter Feten, bei denen eine IPCZ im Ultraschall entdeckt wurde [21, 22]. Diese uneinheitliche Datenlage wirft die Frage auf, wie groß die tatsächliche Risikoerhöhung einer IPCZ für Trisomie 21 ist.

1.2.3 Einfluss der Größe der Plexuszyste

Die Größe der Plexuszyste ist ein möglicher Parameter für die klinische Relevanz dieser Veränderung. Es wurde ein erhöhtes Risiko für größere Zysten speziell für Trisomie 18 festgestellt [23]. Gray et al. beschrieben 1996 ein erhöhtes Risiko für Aneuploidien bei einer Größe der Zyste über 10mm [24]. Sind die Zysten jedoch kleiner als 5 mm im Durchmesser scheinen sie nach Chitty et al. und Walkinshaw et al. nicht mit Trisomie 18 assoziiert zu sein [20, 25]. Perpignano et al. beschrieben 1992 jedoch eine mögliche Assoziation für kleinere Zysten unter 5 mm [26]. Dabei schließen die genannten Studien die Größe von sowohl IPCZ als auch von PCZ in Kombination mit anderen Auffälligkeiten mit ein. Die Studienlage zum Einfluss der Größe einer Plexuszyste in Bezug auf das Risiko für Trisomie 21 zeigt demnach keine einheitlichen Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei dem Studienkollektiv folgende Einteilungen vorgenommen: In der ersten Gruppe lag mindestens eine Zyste mit mehr als 10 mm Durchmesser vor. In der zweiten Gruppe war Einschlusskriterium, dass der Durchmesser aller vorhandenen Zysten weniger als 10 mm betrug. Der Schwangerschaftsausgang wurde daraufhin in beiden Gruppen in Hinblick auf das Auftreten von Trisomie 18 und 21 untersucht.

1.2.4 Einfluss der Lokalisation der Plexuszyste

Auch die Frage nach der Lateralität der Plexuszysten war Gegenstand von Untersuchungen in der Literatur. Dabei geben einige Studien an, dass das Risiko für Aneuploidien nicht in Abhängigkeit der Lokalisation einer Plexuszyste steht [18, 24, 27-29]. Diese Studien beziehen sich dabei nicht nur auf die isolierte Plexuszyste, sondern schließen auch die Plexuszysten in Kombination mit anderen Ultraschallauffälligkeiten mit ein. Auch die Anzahl der Zysten verändert das Risiko offenbar nicht: Dies gilt für das Vorliegen von mehr als einer Zyste im Seitenventrikel oder das Vorhandensein von bilateralen Zysten in beiden Seitenventrikeln [20, 25].

In dieser Arbeit wurde die Lokalisation in 4 Gruppen unterteilt: ein Vorliegen der Plexuszyste im rechten Ventrikel, linken Ventrikel, beidseits oder eine unbekannte Lokalisation. Der Schwangerschaftsausgang wurde daraufhin in allen Gruppen in Hinblick auf das Auftreten von Trisomie 18 und 21 untersucht.

1.2.5 Morphologie der Plexuszyste

Bisherige Studien beschreiben keinen Zusammenhang zwischen der Morphologie der isolierten Plexuszyste und dem Aneuploidierisiko [18, 24]. In der Literatur fanden sich bisher nur wenige Untersuchungen der verschiedenen morphologischen Erscheinungsbilder der Plexuszyste. Gray et al. beschrieben das Ultraschallbild der Plexuszyste als *simple* oder *complex* und konnten mit dieser Einteilung keine Assoziation mit Trisomie 18 finden [24].

In unserem pränatalmedizinschen Zentrum fielen im klinischen Alltag Unterschiede in der Morphologie der Plexuszyste auf. Daraufhin entschied man sich nach einer intrainstitutioneller Fachdiskussion für eine Definition der Plexuszyste entweder als „wabenartig“ oder als „ausgestanzt“. Wabenartig meint hierbei ein eher wolkenähnliches Erscheinungsbild mit unregelmäßigen Grenzen und inhomogener Dichte (Abb. 1). Eine ausgestanzte Plexuszyste zeigt sich dagegen mit deutlich zu erkennenden Grenzen und einer einheitlichen Dichte (Abb. 2).
Im Folgenden werden die Erscheinungsbilder zum besseren Verständnis dargestellt.

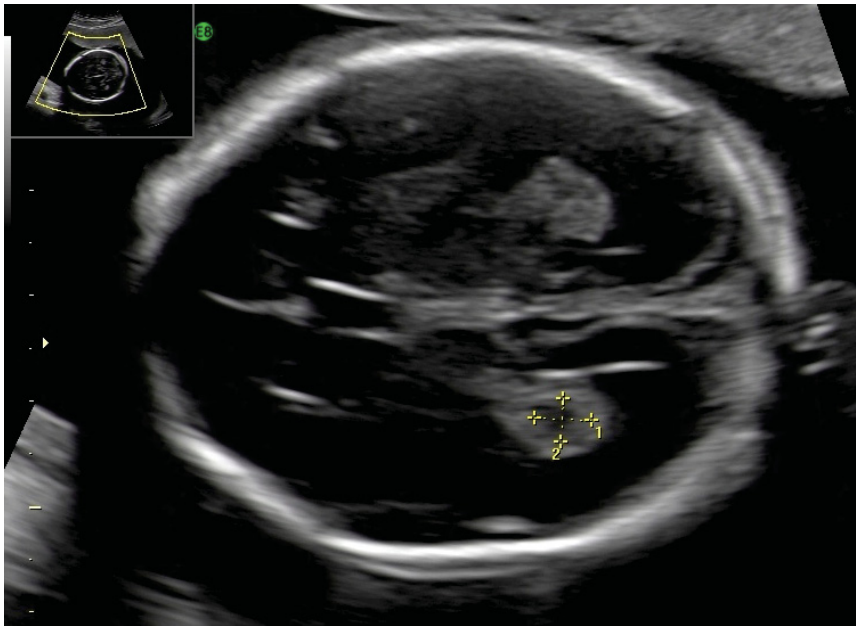

Abb. 1: **Ultraschallbild einer wabenartigen isolierten Plexuszyste.** Untersuchungszeitpunkt in Schwangerschaftswoche 20+1. Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

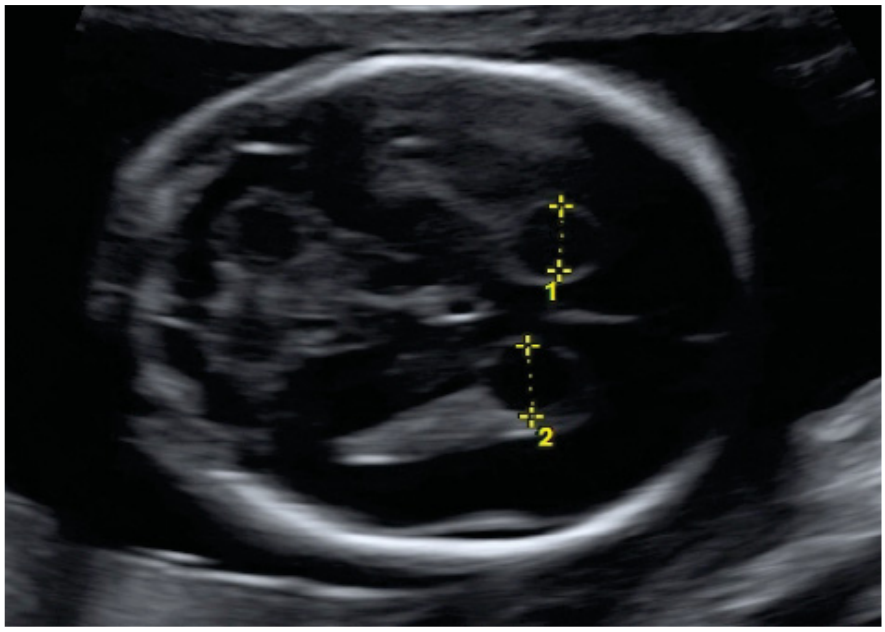

Abb. 2: **Ultraschallbild einer ausgestanzten isolierten Plexuszyste.** Untersuchungszeitpunkt in Schwangerschaftswoche 18+6. Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

1.2.6 Reaktion der Mutter auf den Befund einer isolierten Plexuszyste

Auch die psychischen Belastungen und die individuellen Auswirkungen, die für die werdende Mutter bei Übermittlung des Befundes einer isolierten Plexuszyste entstehen können, sollten nicht außer Acht gelassen werden. Viele Betroffene suchen nach der Befundmitteilung und der pränatalen Beratung nach mehr Informationen im Internet [30].

In 2006 führten Cristofalo et al. eine Studie durch, die die mütterliche Reaktion auf die Mitteilung des Befundes einer isolierten Plexuszyste beschreiben sollte. Dabei wurden 34 Schwangere befragt, nachdem ihnen der Befund einer isolierten Plexuszyste mitgeteilt wurde. Das Ergebnis war, dass die Erkennung von einer IPCZ zu tiefgreifenden und negativ emotionalen Reaktionen der Mutter führte. Trotz der Betonung der meisten (82%) beratenden Ärzte, dass nach bisherigen Erkenntnissen dem Befund einer IPCZ im Ultraschall kein Krankheitswert zuzuordnen ist, war die Reaktion durch große Angst und Besorgnis gekennzeichnet. Auch wenn ein Teil der Schwangeren diese Angst als temporär beschrieben, gingen 62% der Schwangeren sogar noch mehrere Wochen nach der Diagnose davon aus, dass die IPCZ bei ihrem Kind mit einem Schaden assoziiert sein würde [30].

Eine Fall-Kontroll Studie aus dem Jahr 2009 bestätigte, dass die Schwangeren nach der Diagnose einer PCZ ängstlicher als Schwangere aus der Kontrollgruppe waren, die keinen auffälligen Befund im Ultraschall aufwiesen [31]. Nach einer Kohortenstudie von Larsson et al. aus dem Jahr 2009 scheinen die Eltern gut mit Informationen umgehen zu können, wenn keine lange Zeitverzögerung zwischen der Diagnose und der pränatalen Beratung liegt und wenn die Informationen als ausreichend empfunden werden [32].

Die Studienlage zeigt zusammenfassend, dass eine fachgerechte und umfassende Aufklärung die psychische Belastung für werdende Eltern abmildert. Die vorliegende Arbeit möchte dazu beitragen, eine aus wissenschaftlichen Erkenntnissen abgeleitete Beurteilung der Relevanz von

PCZ zu ermöglichen und psychischen Stress von werdenden Eltern abzuwenden.

1.3 Das Down-Syndrom

1.3.1 Ursache des Down-Syndroms

Das Down-Syndrom ist eine der häufigsten Chromosomenanomalien, welche mit einer starken psychischen und finanziellen Belastung der Eltern einhergeht [33]. Normalerweise besteht der menschliche Chromosomensatz aus 46 Chromosomen. Das zusätzliche Chromosom 21 ist für die Charakteristika – pathogenetisch, phänotypisch, prognostisch – des Down-Syndroms verantwortlich. Je nach Art der Anomalie wird die Trisomie 21 in drei Kategorien eingeteilt.

Die häufigste Ursache (95% der Fälle) für das Down-Syndrom ist die zusätzliche Kopie des Chromosoms 21 aus der mütterlichen Keimbahn, die sogenannte „freie Trisomie 21“ [34]. Hier weist jede Körperzelle 47 Chromosomen auf. Die zusätzliche Kopie des Chromosoms 21 bei der freien Trisomie entsteht durch die *non-disjunction* während der mütterlichen Meiose. Das Risiko, ein Kind mit Down-Syndrom zu gebären, steigt dabei mit mütterlichem Alter: Im Alter von 40 Jahren liegt das Risiko bei 1:110 [34].

Bei der Translokationstrisomie (3-4%) ist die Erbinformation des zusätzlichen Chromosoms 21 an ein anderes Chromosom angelagert (meistens an Chromosom 13, 14, 15, 21). In den meisten Fällen handelt es sich um eine unbalancierte Anomalie *de novo*. In anderen Fällen sind die Eltern Translokationsträger einer balancierten Translokation, welche für folgende Schwangerschaften durch eine Chromosomenanalyse bestätigt werden kann. Die Translokationstrisomie korreliert nicht mit dem Alter der Mutter [34].

Das parallele Vorliegen von mehreren Zelllinien wird als Mosaik bezeichnet. Bei der Mosaiktrisomie entstehen die Zelllinien aus einer befruchteten Eizelle:

eine Zelllinie mit normaler Erbinformation mit 46 Chromosomen und eine Zelllinie mit 47 Chromosomen und der zusätzlichen Kopie des Chromosom 21. Je nach Anteil der normalen Zelllinie können Patienten mit Mosaiktrisomie einen weniger ausgeprägten Phänotyp aufweisen [34].

1.3.2 Klinische Manifestationen des Down-Syndroms

Das Down-Syndrom kann sich in verschiedenen Formen klinisch manifestieren. Einige wichtige Merkmale sind: mentale Retardierung, das phänotypische Erscheinungsbild und das langsame Wachstum der betroffenen Patientinnen und Patienten. Jedes Symptom kann dabei unterschiedlich stark ausgeprägt sein und sich zu unterschiedlichen Lebensabschnitten manifestieren [34]. Häufig sind die Kinder begleitend an angeborenen Herzfehlern, Leukämie, Alzheimer, Morbus Hirschsprung und Übergewicht erkrankt [33].

Die Mehrheit an Patientinnen und Patienten hat eine Intelligenzminderung im mittleren (35-50 IQ-Punkte) bis milden Bereich (50-70 IQ-Punkte). In Bezug auf die motorische Entwicklung, Anpassungsfähigkeit und soziale Entwicklung liegen die Kinder im Vergleich zu Gleichaltrigen weit unter dem Durchschnitt [34]. Fast alle Patienten mit Down-Syndrom zeigen bis zum 40. Lebensjahr neuropathologische Merkmale der Alzheimer-Krankheit [35].

Das phänotypische Erscheinungsbild kann durch mehrere Merkmale charakterisiert werden. Typisch sind vor allem: Epikanthus, Lidachsen nach außen oben, Vierfingerfurche, Sandalenfurche, kleine Mundhöhle mit Makroglossie und Brachydaktylie.

Kinder mit Down-Syndrom zeigen eine Wachstumsverzögerung. Sie haben in der Regel sowohl ein geringes Geburtsgewicht als auch ein langsames postnatales Wachstum, vor allem in den ersten Lebensjahren. Ursache dafür sind vor allem in den ersten Jahren die für Down-Syndrom typischerweise auftretende Hypotonie, Magen-Darm-Probleme oder die kleine Mundhöhle [34].

Später beobachtet man bei einer großen Anzahl an Down-Syndrom-Patienten ein Übergewicht bis Fettleibigkeit. Als Ursache dafür sind eine Präferenz für hochkalorische Nahrung, komorbide Hypothyreose und ein generell herabgesetzter Stoffwechselmetabolismus beschrieben [36].

1.3.3 Diagnostik

Die Diagnose einer Trisomie 21 erfolgt meistens während des ersten oder zweiten Trimenons oder postnatal, wenn kein *Screening* pränatal durchgeführt wurde. Im ersten Trimester kann beim ETS die Wahrscheinlichkeit eines Down-Syndroms mithilfe von anamnestischen, biochemischen und sonographischen Parametern berechnet werden. Dazu gehören das Alter der Mutter als anamnestischer Parameter, das *pregnancy-associated plasma protein A* (*PAPP-A*) und das β-humane Choriongonadotropin (β-hCG) als biochemische Parameter und die Nackentranzparenzmessung als sonographischer Marker [7]. Neben der Nackentransparenzmessung haben sich noch andere Auffälligkeiten im Ultraschall als sogenannte *Softmarker* für die Trisomie 21 etabliert: unter anderem das hypoplastische Nasenbein, die Pyelektasie und die trikuspidale Reurgitation [7, 37]. Diese *Softmarker* beschreiben keine eigenständige Fehlbildung, sondern können, wenn sie in Kombination auftreten, auf eine Chromosomenstörung hinweisen. Es ist davon auszugehen, dass je mehr *Softmarker* im Ultraschall detektiert werden, das Risiko für eine Trisomie 21 steigt [37, 38]. Auch die Plexuszyste wird als *Softmarker* in Bezug auf die Trisomie 21 in der Literatur erwähnt [39-41]. In 2011 berechneten Nicolaides et al., dass mit dem ETS über 90% der Feten mit Trisomie 21 oder einer anderen Chromosomenanomalie mit einer Falsch-Positiv-Rate von 5% erkannt werden können [7]. Sobald das errechnete Risiko den Wert über 1:250 erreicht, werden diagnostische Punktionen angeboten [42]. Lehnt die Schwangere diagnostische Punktionen ab, steht seit 2012 der Nicht-Invasive-Pränatal-Test (NIPT) durch die Gewinnung der fetalen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus dem mütterlichen Blut als *Screening* zur Verfügung. Der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose einer Aneuploidie ist jedoch weiterhin die diagnostische Punktion [43].

1.3.4 Beratung

Werdende Eltern müssen über die unterschiedlichen Ausprägungsgrade von Komorbiditäten oder Komplikationen beim Down-Syndrom aufgeklärt werden. Ebenso ist es essentiell, Probleme frühzeitig zu erkennen und Komplikationen rechtzeitig und korrekt zu behandeln.
Beispielsweise kann eine Herzoperation in den ersten sechs Monaten schwerwiegende Komplikationen verhindern [44]. Auch die Nahrungsaufnahme vermag sich nach einer Herzoperation zu verbessern. Ein ausgearbeiteter Ernährungsplan kann helfen, das Körpergewicht des Kindes im Normbereich zu halten. Für die optimale Betreuung von Kindern und Familie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig (Kardiologie, Neurologie, Kinderpsychiatrie und Orthopädie) [33]. Für Eltern kann es beim Aufziehen eines Kindes mit Down-Syndrom hilfreich sein, therapeutische Hilfe in Anspruch zu nehmen, um mit der Diagnose selbst besser umzugehen und um sowohl individuellem Stress als auch in der Partnerschaft aufkommendem Stress entgegenzuwirken [44].

1.4 Ziele der Arbeit

Die vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob das Auftreten einer IPCZ einen zusätzlichen Risikofaktor für Trisomie 21 darstellt. Aufgrund der generell niedrigen Fallzahl der Trisomie 21 unter Feten mit IPCZ wurde eine Metaanalyse aus vorhandenen Studien der Literatur erstellt. 22 Studien konnten eingeschlossen und mithilfe bayesscher Statistik in einer Metaanalyse ausgewertet werden. Es wurde eine Kontrollgruppe generiert, um das zusätzliche Risiko einer IPCZ zu berechnen. Des Weiteren wurde die Morphologie, Größe und Lokalisation der isolierten Plexuszyste in der Studiengruppe im Hinblick auf das Auftreten von Trisomie 18 und Trisomie 21 untersucht.

Der Durchführung der Studie hat die Ethikkommission der Universität Düsseldorf mit der Studiennummer 5687 zugestimmt. Für die in dieser Arbeit

verwendeten Ultraschallbilder liegen Einverständniserklärungen der Patientinnen vor. Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit PD. Dr. Pablo Emilio Verde aus dem Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität Düsseldorf erarbeitet.

2 Publizierte Originalarbeit

A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis. Kurten, C., Knippel, A., Verde, P., & Kozlowski, P., *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-9. 2019. doi:10.1080/14767058.2019.1622666 [45]

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE
https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1622666

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis

Constanze Kürten[a], Alexander Knippel[b], Pablo Verde[c] and Peter Kozlowski[b]

[a]Department of Gynecology and Obstetrics, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; [b]Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; [c]Koordinierungszentrum für klinische Studien, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to quantify the possible additional risk of a fetus with an isolated choroid plexus cyst (ICPC) for Trisomy 21 by combining a large controlled cohort study with data from existent studies.

Methods: We searched our prenatal database between 2000 and 2014 for all singleton pregnancies between 18 + 0 and 26 + 6 gestational weeks with either an isolated choroid plexus cyst (study group) or no abnormality found in the detailed ultrasound scan (control group). We assessed all prenatal karyotyping results if invasive testing was performed and attempted to collect the postnatal outcome reports of all patients. The prevalence of Down syndrome was calculated. By using previous studies that met our inclusion criteria, a meta-analysis following the Bayesian Independent Model was created. From this meta-analysis, we computed the posterior predictive distribution of the probability (Trisomy 21 | ICPC) = P1 including posterior means, standard deviations, quantiles (2.5, 50, and 97.5%). By calculating the posterior of the difference (Δ) between the probability (Trisomy 21 | ICPC) and the probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound) = P2, we investigated the additional risk of an ICPC (ΔB = P1–P2).

Results: Overall, we detected 1220 fetuses with an isolated plexus cyst at 19–27 weeks of gestational age (GA). In our study group, the prevalence of Trisomy 21 was 2/1220 (0.16, 95% CI: 0.1–0.6%). The median of the pooled probability of Trisomy 21 given isolated PC across the studies included in the meta-analysis was 0.2% (CI: 0.1–0.4%). In the given periods (GA and time), 66,606 (74.8%) out of 89,056 investigated fetuses met the inclusion criteria and had a normal ultrasound result without any abnormality. The Δ between our study group and the control group was 0.08% (CIΔA: 0–0.5%). Including the meta-analysis, the median of the posterior distribution of Δ between P1 and P2 was 0.08% (CIΔB: 0–0.4%) (ΔB = P1–P2).

Conclusion: The posterior distribution of Δ between P1 and P2 including the meta-analysis corresponds to showing no difference between the cases and controls (95% CIΔB: 0–0.4%). The additional risk of a fetus with an ICPC for Trisomy 21 is 97.5% likely to be lower than 0.4% (about 1/250). However, in our collective, the positive predictive value of ICPC for Down syndrome was 0.16% (about 1/625). In prenatal counseling, the additional risk should be added to the individual risk (based on maternal age, earlier screening test results, and sonographic markers) and the diagnostic options including fetal DNA and diagnostic procedures should be discussed according to the posterior individual risk.

ARTICLE HISTORY
Received 3 September 2018
Revised 5 May 2019
Accepted 20 May 2019

KEYWORDS
Bayes theorem; Down syndrome; isolated choroid plexus cyst; prenatal ultrasonography; second trimester

1. Introduction

The association of the choroid plexus cyst with chromosomal abnormalities has been discussed since 1986 when Nicolaides first described a positive correlation [1]. The cyst located in the choroid plexus in the human brain is filled with cerebrospinal fluid that is probably trapped within tangled villi [2]. The isolated plexus cyst occurs in about 0.95% [3] to 2.45% [4] of the pregnancies. The contribution of the isolated choroid plexus cyst on Trisomy 21 is a frequently investigated topic in literature and there is agreement that the association is statistically insignificant [5–11]. However, Yoder et al. found a positive correlation with a likelihood ratio for Trisomy 21 given ICPC being 1.87 but this increase in risk was not statistically relevant ($p = .16$) [5].

Kupferminc et al. highlighted the clinical importance of the association of ICPC and Trisomy 21 [12]. Others found no association of ICPC with Trisomy 21 [4,13–15]. These results leave uncertainty about how

CONTACT Constanze Kürten constanze_kuerten@me.com Department of Gynecology and Obstetrics, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

the isolated plexus cyst contributes to increasing the risk of Trisomy 21. In these days, pregnant women have the option to use a non-invasive-prenatal-test (NIPT) to detect a fetal chromosomal defect from a maternal blood sample which was first implemented in 2011 [16]. The results of a survey of European healthcare providers from 2019 demonstrated an increasing usage of NIPT in five European countries (Spain, Italy, UK, France, and Germany) throughout the recent years [17].

For pregnant women who have no abnormality seen in the detailed ultrasound scan, NIPT is a cost-effective screening test for Trisomy 13, 18, and 21. A meta-analysis and systematic review published in 2016 found the specificity at 99.9% and the sensitivity of NIPT at 99.3% for Trisomy 21 [18]. The detection rate and false-positive rate for Trisomy 21 was estimated with 99.7% (95% CI: 99.1–99.9%) and 0.04% (95% CI: 0.02–0.07%), respectively in a meta-analysis from 2017 [19]. The detection rates for Trisomy 18 and 13 are equally reliable with 97.9 and 99.0%, respectively [19]. However, the patient should be informed about the disadvantages of the test: in a low-risk population, Taylor-Phillips et al. estimated the sensitivity of the NIPT for Trisomy 21 with 95.9%, for Trisomy 18 with 86.5%, and for Trisomy 13 with 77.5% using a bivariate meta-regression analysis [18]. Moreover, sex chromosome aneuploidies (e.g. Klinefelter syndrome) show a detection rate between 90.0 and 93.0% with a false-positive rate of 0.14–0.23% [20]. In addition, there is no recommendation for using the NIPT to detect structural anomalies, e.g. microdeletion [21]. In general, any positive test result must be confirmed by diagnostic procedures [22].

Regarding Trisomy 21, the NIPT might be a useful test method in cases of a low or intermediate *a-priori* risk [22]. A risk assessment of the ICPC regarding Trisomy 21 can, therefore, be of great importance for additional recommendations for prenatal counseling.

Due to a generally low prevalence of the combination Trisomy 21/ICPC, a meta-analysis can help to draw conclusions for prenatal counseling. Yoder et al. included 13 prospective studies ($n = 1346$ ICPC, Trisomy 21 = 5) using the Mantel–Haenszel fixed effects model of meta-analysis [5].

Bayesian evidence synthesis is an alternative to classical statistical approaches to perform meta-analysis [23,24]. It is based on the construction of a formal probability model by combining the results of each piece of evidence collected in the systematic review. In Bayesian evidence synthesis, we build a coherent probability model, which combines all the available information regarding a topic or investigation. In particular, the Bayesian approach of meta-analysis provides a transparent method to combine different study types [25]. For example, aggregated results from RCTs (randomized control trials) can be combined with IPD (individual participant data) from observational studies [26].

The aim of this paper is to perform Bayesian evidence synthesis of the available results from studies that have reported the rate of Trisomy 21, given the positive result of ICPC. To investigate this issue, we are going to combine the published evidence with our large prenatal database. Furthermore, recommendations are given for the prenatal counseling of parents whose fetus showed an isolated plexus cyst.

2. Methods

2.1. Characteristics of the prenatal IPD (individual participant data)

In this retrospective controlled cohort study, we searched the prenatal database from our third-level referral center for all patients that underwent a detailed ultrasound examination following the guidelines of the German ultrasound society in medicine between the years 2000 and 2014 [27]. Between 18 + 0 and 26 + 6 gestational weeks, 89,056 patients were identified. All ultrasound scans were performed by experts for prenatal diagnosis using high-resolution ultrasound equipment. Information on pregnancy outcome and fetal karyotype was obtained from prenatal cytogenetic reports, birth clinic reports, follow-up phone calls, or our outcome questionnaires. We obtained participants' written informed consent for an anonymized study publication. The ethics committee of the University of Düsseldorf accepted our study.

The inclusion criteria for the study group comprised: singleton pregnancy, 18 + 0–26 + 6 gestational weeks, detection of isolated choroid plexus cyst. "Isolated" is defined as a plexus cyst without any fetal abnormality, soft marker, or other anomaly seen in the ultrasound examination. One thousand two hundred twenty met the criteria and were recruited for the study group.

The control group was generated from the same collective of 89,056 patients and contained 66,606 pregnancies. The inclusion criteria were: singleton pregnancy, 18 + 0–26 + 6 gestational weeks, a completely normal ultrasound result without any major/minor defect, soft marker, or any fetal abnormality that is not listed as a norm variant. A major defect was defined as a serious illness or a lifetime limiting

anomaly e.g. severe ventricle septum defect. Minor defect contained an anatomical structure or a functional defect that does not cause serious disability or illness, e.g. polydactyly. The classification as a soft marker follows the specifications of Aagaard–Tillery et al. [28]. We classified the same ultrasound results as normal findings in the study and control group: moderate uteroplacental resistance, double kidney artery, placenta insufficiency, dextrorotatory aortic arch, persisting umbilical vein, corpus luteum cyst, insertio velamentosa, solitary kidney cyst, polyhydramnios, oligohydramnios, placenta praevia, single umbilical cord artery, myomas, amniotic duplicates, hematoma. The exclusion criteria for both groups are outlined in Table 1.

We compared the results of the study group with the outcome of the control group.

2.2. Systematic search of literature

A meta-analysis of the literature using MEDLINE (search term: "1995/01/01"[Date - Publication]: "2017/12/31"[Date - Publication] AND (choroid plexus cyst ultrasound AND ("Trisomy" OR "Down Syndrome" OR "Down-Syndrome" OR "Karyotype" OR "chromosome abnormalities" OR "chromosome abnormality" OR "congenital anomalies") English) was created. The search term found 111 articles of which 22 could be included with the following inclusion criteria: singleton pregnancy, examination period: second trimester, number of ICPC was given, number of Trisomy 21 cases with an ICPC was given, study published between 1995 and 2017. See the flow chart in Figure 1 for more information. An overview of the included studies is given in Table 2.

2.3. Bayesian meta-analysis and risk assessment

The methodology that we propose has three steps:

a. Synthesis of the published results by using a Bayesian meta-analysis model (see Figure 2 for results).
b. Construction of a posterior predictive distribution from the meta-analysis. This distribution is used as a meta-analytic prior (MAP) distribution for risk assessment [29].
c. Risk assessment based on a simple Bayesian model, which incorporates the information of the published results and the IPD prenatal database (see Figure 3).

2.3.1. Synthesis of the published results and calculation of the MAP

A meta-analysis following a Beta-Binomial hierarchical model [30] was used to learn about the additional risk for Trisomy 21 when an isolated plexus cyst was detected. This model synthesizes the results of studies by considering that results between studies are exchangeable. The exchangeability between studies allows correcting each study result by learning from the results from the others. In this way, a study with unusual results is pooled towards the overall mean of the other studies. This is known as "the shrinkage effect" in meta-analysis. In addition to the Beta-Binomial hierarchical model, we fit a simple Beta-

Table 1. Synopsis of study exclusions and patients characteristics in total numbers and percentage (%) of the study and the control group.

Characteristics	Study group total numbers/values	Control group total numbers/values
Ethnicity		
Caucasian	1,571 (98.99%)	86,982 (99.44%)
Asian	4 (0.25%)	164 (0.19%)
Oriental	5 (0.32%)	102 (0.12%)
Black	4 (0.25%)	52 (0.06%)
Mixed	3 (0.19%)	168 (0.19%)
Total	1,587	87,469
Study exclusions		
Prenatal major defect*	108	1,500
Prenatal minor defect **	17	155
Other soft markers ***	129	4494
No outcome/ No consent	113	14,714
Number of patients	1,220	66,606
Mean maternal age at examination in years	31.9	32.8
Mean gestational weeks	20.7	21.2

$n = 89{,}056$.
*e.g. major heart disease.
**e.g. moderate hydronephrosis.
***e.g. echogenic focus.

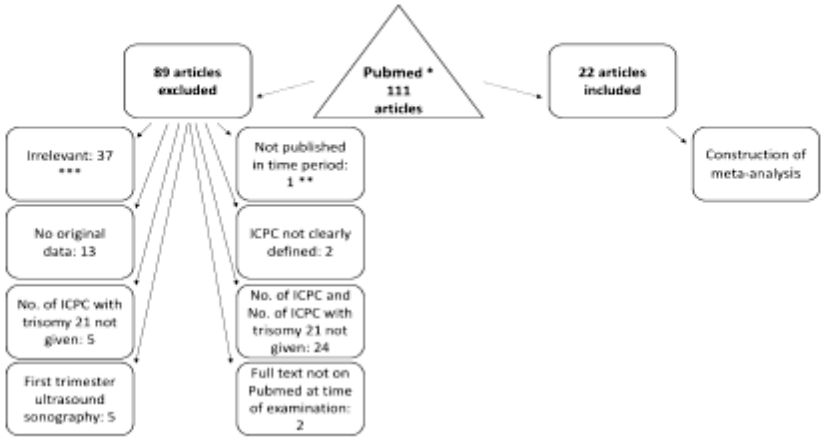

Figure 1. Flow chart explaining the criteria for inclusion and exclusion for the meta-analysis. * Search term: "1995/01/01"[Date – Publication] : "2017/12/31"[Date – Publication] AND (choroid plexus cyst ultrasound AND ("Trisomy" OR "Down Syndrome" OR "Down-Syndrome" OR "Karyotype" OR "chromosome abnormalities" OR "chromosome abnormality" OR "congenital anomalies") english) ** Not published between 01/01/1995 and 12/31/2017 *** Article does not refer to the question.

Table 2. Studies used for the meta-analysis.

Year	Author	Type of study	Mean GA (week)	Cases of ICPC with Trisomy 21	Total cases of ICPC
2015	Irani et al. [13]	Cross- sectional study	17	0	64
2008	Beke et al. [38]	Retrospective study	17*	1	212
2008	Goetzinger et al. [9]	Retrospective cohort study	19.4	3	1111
2007	Smith-Bindmann et al. [7]	Population-based cohort study	17*	2	169
2004	Sahinoglu et al. [39]	Retrospective study	19*	1	102
2004	Bronsteen et al. [33]	Retrospective study	19*	2	1060
2004	Coco and Jeanty [4]	Retrospective study	19*	0	311
2002	Bird et al. [32]	Retrospective study	17*	0	341
1999	Brown et al [40]	Prospective study	17.8	1	224
1999	Sullivan et al. [41]	Retrospective cohort study	NA	0	66
1999	Vergani et al. [31]	Prospective cohort study	17	1	24
1998	Leonardi et al. [42]	Retrospective study	19	0	131
1998	Morcos et al. [43]	Retrospective study	NA	1	181
1998	Chitty et al. [44]	Prospective cohort study	17*	1	121
1998	Sohn et al. [45]	Prospective cohort study	19.3	0	41
1997	Geary et al. [11]	Prospective study	NA	0	78
1997	Reinsch [46]	Prospective study	17*	0	263
1997	Digiovanni et al. [47]	Retrospective cohort study	18.2	0	89
1996	Shields et al. [48]	Retrospective study	20	1	274
1996	Gray et al. [49]	Prospective study	18.4	0	191
1995	Gupta et al. [14]	Prospective study	NA	0	548
1995	Gonen et al. [50]	Retrospective cohort study	17*	0	108

*: Estimated; NA: not available; ICPC: isolated choroid plexus cyst.

Binomial independent model to assess the shrinkage effect between studies (see Figure 2 for results).

We use the Beta-Binomial hierarchical model to compute the posterior predictive distribution of P1 = probability (Trisomy 21 | ICPC). The histogram of this posterior predictive distribution was approximated by using a mixture of two normal distributions [29]. This mixture distribution represents the information that can be extracted from the available published results. We use this result as the prior distribution for "P1" in the subsequent analysis.

2.3.2. Risk assessment by combining the meta-analysis and the database results

The prenatal database has cases with ICPC and controls with normal values (= normal ultrasound result).

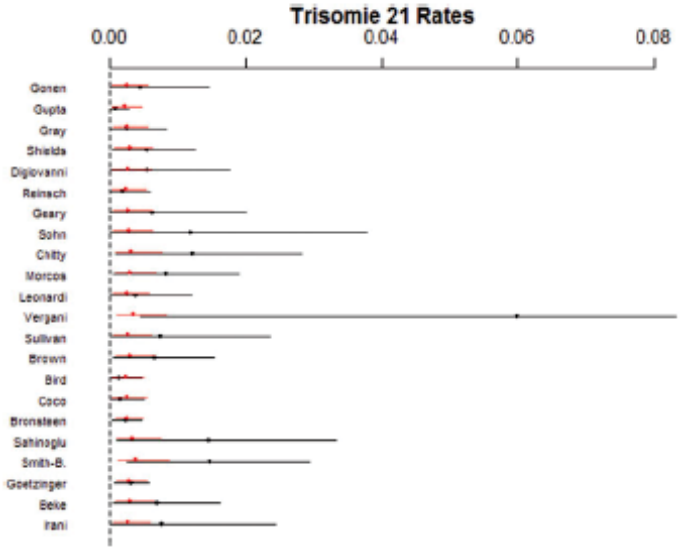

Figure 2. Results of the Bayesian analysis of each study included in the systematic review. The lines corresponds to posteriors of the probability of Trisomy 21 given ICPC. These posteriors are calculated for each study under different meta-analysis models: The black lines corresponds to the 95% posterior intervals under the Beta-Binomial independent model. The red lines corresponds to the 95% posterior intervals under the Beta-Binomial hierarchical model, which we chose for our meta-analysis. We can see a substantial shrinkage effect under the hierarchical model. This effect corrects each study results by pooling their results towards the pool mean.

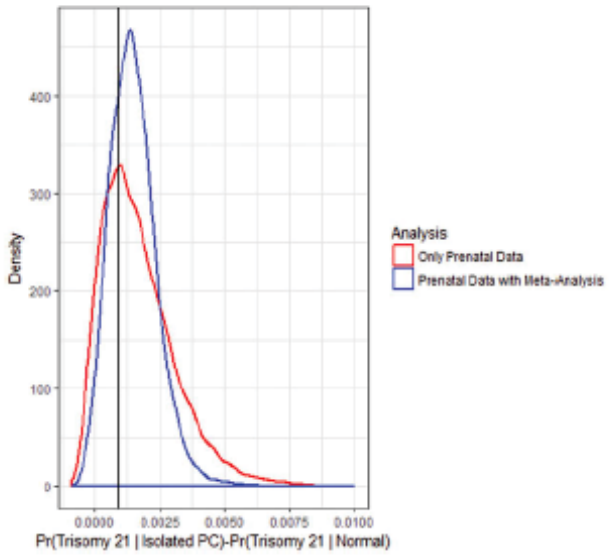

Figure 3. Risk assessment: comparison of the posterior distribution of the difference of probability (Trisomy 21 | ICPC)–Probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound). The red line is the posterior density without the information of the meta-analysis. The blue line is the posterior, which includes the information of the meta-analysis. Clearly, there is an increase of information by using the meta-analysis results, which is visualized by the reduction in the dispersion. The black line is the observed difference (0.0008).

We define P2 = probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound), the aim of the analysis was to estimate the difference between the probability (Trisomy 21 | ICPC) and the probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound) by incorporating the prior information of the published results.

A 95% posterior interval of the difference Δ= P1 – P2 was used to assess the risk of Trisomy 21. To calculate this posterior distribution, a uniform prior distribution for P2 was used in combination with the informative prior of P1 (calculated from the meta-analysis).

A schematic representation of the risk assessment is the following:

	Parameters of interest	
Available Evidence	Probability of Trisomy 21 given a positive ICPC	Probability of Trisomy 21 given a normal ultrasound
Prior information	Published studies (P1)	Not collected
IPD	Prenatal database	Prenatal database (P2)
Risk assessment	Combine published studies' results and prenatal database	Only prenatal database

2.3.3. Statistical computations

The statistical analysis was performed with the statistical software R and the Bayesian MCMC (Markov Chain Monte Carlo) computations with the software JAGS. The package R2jags was used to link R with JAGS. In each analysis, we used two MCMC runs of 20,000 iterations and we discarded the first 5000 for the burn-in period. Convergence was assessed visually by using the R package coda. The results of Bayesian analyses are presented by the posterior distributions and their summaries: Posterior means, standard deviations, quantiles (2.5, 50, and 97.5%) and the histogram of the posteriors.

3. Results

3.1. Patient characteristics of the prenatal database

In total, of the 89,056 patients, we found 1587 fetuses either with a choroid plexus cyst isolated or with other anomalies (prevalence 1.78%). From this group, we excluded 367 cases that had other major or minor defects (108 resp. 17), other ultrasonographic markers (129) e.g. echogenic focus or incomplete data/no study consent (113) (see Table 1). We then recruited 1220 patients with isolated choroid plexus cyst (prevalence 1.37%) for the study group. In this group, the mean maternal age was 31.9 years and the mean gestational age was 20.7 weeks.

In the study group, two fetuses were born with Trisomy 21 (0.16%, 95% CI: 0.1–0.6%). For more information on chromosomal abnormalities, maternal age, gestational age and location of the cyst in fetuses with ICPC see Table 3.

3.2. Meta-analysis results

We applied the Beta-Binomial hierarchical model to synthesize the data in the meta-analysis. The median of the pooled probability of Trisomy 21 given isolated PC across the published data that was included in the meta-analysis was 0.2% (95% CI: 0.1–0.4%), the corresponding posterior mean was 0.2% and the standard deviation was 0.1%. See Figure 2 for the posteriors of the probability of trisomy 21, given ICPC under the two different Bayesian meta-analysis models: the black lines correspond to the Beta-Binomial independent model and the red lines to the hierarchical model. We can see that there is a strong shrinkage effect between the studies. In particular studies with low sample size and the extreme results, e.g. Vergani et al. [31] are corrected towards the pooled mean of the meta-analysis.

3.3. Risk assessment

In the control group, 66,606 pregnancies met the inclusion criteria and the mean maternal age within this group was 32.8 years, the mean gestational age was 21.2 weeks (Table 1). Within this group, 50 cases of trisomy 21 were detected (0.08%, 95% CI: 0.05–0.1%).

Based on our prenatal data, the difference between the probability (Trisomy 21 | ICPC) and the probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound) was 0.08% ($CI\Delta^A$: 0–0.5%). Including the information of the meta-analysis, the median of the posterior distribution of delta (Δ = P1–P2) was 0.08% ($CI\Delta^B$: 0–0.4%). The increase of information using the meta-analysis for the delta is demonstrated in Figure 3.

4. Discussion

In concordance to the majority of studies, our study did not show a relevant statistical difference between our study group and our control group.

However, in contrast to other studies, we can provide a predictive distribution of the prevalence and

Table 3. Synopsis of the results of the study group.

Cases	Chromosomal Abnormality	Maternal age	Gestational weeks at ultrasound examination	Location of the cyst
Case 1	Trisomy 21	40	18+0	Right ventricle
Case 2	Trisomy 21	39.7	22+1	Right ventricle
Case 3	Trisomy 18	36.5	20+5	Right ventricle
Case 4	Trisomy 18	39.9	21+0	Both ventricles

Information on maternal age, gestational weeks of ultrasound examination and location of the cyst is given for every fetus with a chromosomal abnormality.

the additional risk using the Bayesian approach for combining our data with a meta-analysis. The amount of additional information by including the meta-analysis is shown in Figure 3.

In this study, the prevalence of an isolated plexus cyst among 89,056 women was 1.37%, which is in concordance with the results of the literature [3,4].

In our study, 2 out of 1220 fetuses with isolated plexus cyst had Trisomy 21 (0.16%, 95% CI: 0.01–0.06%). A retrospective study published in 2008 by Goetzinger et al. presents the highest number of positive cases of Trisomy 21, given an isolated plexus cyst: 3/1111 (0.27%) [9]. The studies with the largest number of cases that did not have Trisomy 21 among fetuses with ICPC in recent years were Coco et al. and Bird et al. (311 resp. 341) [4,32]. See Table 2 for more studies.

Our study group and control group were derived from one coherent collective. The indication for ultrasonography was mainly maternal anxiety and/or previous abnormal ultrasound results. The amount of major defects in the total collective was 1,608/89,056 (1.81%) which reflects our population being a referral centers' collective. Mean maternal age and mean gestational age in our study group were 31.9 and 20.7 in comparison with 30.0 and 19.4 in the study of Goetzinger et al. [9]. Similar to Bronsteen et al., we defined an isolated finding as no other abnormality is seen in the ultrasound [33]. In addition, we gave exact information of what ultrasound finding was seen as a major defect, minor defect, ultrasonographic marker, or a norm variant (Table 1).

The collective of both our groups represents a high-risk population, so the results are not representative for the whole population in Germany.

The mean gestational age in our study and control group is comparable (20.7 resp. 20.1), but the difference in mean maternal age between the groups is approximately 1 year (31.9 resp. 32.8). Since the maternal anxiety as an indication correlates with higher maternal age, the mean maternal age of the total collective is increased. The mean age in the study group is not increased due to the fact that in about 1/3 of cases, an indication for referral was the choroid plexus cyst itself, which is not correlated with age.

Across the studies, we found 16 cases of Trisomy 21 out of 6,292 fetuses with isolated plexus cyst (0.25%). Using a classical meta-analysis of proportions, the variability between the chosen studies were estimated with 0, which is misleading (see Table 2). The predictive and pool confidence intervals were the same, which is not possible from a statistical point of view. Yoder et al. already complains in 1999 about the "lack of uniformity" of the different studies (e.g. study design) [5].

We addressed this problem by using the Bayesian approach for our meta-analysis in combination with our data. Using our control group and incorporating all information of the meta-analysis, we computed the best possible approximation to the difference between the probability (Trisomy 21 | ICPC) and the probability (Trisomy 21 | Normal Ultrasound) with a confidence interval of 0–0.04%. Covering the zero, this result does not show a statistically significant increase in risk but utilizes all the available data to quantify the additional risk of an ICPC for Down syndrome. We calculated that the additional risk for Trisomy 21 of a fetus with an ICPC is 97.5%, likely to be lower than 0.4% (about 1/250).

In total, the *a-priori* risk based on maternal age or earlier abnormal serum biochemistry is more relevant for the individual risk of the mother than the finding of a plexus cyst. With respect to the mentioned findings, we recommend any patient with fetal ICPC and a high *a-priori* risk, a counseling about the additional but low risk for Trisomy 21 (95% CI: 0–0.4%) and to discuss the benefits and risks of amniocentesis compared to a non-invasive-prenatal-test (NIPT). Some studies have shown that amniocentesis and chorionic villus sampling in experts' centers do not alter the *a-priori* risk of the natural miscarriage rate [34,35]. A recent study reported a procedure-related risk after amniocentesis of 0.11% [36]. The American College of Obstetrics and Gynecology recommends to offer but not to encourage an invasive testing when an isolated cyst is detected [37].

In cases of fetal ICPC and a low or normal *a-priori* risk, the NIPT might be a useful test method to screen for Trisomy 21, in particular. However, the pregnant

woman should be informed in detail about the disadvantages of NIPT mentioned earlier [20–22].

In our opinion, the result of our study justifies that the patient should be informed about the additional risk of Trisomy 21 which is to be added to the individual *a-priori* risk.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

[1] Nicolaides KH, Rodeck CH, Gosden CM. Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations. Lancet. 1986; 327:283–287.

[2] Kennedy KA, Carey JC. Choroid plexus cysts: significance and current management practices. Semin Ultrasound CT MR. 1993;14:23–30.

[3] Demasio K, Canterino J, Ananth C, et al. Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old. Am J Obstet Gynecol. 2002;187:1246–1249.

[4] Coco C, Jeanty P. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. J Ultrasound Med. 2004;23:899–906.

[5] Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, et al. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. Obstet Gynecol. 1999;93:869–872.

[6] Walkinshaw SA. Fetal choroid plexus cysts: are we there yet? Prenat Diagn. 2000;20:657–662.

[7] Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. Prenat Diagn. 2007;27:535–544.

[8] DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16:133–141.

[9] Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:285.e1–6.

[10] Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;8:232–235.

[11] Geary M, Patel S, Lamont R. Isolated choroid plexus cysts and association with fetal aneuploidy in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;10:171–173.

[12] Kupferminc MJ, Tamura RK, Sabbagha RE, et al. Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. Am J Obstet Gynecol. 1994;171: 1068–1071.

[13] Irani S, Ahmadi F, Javam M, et al. Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan Institute: a 3-year study. Iran J Reprod Med. 2015;13: 571–576.

[14] Gupta JK, Farrell TA, Hau CM, et al. Clinical significance of fetal choroid plexus cysts. Lancet. 1995;346: 724–729.

[15] Nadel AS, Bromley BS, Frigoletto FD, et al. Isolated choroid plexus cysts in the second-trimester fetus: is amniocentesis really indicated? Radiology. 1992;185: 545–548.

[16] Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med. 2011;13:913–920.

[17] Benachi A, Caffrey J, Calda P, et al. Understanding attitudes and behaviors towards cell-free DNA-based noninvasive prenatal testing (NIPT): A survey of European health-care providers. Eur J Med Genet. 2019; S1769–7212:30711-0

[18] Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6:e010002.

[19] Gil MM, Accurti V, Santacruz B, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50:302–314.

[20] 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 Med. 2015;36:507–510.

[21] Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2016;18:1056–1065.

[22] Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al. DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany recommendations for the implementation of first-trimester screening, detailed ultrasound, cell-free DNA screening and diagnostic procedures. Ultraschall Med. 2019;40:176–193.

[23] Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Stat Methods Med Res. 2001;10:277–303.

[24] Spiegelhalter DJ, Abrams KR. Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. Statistics in practice. Chichester; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2004. p. 267–299.

[25] Verde PE, Ohmann C. Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications. Res Syn Meth. 2015;6:45–62.

[26] Verde PE, Ohmann C, Morbach S, et al. Bayesian evidence synthesis for exploring generalizability of treatment effects: a case study of combining randomized and non-randomized results in diabetes. Statist Med. 2016;35:1654–1675.

[27] Merz E. DEGUM-standards in prenatal level II ultrasound diagnosis (18–22 weeks of Gestation). Ultraschall Med. 2001;22:199.

[28] Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, et al. Role of second-trimester genetic sonography after Down

syndrome screening. Obstet Gynecol. 2009;114:1189–1196.
[29] Schmidli H, Gsteiger S, Roychoudhury S, et al. Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. Biom. 2014;70:1023–1032.
[30] Best N, Ashby D, Dunstan F, et al. A Bayesian approach to complex clinical diagnoses: a case-study in child abuse. J R Stat Soc Ser A. 2013;176:53–83.
[31] Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, et al. Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. J Ultrasound Med. 1999;18:469–473.
[32] Bird LM, Dixson B, Masser-Frye D, et al. Choroid plexus cysts in the mid-trimester fetus–practical application suggests superiority of an individualized risk method of counseling for Trisomy 18. Prenat Diagn. 2002;22:792–797.
[33] Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, et al. Second-trimester sonography and Trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. J Ultrasound Med. 2004;23:241–245.
[34] Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after mid trimester amniocentesis. Obstet Gynecol. 2006;108:1067–1072.
[35] Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, et al. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. Obstet Gynecol. 2008;112:813–819.
[36] Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45:16–26.
[37] ACOG. ACOG practice bulletin No. 27: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):1–12.
[38] Beke A, Barakonyi E, Belics Z, et al. Risk of chromosome abnormalities in the presence of bilateral or unilateral choroid plexus cysts. Fetal Diagn Ther. 2008;23:185–191.
[39] Sahinoglu Z, Uludogan M, Sayar C, et al. Second trimester choroid plexus cysts and Trisomy 18. Int J Gynaecol Obstet. 2004;85:24–29.
[40] Brown T, Kliewer MA, Hertzberg BS, et al. A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentre study. Prenat Diagn. 1999;19:405–410.
[41] Sullivan A, Giudice T, Vavelidis F, et al. Choroid plexus cysts: Is biochemical testing a valuable adjunct to targeted ultrasonography? Am J Obstet Gynecol. 1999;181:260–265.
[42] Leonardi MR, Wolfe HM, Lanouette JM, et al. The apparently isolated choroid plexus cyst: importance of minor abnormalities in predicting the risk for aneuploidy. Fetal Diagn Ther. 1998;13:49–52.
[43] Morcos CL, Platt LD, Carlson DE, et al. The isolated choroid plexus cyst. Obstet Gynecol. 1998;92:232–236.
[44] Chitty LS, Chudleigh P, Wright E, et al. The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;12:391–397.
[45] Sohn C, Gast AS, Krapfl E. Isolated fetal choroid plexus cysts: not an indication for genetic diagnosis? Fetal Diagn Ther. 1997;12:255–259.
[46] Reinsch RC. Choroid plexus cysts–association with Trisomy: prospective review of 16,059 patients. Am J Obstet Gynecol. 1997;176:1381–1383.
[47] Digiovanni LM, Quinlan MP, Verp MS. Choroid plexus cysts: infant and early childhood developmental outcome. Obstet Gynecol. 1997;90:191–194.
[48] Shields LE, Uhrich SB, Easterling TR, et al. Isolated fetal choroid plexus cysts and karyotype analysis: is it necessary? J Ultrasound Med. 1996;15:389–394.
[49] Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, et al. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? Prenat Diagn. 1996;16:983–990.
[50] Gonen R, Dar H, Degani S. The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;58:153–155.

3 Diskussion

3.1 Prävalenz der Plexuszyste und Gesamtkollektiv

Im Nachfolgenden wird zunächst ein Überblick über das Gesamtkollektiv der Studie und die Häufigkeiten von Plexuszysten gegeben. Aus einem pränatalen Spezialzentrum (DEGUM III) wurden retrospektiv Patientendaten zwischen 2000 und 2014 gesammelt und anonymisiert ausgewertet. Die Indikation zur Ultraschalluntersuchung umfasste hauptsächlich maternale Angst und/ oder auffällige Ultraschallbefunde in der Vorgeschichte. Eingeschlossen wurden Patientinnen jeglicher Herkunft, die sich während der 18+0 und 26+6 Schwangerschaftswoche zu einem Feinultraschall vorstellten. Daraus ergab sich ein Gesamtkollektiv mit 89.056 Fällen von Einlingsschwangerschaften. Die Anzahl an *major defects* in diesem Gesamtkollektiv betrug 1.608 (1,81%). Diese Zahlen verdeutlichen, dass unser Studienkollektiv das Risiko einer Hochrisikopopulation wiederspiegelt. Im Übrigen handelt es sich um ein vorselektiertes Patientenkollektiv, da Patientinnen, die beispielsweise bei auffälligem ETS eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese und daher nicht mehr den Feinultraschall in Anspruch nahmen, nicht eingeschlossen sind.

Aus diesem Gesamtkollektiv konnten 1.587 (1,78%) PCZ im Ultraschall entweder isoliert oder in Kombination mit anderen Auffälligkeiten entdeckt werden. Diese Prävalenz an Plexuszysten entspricht damit den veröffentlichten Zahlen vergleichbarer Studien der aktuellen Datenlage. Geary et al. beschreiben 1997 in ihrem Kollektiv einen Anteil von 0,6% Plexuszysten in Ultraschallbefunden, während Dagklis et al. in 2008 einen Anteil von 5% angeben [42, 46].

In unserem Gesamtkollektiv aus Hochrisikopatienten fanden sich 214 fetale Trisomien 21 (0,24%). Eine Studie von Presson et al. aus dem Jahr 2013 schätzt eine Prävalenz von Down-Syndrom Patienten von 8,7/ 100.000 Einwohnern in den USA, also 0,0087% [47].

3.2 Diskussion der Ergebnisse der Studiengruppe

3.2.1 Die isolierte Plexuszyste und Trisomie 21

Die Mehrzahl der Autoren von veröffentlichten Studien ist der Meinung, dass der Zusammenhang zwischen dem Befund einer isolierten Plexuszyste und der fetalen Trisomie 21 statistisch nicht relevant ist [17, 18]. Auch unsere Studie zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied in diesem Zusammenhang.

Das beschriebene Gesamtkollektiv wurde in eine Studiengruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Studiengruppe enthielt Schwangerschaften mit einer isolierten Plexuszyste. Dies bedeutet, dass keine andere Anomalie oder *Softmarker* im Ultraschall neben der Zyste im genannten Schwangerschaftszeitraum zu sehen war. Diese Definition einer isolierten Plexuszyste nutzen auch Bronsteen et al. aus dem Jahr 2004 [48]. Das mittlere maternale Alter und das mittlere Schwangerschaftsalter betrug in unserer Studiengruppe 31,9 und 20,7 im Vergleich mit 30,0 und 19,4 der Studie von Goetzinger et al. aus 2008 [9].

Die Häufigkeit der isolierten Plexuszyste kann zwischen 0,95% [49] und 2,45% [21] variieren. In unsere Studiengruppe konnten 1.220 Fälle an isolierten Plexuszysten aufgenommen werden (1,37%), welches die Ergebnisse vergleichbarer Studien wiederspiegelt. Unsere Fallzahl mit 1.220 Feten mit isolierter Plexuszyste beschreibt die bisher höchste Anzahl an Fällen in der Literatur. Die nächst höhere Fallzahl berichteten bisher Goetzinger et al. mit ihrer Studie aus 2008 mit 1.111 Fällen von isolierten Plexuszysten [50].

In unserem Studienkollektiv gab es zwei Fälle von Trisomie 21 (0,16%, 95% KI: 0,1%-0,6%) bei isolierter Plexuszyste. Ein Fall wurde pränatal mithilfe von Amniozentese in der 16. Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Beim anderen Fall wurde pränatal keine Auffälligkeit entdeckt, postnatal jedoch eine Trisomie 21 diagnostiziert. Die Häufigkeit von Trisomie 21 bei isolierter Plexuszyste ist nicht einheitlich in der Literatur. Goetzinger et al. präsentieren die höchste

Fallzahl an Trisomie 21 erkrankten Feten bei isolierter Plexuszyste: 3/1.111 (0,27%) [50]. Smith-Bindmann et al. identifizierten 2 Feten mit an Trisomie 21 erkrankten Feten unter 169 Feten mit isolierter Plexuszyste (1,18%) [19]. Die retrospektiven Studien von Coco et al. aus 2004 und von Bird et al. aus 2002 fanden dagegen keinen Fall von Trisomie 21 unter 311 beziehungsweise 341 Feten mit isolierter Plexuszyste [21, 51]. Ein *Review* aus dem Jahr 2000 zeigt ein Risiko für Trisomie 21 von 6/2.049, nachdem 16 Hochrisikopopulationen untersucht wurden [18].

3.2.2 Andere Aneuploidien

Des Weiteren wurden 2 Fälle mit Trisomie 18 (0,16%) entdeckt. Das Auftreten der Trisomie 18 unter Feten mit isolierten Plexuszysten unterscheidet sich von den Ergebnissen der Literatur. In einer retrospektiven Studie von Bronsteen et al. aus dem Jahr 2004 fand sich kein Fall von Trisomie 18 unter 1.060 Feten mit isolierter Plexuszyste [48]. Shields et al. dagegen fanden 5 Fälle in 274 Feten mit isolierter Plexuszyste (1,82%) [27]. Walkinshaw et al. ermittelten in 16 Hochrisikopopulationen ein Risiko von 1/128 für Trisomie 18 [18]. Es wurde geschlussfolgert, dass sehr große Fallzahlen benötigt werden, um das tatsächliche Risiko von Trisomie 18 zu erfassen [18]. Einheitlicher ist die aktuelle Studienlage mit dem Auftreten von Trisomie 18 bei Feten mit einer Plexuszyste, die in Kombination mit anderen Auffälligkeiten im Ultraschall auftreten. Sahinoglu und Kollegen beschreiben ein Auftreten von einer Plexuzyste und anderen Ultraschallauffälligkeiten bei Feten mit Trisomie 18 in 28,5% der Fälle [52]. Bronsteen et al. fanden 25 nicht isolierte Plexuszysten in den Ultraschallbefunden unter 50 Feten (50%) mit Trisomie 18 [48].

3.2.3 Größe der Plexuszyste

Die 1.220 Fälle von isolierten Plexuszysten wurden auf ihre Größe hin untersucht und die Ergebnisse inklusive des prä- oder postnatalen Karyotyps in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: **Größe der isolierten Plexuszysten in der Studiengruppe in Hinblick auf Aneuploidien**

Größe	Gesund	Trisomie 18	Trisomie 21
Alle IPCZ < 10mm	579	0	1
Unbekannt	574	0	1
Eine IPCZ > 10mm	63	2	0

IPCZ: isolierte Plexus choroideus Zyste; mm: Millimeter; Unbekannt: keine Angaben des Untersuchers zur Größe

Gray et al. und Ostelere et al. leiten bereits in den 90er Jahren aus den Ergebnissen ihrer Arbeiten ab, dass bei einer Plexuszyste, die über 10 mm an Durchmesser einnimmt, ein größeres Risiko für Aneuploidien, speziell für Trisomie 18, bestehen kann [24, 53]. In beiden genannten Studien geht es jedoch nicht wie bei unserer Arbeit um die isolierte Plexuszyste, sondern um die Plexuszyste mit anderen Ultraschallauffälligkeiten. Auch Sahinoglu und Kollegen berichten in 2003, dass die Zysten in Trisomie-18-Feten über 10 mm an Durchmesser einnahmen [52]. Die genannten Aussagen lassen sich in den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigen. Beide Feten mit Trisomie 18 besitzen mindestens eine Plexuszyste von über 10 mm Durchmesser. Diese Ergebnisse über das Auftreten von Trisomie 21 und Trisomie 18 in Hinblick auf die Größe der isolierten Plexuszyste lassen sich jedoch nur bis zu einem gewissen Grad interpretieren, da es jeweils nur 2 Fälle der einzelnen Aneuploide gab.

3.2.4 Lokalisation der Plexuszyste

Die 1.220 Fälle an isolierten Plexuszysten wurden weiterhin in Hinblick auf ihre Lokalisation untersucht. Die Ergebnisse inklusive des prä- oder postnatalen Karyotyps sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: **Lokalisation der isolierten Plexuszysten in der Studiengruppe in Hinblick auf Aneuploidien**

Lokalisation	Gesund	Trisomie 18	Trisomie 21
Beidseits	450	1	0
Links	242	0	0
Rechts	362	1	2
Unbekannt	162	0	0

Beidseits: Plexuszyste in beiden Seitenventrikeln; Links: Plexuszyste im linken Seitenventrikel; Rechts: Plexuszyste im rechten Seitenventrikel; Unbekannt: keine Angaben des Untersuchers zur Lokalisation

Auch die Ergebnisse über das Auftreten von Trisomie 21 und Trisomie 18 in Hinblick auf die Lokalisation der isolierten Plexuszyste lassen sich wegen der geringen Fallzahl kaum aussagekräftig interpretieren. Einige Studien geben an, dass das Risiko für Aneuploidien durch die Lokalisation einer Plexuszyste nicht verändert wird [18, 24, 27-29]. Ebenso wird das Risiko durch die Anzahl der Zysten nicht verändert. Dies gilt für das Vorliegen von mehr als einer Zyste im Seitenventrikel oder das Vorhandensein von bilateralen Zysten in beiden Seitenventrikeln [20, 25]. Auch eine aktuellere Originalarbeit von Beke et al. aus dem Jahr 2008 sieht keine Assoziation zwischen unilateralen und bilateralen Plexuszysten in Bezug auf Aneuploidien [54].

3.2.5 Morphologie der Plexuszyste

Auffällig in den Ergebnissen dieser Arbeit war, dass beide Fälle von Trisomie 18 unter den isolierten Plexuszysten dem ausgestanzten Erscheinungsbild angehörten und mindestens eine Zyste einen Durchmesser über 10 Millimeter besaß. Im Folgenden sind die beiden Fälle der Trisomie 18 im Ultraschallbild in Abb. 3 und Abb. 4 dargestellt.

Abb. 3: **Fall 1: Isolierte Plexus choroideus Zyste bei einem Fetus mit Trisomie 18.** Untersuchungszeitpunkt: Schwangerschaftswoche 20+5**;** Alter der Mutter zum Untersuchungszeitpunkt: 36 Jahre; Größe: Mindestens eine Zyste über 10 Millimeter, Lokalisation: Rechts
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

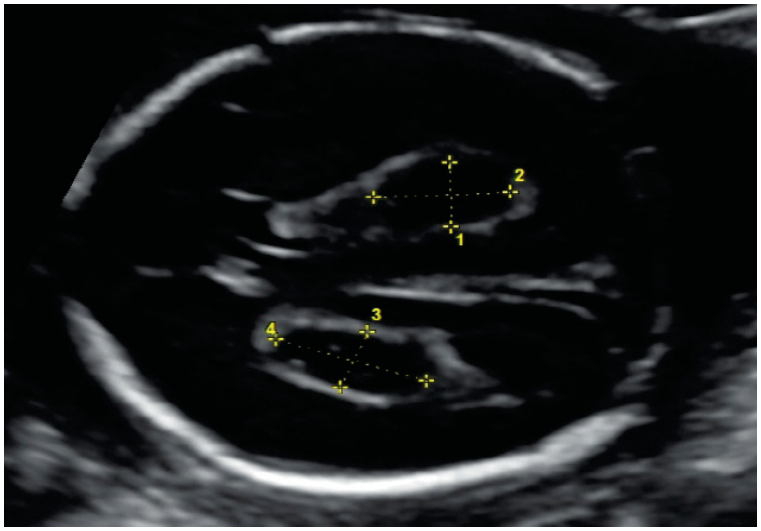

Abb. 4: **Fall 2: Isolierte Plexus choroideus Zyste bei einem Fetus mit Trisomie 18.** Untersuchungszeitpunkt: Schwangerschaftswoche 21+0**;** Alter der Mutter zum Untersuchungszeitpunkt: 39 Jahre; Größe: Mindestens eine Zyste über 10 Millimeter, Lokalisation: Beidseits
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

In vergleichbaren Originalarbeiten sind aktuell keine Daten bezüglich einer Assoziation von der Morphologie einer Plexuszyste mit Aneuploidien zu finden [13, 52]. Um die Frage nach dem Einfluss der Morphologie einer vorhandenen Plexuszyste – sei es isoliert oder in Kombination mit anderen Ultraschallauffälligkeiten – endgültig beantworten zu können, werden jedoch

größere Fallzahlen von Trisomie 18 beim Vorhandensein einer Plexuszyste benötigt.

3.3 Diskussion der Ergebnisse der Metaanalyse

3.3.1 Auftreten von Trisomie 21 bei einer isolierten Plexuszyste

Wie in Kapitel 3.2.1 bereits erwähnt, hat sich die geringe Fallzahl an Trisomie-21-Feten mit isolierten Plexuszysten in unseren Ergebnissen bestätigt. Um genauere Angaben über Häufigkeiten und Prävalenz (Trisomie 21| IPCZ) geben zu können, wurde eine Metaanalyse aus vorhandenen Studien erstellt. 22 Studien wurden eingeschlossen. Einschlusskriterien waren die Identifikation fetaler Einlingsschwangerschaften in den Originalarbeiten, Angabe der Anzahl isolierter Plexuszysten, Angabe der Anzahl an Trisomie-21-Feten mit isolierter Plexuszyste, Zeitpunkt der Untersuchung im 2. Trimenon und Veröffentlichung der Studie zwischen 1995 und 2017. Dabei fanden wir 16 Feten, die mit einer Trisomie 21 diagnostiziert wurden, unter insgesamt 6.292 Feten mit isolierter Plexuszyste (0,25%). Yoder et al. nahmen 13 prospektive Studien (n=1346 IPCZ, Trisomie 21=5) mit dem Mantel-Haenszel Fix-Effekt-Modell in ihre Metaanalyse auf. Dabei bemängeln sie schon im Jahr 1999 die fehlende Einheitlichkeit der Studien, die sich mit dieser Thematik befassen [17].

Das bayessche Verfahren ist ein statistischer Ansatz, um *Apriori*-Wahrscheinlichkeiten beim Vorliegen neuer Informationen anzupassen. In der Medizinstatistik ist es unter anderem nützlich bei der Durchführung von Metaanalysen [55]. Es bietet insbesondere eine transparente Methode zur Kombination verschiedener Studientypen [56]. So können beispielsweise Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien mit Ergebnissen aus Beobachtungsstudien kombiniert werden [57]. Nach der Erstellung der Metaanalyse liegt in unserer Arbeit der Median der *gepoolten* Wahrscheinlichkeit, bei isolierter Plexuszyste eine Trisomie 21 diagnostiziert zu bekommen, bei 0,2% (95% KI: 0,1%-0,4%).

3.3.2 Zusätzliches Risiko einer IPCZ für Trisomie 21

Durch die Integration einer Kontrollgruppe in die Metaanalyse konnte das zusätzliche Risiko einer isolierten Plexuszyste für das Auftreten von Trisomie 21 ermittelt werden. Dafür wurde aus dem Gesamtkollektiv eine Subgruppe mit 66.606 schwangeren Patientinnen und unauffälligem Feinultraschall ohne IPCZ generiert. Das mittlere mütterliche Alter innerhalb dieser Gruppe betrug 32,8 Jahre, das mittlere Schwangerschaftsalter 21,2 Wochen. Innerhalb dieser Gruppe wurden 50 Fälle von Trisomie 21 festgestellt (0,08%, 95% KI: 0,05%-0,1%). Basierend auf unseren eigenen, pränatalen Daten betrug die Differenz zwischen der Wahrscheinlichkeit (Trisomie 21| IPCZ) und der Wahrscheinlichkeit (Trisomie 21| Normaler Ultraschall) 0,08% (95% KI: 0,0%-0,5%). Unter Einbeziehung der Informationen der Metaanalyse betrug der Median dieser Differenz 0,08% (95% KI: 0,0%-0,4%). Auch wenn dies keinen Signifikanztest darstellt, zeigt dieses Ergebnis, dass der statistische Zusammenhang zwischen einer IPCZ und Trisomie 21 nicht relevant ist, da der Wert „0“ eingeschlossen ist. Des Weiteren wird dadurch deutlich, dass mit 97,5%-er Wahrscheinlichkeit bei isolierter Plexuszyste das zusätzliche Risiko für Trisomie 21 kleiner als 0,4% ist (1/250).

3.4 Stärken der Arbeit

Unsere Studiengruppe und Kontrollgruppe stammen aus demselben Gesamtkollektiv eines Pränatalzentrums, sodass eine einheitliche Untersuchung der Patientinnen und Erfassung der Daten gewährleistet ist. Mit 1.220 eingeschlossenen betroffenen Patienten ist das vorliegende Kollektiv das größte in der Literatur. Die IPCZ wird in unserem Zentrum genau definiert und die Fälle nach diesen speziellen Vorgaben ausgewertet. Sobald eine weitere Auffälligkeit neben der Plexuszyste in den Ultraschallergebnissen beschrieben wurde, wurde die Schwangere aus der Studiengruppe ausgeschlossen. Strukturelle anatomische Veränderungen, z.B. Doppelnierenarterie oder die einzelne Nabelschnurarterie, wurden nicht als Auffälligkeit gewertet und die Patientinnen wurden jeweils in die Studien- oder Kontrollgruppe aufgenommen.

Weitere Kriterien für einen Studienausschluss waren: fehlendes *outcome,* fehlendes Einverständnis der Schwangeren für eine anonymisierte Datennutzung*,* Befund eines *major defect,* Befund eines *minor defect* oder eines *Softmarker.* Insgesamt wurden in der Studiengruppe 367 Fälle ausgeschlossen.

Die Einteilung der Morphologie der Plexuszyste in „wabenartig“ und „ausgestanzt“ ist bisher in der Literatur noch nicht vorgenommen worden. Beide Fälle mit Trisomie 18 hatten ein ausgestanztes Erscheinungsbild. Dies ist ein möglicher Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen.

Die Ultraschalluntersuchungen wurden in einem Spezialzentrum der DEGUM Stufe II/ III und von Experten für Pränataldiagnostik vorgenommen. Die Befolgung der korrekten Durchführung der veröffentlichten Standards des Feinultraschalls nach DEGUM II stellt eine einheitliche Qualität und hohe Mindeststandards der Untersuchungen sicher [3]. Auch die technische und apparative Ausstattung entspricht internationalem Standard für Pränatalzentren und bildet jeweils den höchsten Entwicklungsstand für den Untersuchungszeitpunkt ab.

Die Durchführung einer Metaanalyse aus vorhandenen Quellen bietet mehrere Vorteile: Einerseits konnte die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse der Studiengruppe sichergestellt werden und andererseits ein größerer Gesamt-Datensatz für die Berechnung des zusätzlichen Risikos genutzt und somit die Breite des Konfidenzintervalls verschmälert werden. Die Beurteilung der Kontrollgruppe erlaubte letztendlich eine Berechnung der Risikodifferenz zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe, welche in dieser Form und Genauigkeit in der Literatur nicht zu finden ist. Für diese statistische Auswertung wurde mit Herrn PD. Dr. Pablo Emilio Verde, Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität Düsseldorf, zusammengearbeitet.

3.5 Schwächen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit Datensätzen aus einem Zentrum für Pränataldiagnostik. Im gesamten Kollektiv ergaben sich unter den 89.056 untersuchten Feten 1.608 (1,81%) mit mindestens einem *major defect*. Dies ist typisch für das Kollektiv eines Pränatalzentrum, das sich aus Überweisungen von niedergelassenen Kollegen zusammensetzt und folglich nicht repräsentative Ergebnisse der gesamten Bevölkerung wiederspiegelt.

Das mittlere Schwangerschaftsalter der Mutter in unserer Studien- und Kontrollgruppe war zwar vergleichbar (20,7 bzw. 20,1), aber der Unterschied im mittleren mütterlichen Alter zwischen den Gruppen beträgt etwa 1 Jahr (31,9 bzw. 32,8). Da die mütterliche Angst als Indikation mit einem höheren mütterlichen Alter korreliert, wird das mittlere mütterliche Alter des gesamten Kollektivs erhöht. Das Durchschnittsalter in der Studiengruppe wird nicht erhöht, da in etwa 1/3 der Fälle die isolierte Plexuszyste selbst ein Hinweis auf eine Überweisung war, die nicht mit dem Alter korreliert.

Außerdem lagen nur zwei Fälle mit Trisomie 21 in der Studiengruppe vor (0,16%). Dieser Wert entspricht zwar den Häufigkeiten aus den Ergebnissen veröffentlichter Studien. Jedoch sind es zu wenig Fälle, um einen Zusammenhang zu bestätigen oder auszuschließen. Diesem Problem wurde mit der Erstellung der Metaanalyse begegnet, welche eine Aussage für einen möglichen Zusammenhang ermöglicht.

3.6 Empfohlenes Vorgehen bei IPCZ und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das *Apriori* Risiko– bestimmt durch mütterliches Alter, biochemische maternale Parameter und sonographische Marker im Rahmen des ETS– relevanter für das individuelle Risiko der Mutter ist als der Nachweis einer isolierten Plexuszyste. Die vorliegende Studie ermöglicht das zusätzliche Risiko für Trisomie 21 bei

isolierter Plexuszyste zu quantifizieren. Dies kann den Eltern nun im Rahmen des persönlichen Beratungsgesprächs mitgeteilt werden. Die Frage, wie man nach dem Befund einer isolierten Plexuszyste aus ärztlicher Sichtweise konkret vorgehen sollte, lässt sich nicht pauschal beantworten. Vielmehr sollte die Möglichkeit einer diagnostischen Punktion, wie zum Beispiel der Amniozentese, und die Möglichkeit eines NIPT jeweils mit Vor- und Nachteilen besprochen werden.

Wie bereits erwähnt, besteht bei den Schwangeren immer noch eine Angst vor dem Abortrisiko bei diagnostischen Punktionen. Kosec et al. zeigten in 2014 mit Hilfe einer eigens entwickelten Skala, dass Schwangere nach Amniozentese mehr Angst haben als die Kontrollgruppe ohne Intervention [58]. Ältere Studien gehen davon aus, dass durch diagnostische Punktionen ein erhöhtes Arbortrisiko besteht. Tabor et al. veröffentlichten in 2009 eine nationale, registerbasierte Kohortenstudie und berechneten die Anzahl an Spontanaborten und intrauterinem Fruchttod nach diagnostischen Punktionen mit 1,4% (95% KI: 1,3%-1,5%) [59]. Neuere Studien belegen jedoch, dass kein erhöhtes Risiko für einen Abort nach diagnostischen Punktionen besteht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 schlussfolgert, dass das durch diagnostische Punktionen selbst entstehende *gepoolte* Risiko für eine Fehlgeburt bei 0,11% liegt (95% KI: -0,04%-0,26%) [60].
Wulff et al. veröffentlichten in 2016 eine nationale Kohortenstudie und konnten zeigen, dass bei durchgeführter Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese keine statistisch relevante Erhöhung der Komplikationsrate gegenüber der natürlichen Verlustrate besteht [61].

Beim Ultraschallbefund einer isolierten Plexuszyste empfiehlt das *American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)*, die werdenden Eltern nicht zu diagnostischen Punktionen zu ermutigen, sondern diese lediglich anzubieten und die Entscheidung den zukünftigen Eltern zu überlassen [62]. Lopez et al. und Irani et al. kommen zu dem Schluss, dass bei isolierter Plexuszyste nur in Kombination mit abnormalen serologischen Ergebnissen, zum Beispiel erhöhtes β-hCG, eine diagnostische Punktion indiziert ist [10, 63].

Aufgrund der Angst vor diagnostischen Punktionen wegen eines möglichen Abortrisikos greifen viele Schwangere auf den NIPT zurück. Seitdem im Jahr 1997 zum ersten Mal das gesamte fetale Genom im Blut der Schwangeren extrahiert wurde, wird diese neue Möglichkeit der Schwangerschaftsvorsorge kontinuierlich entwickelt und beginnt Eingang in den klinischen Alltag zu finden [64]. Der genaue Stellenwert im Vergleich zu anderen Verfahren wird noch ermittelt. Das *ACOG* erklärt im Jahr 2016, dass NIPT die höchste Sensitivität für den Nachweis von Trisomie 21, 13 und 18 aufweist [65]. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Metaanalyse und ein systematischer Review berechneten die Spezifität vom NIPT mit 99,9% und die Sensitivität mit 99,3% für Trisomie 21 [66]. Eine aktualisierte Metaanalyse aus dem Jahr 2015 weist allerdings darauf hin, dass die Testgüte für Trisomie 21 höher ist als für Trisomie 18 und Trisomie 13 [67].

In Deutschland können Patientinnen seit dem Jahr 2012 einen NIPT in Anspruch nehmen. Obwohl der NIPT bisher nur die Trisomien 13, 18 und 21 und gonosomale Aberrationen abdeckt, ist davon auszugehen, dass künftig eine Erweiterung dieses Untersuchungsspektrums umgesetzt werden wird [68]. Das *ACOG* empfiehlt im Jahr 2012, den NIPT bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidie als Schwangerschaftsvorsorge vermehrt einzusetzen [69]. Der NIPT dient dabei einer Orientierung, die bei positivem Ergebnis durch diagnostische Punktionen, beispielsweise Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese, bestätigt werden muss [8].

Beim Befund einer isolierten Plexuszyste sollten in Anbetracht der Ergebnisse unserer Studie die werdenden Eltern über das zusätzliche Risiko für Trisomie 21 informiert werden, das zum individuellen Risiko, beispielweise Alter, addiert wird. Die Möglichkeit der Durchführung einer diagnostischen Punktion oder eines NIPT sollte den Eltern vorgestellt und die Vor- und Nachteile des einzelnen Testverfahrens besprochen werden.

4 Abbildungsverzeichnis

Abb.1 **Ultraschallbild einer wabenartigen isolierten Plexuszyste.** Untersuchungszeitpunkt in SSW 20+1.
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

Abb.2 **Ultraschallbild einer ausgestanzten isolierten Plexuszyste.** Untersuchungszeitpunkt in SSW 18+6.
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

Abb.3 **Fall 1: Isolierte Plexus choroideus Zyste bei einem Fetus mit Trisomie 18.** Untersuchungszeitpunkt: SSW 20+5**;** Alter der Mutter zum Untersuchungszeitpunkt: 36 Jahre;
Größe: Mindestens eine Zyste über 10 Millimeter, Lokalisation: Rechts
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

Abb.4 **Fall 2: Isolierte Plexus choroideus Zyste bei einem Fetus mit Trisomie 18.** Untersuchungszeitpunkt: SSW 21+0**;** Alter der Mutter zum Untersuchungszeitpunkt: 39 Jahre;
Größe: Mindestens eine Zyste über 10 Millimeter, Lokalisation: Beidseits
Quelle: Datenbank von Praenatal-Medizin und Genetik Düsseldorf.

5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: **Größe der isolierten Plexuszysten in der Studiengruppe in Hinblick auf Aneuploidien**

Tabelle 2: **Lokalisation der isolierten Plexuszysten in der Studiengruppe in Hinblick auf Aneuploidien**

6 Literaturverzeichnis

1. GBA. *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*. 2016; Available from: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19, Zugriff am 25.10.2018.
2. DGGG. *Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge*. 2010; Available from: https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015044_Ultraschalldiagnostik_im_Rahmen_der_Schwangerenvorsorge/015044_2010.pdf , Zugriff am 07.07.2019.
3. Merz, E., et al., *[Updated quality requirements regarding secondary differentiated ultrasound examination in prenatal diagnostics (= DEGUM level II) in the period from 18 + 0 to 21 + 6 weeks of gestation].* Ultraschall Med, 2012. **33**(6): p. 593-6.
4. Michael Entezami, M.A., Adam Gasiorek-Wiens, Rolf Becker, *Sonographische Fehlbildungsdiagnostik - Lehratlas der fetalen Ultraschalluntersuchung. 2002, ISBN 3-1312-9651-8.*
5. Hansmann, M., *Nachweis und Ausschluss fetaler Entwicklungsstörungen.* Ultraschall Med 1981. **2**: p. 206 – 220.
6. Merz, E., et al., *[Quality demands on continuing differential diagnostic sonography in prenatal diagnostics (DEGUM stage II) during the 18th to 22nd weeks of gestation].* Ultraschall Med, 2002. **23**(1): p. 11-2.
7. Nicolaides, K.H., *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks.* Prenat Diagn, 2011. **31**(1): p. 7-15.
8. Schmid, M., et al., *Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT).* Ultraschall Med, 2015. **36**(5): p. 507-10.
9. Goetzinger, K.R., et al., *Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(3): p. 285 e1-6.
10. Lopez, J.A. and D. Reich, *Choroid plexus cysts.* J Am Board Fam Med, 2006. **19**(4): p. 422-5.
11. Chudleigh, P., J.M. Pearce, and S. Campbell, *The prenatal diagnosis of transient cysts of the fetal choroid plexus.* Prenat Diagn, 1984. **4**(2): p. 135-7.
12. Nicolaides, K.H., C.H. Rodeck, and C.M. Gosden, *Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations.* Lancet, 1986. **1**(8476): p. 283-7.
13. Ebrashy, A., et al., *Controversial ultrasound findings in mid trimester pregnancy. Evidence based approach.* J Perinat Med, 2016. **44**(2): p. 131-7.
14. Kennedy, K.A. and J.C. Carey, *Choroid plexus cysts: significance and current management practices.* Semin Ultrasound CT MR, 1993. **14**(1): p. 23-30.
15. Shuangshoti, S. and M.G. Netsky, *Histogenesis of choroid plexus in man.* Am J Anat, 1966. **118**(1): p. 283-316.
16. DiPietro, J.A., et al., *Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect child development.* Prenat Diagn, 2011. **31**(8): p. 745-9.

17. Yoder, P.R., et al., *The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21.* Obstet Gynecol, 1999. **93**(5 Pt 2): p. 869-72.
18. Walkinshaw, S.A., *Fetal choroid plexus cysts: are we there yet?* Prenat Diagn, 2000. **20**(8): p. 657-62.
19. Smith-Bindman, R., P. Chu, and J.D. Goldberg, *Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome.* Prenat Diagn, 2007. **27**(6): p. 535-44.
20. Walkinshaw, S., D. Pilling, and A. Spriggs, *Isolated choroid plexus cysts--the need for routine offer of karyotyping.* Prenat Diagn, 1994. **14**(8): p. 663-7.
21. Coco, C. and P. Jeanty, *Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population.* J Ultrasound Med, 2004. **23**(7): p. 899-906.
22. Nadel, A.S., et al., *Isolated choroid plexus cysts in the second-trimester fetus: is amniocentesis really indicated?* Radiology, 1992. **185**(2): p. 545-8.
23. Brown, T., et al., *A role for maternal serum screening in detecting chromosomal abnormalities in fetuses with isolated choroid plexus cysts: a prospective multicentre study.* Prenat Diagn, 1999. **19**(5): p. 405-10.
24. Gray, D.L., et al., *Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found?* Prenat Diagn, 1996. **16**(11): p. 983-90.
25. Chitty, L.S., et al., *The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **12**(6): p. 391-7.
26. Perpignano, M.C., et al., *Fetal choroid plexus cysts: beware the smaller cyst.* Radiology, 1992. **182**(3): p. 715-7.
27. Shields, L.E., et al., *Isolated fetal choroid plexus cysts and karyotype analysis: is it necessary?* J Ultrasound Med, 1996. **15**(5): p. 389-94.
28. Peleg, D. and J. Yankowitz, *Choroid plexus cysts and aneuploidy.* J Med Genet, 1998. **35**(7): p. 554-7.
29. Reinsch, R.C., *Choroid plexus cysts--association with trisomy: prospective review of 16,059 patients.* Am J Obstet Gynecol, 1997. **176**(6): p. 1381-3.
30. Cristofalo, E.A., et al., *Women's response to fetal choroid plexus cysts detected by prenatal ultrasound.* J Perinatol, 2006. **26**(4): p. 215-23.
31. Larsson, A.K., et al., *Parental level of anxiety, sense of coherence and state of mind when choroid plexus cysts have been identified at a routine ultrasound examination in the second trimester of pregnancy: a case control study.* J Psychosom Obstet Gynaecol, 2009. **30**(2): p. 95-100.
32. Larsson, A.K., E. Crang-Svalenius, and A.K. Dykes, *Information for better or for worse: interviews with parents when their foetus was found to have choroid plexus cysts at a routine second trimester ultrasound.* J Psychosom Obstet Gynaecol, 2009. **30**(1): p. 48-57.
33. Asim, A., et al., *"Down syndrome: an insight of the disease".* J Biomed Sci, 2015. **22**: p. 41.
34. Agarwal Gupta, N. and M. Kabra, *Diagnosis and management of Down syndrome.* Indian J Pediatr, 2014. **81**(6): p. 560-7.
35. Hunter AGW. Down syndrome. In: Cassidy SB, A.J., eds. Management of Genetic Syndromes. 3rd ed. USA: Wiley Blackwell; 2010.

36. Nixon, D.W., *Down Syndrome, Obesity, Alzheimer's Disease, and Cancer: A Brief Review and Hypothesis.* Brain Sci, 2018. **8**(4).
37. Nyberg, D.A., et al., *Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(10): p. 1053-63.
38. Bromley, B., et al., *Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester.* J Ultrasound Med, 2002. **21**(12): p. 1387-94.
39. Nicolaides, K., et al., *Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1993. **3**(1): p. 56-69.
40. Van den Hof, M.C. and R.D. Wilson, *Fetal soft markers in obstetric ultrasound.* J Obstet Gynaecol Can, 2005. **27**(6): p. 592-636.
41. Nicolaides, K.H., *Screening for chromosomal defects.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(4): p. 313-21.
42. Dagklis, T., et al., *Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(2): p. 132-5.
43. Kozlowski, P., et al., *DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures.* Ultraschall Med, 2019. **40**(2): p. 176-193.
44. Cless, J.D., B.S. Nelson Goff, and J.A. Durtschi, *Hope, Coping, and Relationship Quality in Mothers of Children With Down Syndrome.* J Marital Fam Ther, 2018. **44**(2): p. 307-322.
45. Kurten, C., et al., *A Bayesian risk analysis for Trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst: combining a prenatal database with a meta-analysis.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: p. 1-9.
46. Geary, M., S. Patel, and R. Lamont, *Isolated choroid plexus cysts and association with fetal aneuploidy in an unselected population.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(3): p. 171-3.
47. Presson, A.P., et al., *Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States.* J Pediatr, 2013. **163**(4): p. 1163-8.
48. Bronsteen, R., et al., *Second-trimester sonography and trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands.* J Ultrasound Med, 2004. **23**(2): p. 241-5.
49. Demasio, K., et al., *Isolated choroid plexus cyst in low-risk women less than 35 years old.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(5): p. 1246-9.
50. Goetzinger, K.R., et al., *Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(3): p. 285.e1-6.
51. Bird, L.M., et al., *Choroid plexus cysts in the mid-trimester fetus--practical application suggests superiority of an individualized risk method of counseling for trisomy 18.* Prenat Diagn, 2002. **22**(9): p. 792-7.
52. Sahinoglu, Z., et al., *Second trimester choroid plexus cysts and trisomy 18.* Int J Gynaecol Obstet, 2004. **85**(1): p. 24-9.
53. Ostlere, S.J., H.C. Irving, and R.J. Lilford, *Fetal choroid plexus cysts: a report of 100 cases.* Radiology, 1990. **175**(3): p. 753-5.
54. Beke, A., et al., *Risk of chromosome abnormalities in the presence of bilateral or unilateral choroid plexus cysts.* Fetal Diagn Ther, 2008. **23**(3): p. 185-91.

55. Sutton, A.J. and K.R. Abrams, *Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis.* Statistical Methods in Medical Research, 2001. **10**(4): p. 277-303.
56. Verde, P.E. and C. Ohmann, *Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications.* Res Synth Methods, 2015. **6**(1): p. 45-62.
57. Verde, P.E., et al., *Bayesian evidence synthesis for exploring generalizability of treatment effects: a case study of combining randomized and non-randomized results in diabetes.* Stat Med, 2016. **35**(10): p. 1654-75.
58. Kosec, V., S. Nakic Rados, and V. Gall, *Development and validation of the Prenatal Diagnostic Procedures Anxiety Scale.* Prenat Diagn, 2014. **34**(8): p. 770-7.
59. Tabor, A., C.H. Vestergaard, and O. Lidegaard, *Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(1): p. 19-24.
60. Akolekar, R., et al., *Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(1): p. 16-26.
61. Wulff, C.B., et al., *Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(1): p. 38-44.
62. ACOG, *ACOG Practice Bulletin No. 27: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities.* Obstet Gynecol, 2001. **97**(5 Pt 1): p. suppl 1-12.
63. Irani, S., et al., *Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan Institute: A 3-year study.* Iran J Reprod Med, 2015. **13**(9): p. 571-6.
64. Lo, Y.M., et al., *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.* Lancet, 1997. **350**(9076): p. 485-7.
65. Gregg, A.R., et al., *Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.* Genet Med, 2016. **18**(10): p. 1056-65.
66. Taylor-Phillips, S., et al., *Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis.* BMJ Open, 2016. **6**(1): p. e010002.
67. Gil, M.M., et al., *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(3): p. 249-66.
68. Kagan, K., B. Eiben, and P. Kozlowski, *Kombiniertes Ersttrimesterscreening und zellfreie fetale DNA - "Next Generation Screening"*. Vol. 35: 229–236. 2014.
69. ACOG, *ACOG Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy.* Obstet Gynecol, 2012. **120**(6): p. 1532-4.

Danksagung

Ich möchte mich bei mehreren Menschen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, für die Unterstützung sehr herzlich bedanken:
Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Peter Kozlowski, für die Vergabe des Promotionsthemas, die einfühlsame Hilfeleistung und das ständige Interesse an den Ergebnissen meiner Arbeit.
Meinem Betreuer, Dr. med. Alexander Knippel, für die Unterstützung bei auftretenden Problemen und die Geduld während der Bearbeitung dieser Arbeit. Die vermittelten Fähigkeiten, die für ein wissenschaftliches Arbeiten essentiell sind, werden mir auch über diese Arbeit hinaus im Leben sehr hilfreich sein.
Herrn PD. Dr. Pablo Emilio Verde, für den wertvollen Beistand in statistischen Fragestellungen und die konstruktive Zusammenarbeit.
Zuletzt meiner Familie für die moralische Unterstützung und den ständigen Zuspruch, die für die Fertigstellung dieser Arbeit sehr wichtige Begleiter waren.