

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

**Isolierter Nicht-immunologischer Hydrops fetalis:
Eine Beobachtungsstudie zum postnatalen und pädiatrischen Outcome
bei pränataler Spontanremission**

Dissertation

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

vorgelegt von
Sophie Neveling
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kozlowski

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Widmung

Für Mama, Papa, Hanne, Sebastian und Oma

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Isolated non-immune hydrops fetalis: an observational study on complete spontaneous resolution, perinatal outcome, and long-term follow-up. Neveling S., Knippel A.J., Kozlowski P., *Arch Gynecol Obstet.*, 308(2): 487-497 (2023), doi: 10.1007/s00404-022-06731-w. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994111. [1]

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation wurde mit dem Ziel einer Auswertung des dynamischen pränatalen Verlaufes und des langfristigen Outcomes von isoliertem Nicht-immunologischen Hydrops fetalis (iNIHF) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie konzipiert, in der eine Kohorte von 70 iNIHF-Fällen untersucht wurde. Die Kohorte entstammt einem Kollektiv aus 939 von Nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) betroffenen Einlingsschwangerschaften, die zwischen 1997 und 2016 in einem pränatalen Referenzzentrum diagnostiziert worden sind und beinhaltet ausschließlich Fälle, die zusätzlich zu dem Hydrops-Befund keine weiteren Pathologien aufwiesen. Der pränatale Verlauf der als iNIHF identifizierten Fälle wurde nach Spontanremission und Hydrops-Persistenz differenziert und das postnatale Outcome evaluiert. Darüber hinaus wurde das langfristige Outcome mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10,9 Jahren ermittelt, indem die Eltern und Kinder kontaktiert und die Ergebnisse der pädiatrischen Routineuntersuchungen und der weiteren fachärztlichen Diagnostik erfasst wurden. Im Rahmen der Auswertung der pränatalen Daten konnte bei 77,1 % der iNIHF-Fälle (54 von 70 Fällen) eine vollständige Spontanremission des Hydrops festgestellt werden. Dies entspricht einem nach bisherigem Forschungsstand unbeschriebenen hohen prozentualen Anteil. Die postnatale Überlebensrate lag in diesen Fällen bei 98,1 %, in der Gruppe ohne vollständige Spontanremission dagegen bei 25,0 %. Wir erhielten Daten zur pädiatrischen Langzeitmorbidity von 27 der 57 überlebenden iNIHF-Fälle (47,4 %). In sämtlichen Fällen hatte sich der Hydrops pränatal spontan rückläufig gezeigt, davon in 26 Fällen vollständig aufgelöst. In der pädiatrischen Entwicklung zeigten zwei Kinder tiefgreifende Entwicklungsanomalien, bei elf Kindern fanden sich geringfügige angeborene Anomalien und weitere sechs Kinder zeigten vorübergehende logopädische, psychosoziale oder motorische Beeinträchtigungen. In bestehende Leitlinien zum NIHF hat eine vom pränatalen Spontanverlauf des iNIHF abhängige Prognose bisher keinen Einzug gefunden. Zudem ist die Studienlage zur langfristigen Morbidity bei Überlebenden nach transientem Hydrops unzureichend. Auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Studie empfehlen wir, bei der pränatalen Betreuung zu berücksichtigen, dass Spontanremissionen nicht nur, wie bisher vorbekannt, in einem relevanten Anteil der infektiionsbedingten NIHF-Fälle auftreten können, sondern auch in einem maßgeblichen Anteil der Fälle, in denen der NIHF der einzige pathologische Befund bleibt. Aus den postnatalen Daten lässt sich die Hypothese generieren, dass die Überlebensraten dieser Fälle günstig sein könnten. Zur Implementation dieser Prognosedaten in zukünftige Leitlinien wären bestätigende, populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien notwendig. Die in dieser Studie erhobenen Daten zur langfristigen Morbidity zeigen ein Spektrum von Anomalien in der pädiatrischen Entwicklung nach iNIHF und bieten damit Ansätze für die Eruiierung pathophysiologischer Zusammenhänge. Zudem sprechen die identifizierten Anomalien im Langzeit-Outcome gegen die Hypothese, dass ein transienter iNIHF keinen Risikofaktor für die Langzeitmorbidity darstellt.

Abstract

The present follow-up study was performed to assess the dynamic prenatal course and long-term postnatal outcome of isolated non-immune hydrops fetalis (iNIHF). A retrospective observational study was conducted evaluating a cohort of 70 iNIHF cases with no diagnosed pathology in addition to the finding of hydrops. The study group was drawn from a collective of 939 singleton pregnancies diagnosed with non-immune hydrops fetalis (NIHF) at a prenatal tertiary referral center between 1997 and 2016. The prenatal course of cases identified as iNIHF was differentiated according to spontaneous resolution and persistence of hydrops. The postnatal outcome was assessed, as well as long-term outcome with a mean follow-up of 10.9 years, by contacting parents and children to acquire the results of standardized pediatric and other additional examinations. Analysis of the prenatal data revealed complete spontaneous resolution of hydrops in 77.1% of iNIHF cases (54 of 70 cases). This constitutes a high percentage that has not yet been described in previous research. The baby-take-home rate in these cases was 98.1%, compared to 25.0% in the group without complete spontaneous resolution. We obtained pediatric long-term data from 27 of the 57 survivors of iNIHF (47.4%), all of which showed prenatal remission of hydrops, among them 26 cases with complete resolution. In pediatric development, two children showed major developmental anomalies, eleven children were found to have minor congenital anomalies, and another six children displayed transient logopedic, psychosocial, or motor impairments. Existing guidelines for NIHF have not yet included a prognosis dependent on the prenatal spontaneous course of iNIHF. Furthermore, there is a lack of studies on long-term morbidity in survivors after transient hydrops. Based the results of the presented study, we recommend clinicians to be aware that spontaneous resolution may occur not only in a relevant proportion of infection-related NIHF cases, as previously known, but also in a considerable proportion of cases in which NIHF remains the only pathological finding. Postnatal data suggest that baby-take-home rates may be favorable for these cases. Validating, population-based case-control studies are needed to incorporate these prognostic data into future guidelines. The results of the long-term outcomes of this study show a spectrum of anomalies in pediatric development after iNIHF and thus provide approaches to the research on pathophysiological correlations. Moreover, the identified anomalies in the long-term outcomes do not support the hypothesis of transient iNIHF not being a risk factor for long-term morbidity.

Abkürzungsverzeichnis

ACM	<i>Arteria cerebri media</i>
BMI (kg/m²)	<i>Body mass index (kilograms per meters squared)</i>
CMA	Chromosomale Mikroarray-Analyse
CPAM	<i>Congenital pulmonary airway malformation</i>
FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
iNIHF	Isolierter Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
HF	Hydrops fetalis
LSK	Lysosomale Speicherkrankheiten
NIHF	Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
RhIG	Anti-D Immunoglobulin
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>
SMFM	<i>Society for Maternal-Fetal Medicine</i>
U1-11	Untersuchungen nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern [2]
WES	<i>Whole exome sequencing</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Befund eines Hydrops fetalis in der pränatalen Beratungssituation.....	1
1.2	Definition des „Nicht-immunologischen Hydrops fetalis“ (NIHF)	2
1.3	Epidemiologie des NIHF	2
1.4	Pathophysiologie des NIHF	3
1.4.1	Pathophysiologie Spontanremission.....	3
1.4.2	Pathophysiologie und ätiologische Klassifikation des NIHF	4
1.5	Begriffsdynamik „idiopathischer NIHF“ – Etablierung des „isolierten NIHF“ (iNIHF)...	5
1.6	Aktuelle Studienlage zur Spontanremission und Langzeit-Morbidität	6
1.6.1	Aktuelle Studienlage zum postnatalen Outcome nach Spontanremission des NIHF .	6
1.6.2	Aktuelle Studienlage zur Langzeit-Morbidität nach NIHF	7
1.7	Empfehlungen zur diagnostischen Evaluation des NIHF.....	7
1.8	Empfehlungen zum therapeutischen Management des NIHF	8
1.9	Ziele der Arbeit	9
2	Publizierte Originalarbeit	11
	Isolated non-immune hydrops fetalis: an observational study on complete spontaneous resolution, perinatal outcome, and long-term follow-up. Neveling S., Knippel A.J., Kozlowski P., Arch Gynecol Obstet., 308(2): 487-497 (2023), doi: 10.1007/s00404-022-06731-w. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994111.	
3	Diskussion	12
3.1	Zusammensetzung des Studienkollektives.....	12
3.1.1	Subkollektive des NIHF nach der Ätiologie	12
3.1.2	Definition Hydrops fetalis.....	14
3.2	Postnatales Outcome des iNIHF	14
3.3	Pränataler Verlauf des iNIHF: Spontanremission und Persistenz.....	16
3.4	Postnatales Outcome des iNIHF nach pränataler Spontanremission	18
3.5	Langzeit-Outcome des iNIHF nach pränataler Spontanremission	19
3.6	Limitationen der Langzeitdaten	19
3.6.1	Systematische Verzerrung durch Nicht-Rückmeldung	19
3.6.2	Nachbeobachtungszeiträume.....	20
3.6.3	Interpretation der klinischen Untersuchungsdaten.....	20
3.6.4	Langzeitmorbidität nach Spontanremission gegenüber Hydrops-Persistenz	21
3.7	Pathophysiologie des iNIHF – Rückschlüsse aus den Langzeitdaten	21
3.7.1	Lymphatische Dysfunktion	22
3.7.2	Lysosomale Speicherkrankheit (LSK)	22
4	Schlussfolgerungen	24

5	Abbildungsverzeichnis	26
6	Literaturverzeichnis.....	27
7	Anhang	31

1 Einleitung

Die vorliegende Forschungsarbeit wurde mit dem Ziel verfasst, die Datengrundlage für eine evidenzbasierte pränatale Beratung zu erweitern. Die pränatale Beratung kann sich insbesondere im Falle des Vorliegens von fetalen Befunden mit unklarer Prognose als herausfordernd darstellen. In diesem Kontext kann sich neben dem aktuellen Gesundheitszustand und den Überlebenschancen des Fetus auch der langfristige Gesundheitszustand des Kindes zu einem bedeutsamen Aspekt etablieren.

Durch Forschung in der Pränatalmedizin können Daten gewonnen werden, die eine evidenzbasierte klinische Prognoseeinschätzung ermöglichen. Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn kann gelingen, indem in Beobachtungsstudien pränatale Befunde mit postnatalen Verläufen in Verbindung gebracht werden. Die Nachverfolgung der kindlichen Entwicklung erlaubt zudem eine Zusammenstellung von Daten zum langfristigen Gesundheitszustand. Zu diesem Zweck ist eine stetige Zusammenarbeit mit den Eltern und Kindern sowie den Pädiaterinnen und Pädiatern erforderlich.

1.1 Der Befund eines Hydrops fetalis in der pränatalen Beratungssituation

Der Hydrops fetalis (HF) stellt einen Ultraschallbefund mit variabler und potenziell lebensbedrohlicher Prognose dar [3]. Ein HF entwickelt sich als Folge von Störungen der fetalen Flüssigkeitshomöostase [4]. Bei Erstdiagnose eines HF sind die prognostischen Auswirkungen oft nicht eindeutig beurteilbar, die Entscheidung über das weitere Schwangerschaftsmanagement hängt von der Ätiologie des HF ab [3]. Zur Abklärung der Ätiologie ist eine ausführliche Differentialdiagnostik erforderlich [5, 6].

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit Fällen von HF, deren Ursache nicht durch eine umfassende Differentialdiagnostik ermittelt werden konnte und die zusätzlich zu dem Hydrops-Befund keine weiteren pränatalen Pathologien aufwiesen. Der pränatale Spontanverlauf dieser Fälle wird untersucht. Spontanverläufe, in denen sich der HF pränatal vollständig auflöst werden von Verläufen mit einer Persistenz einzelner oder mehrerer Flüssigkeitsansammlungen unterschieden. Ein möglicher Zusammenhang der Verlaufstypen zum perinatalen Outcome wird erörtert. Zudem wird die langfristige Entwicklung betroffener Kinder aller Altersstufen über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10,9 Jahren untersucht, um Daten zu generieren, die Einblicke in das Spektrum von langfristigen Gesundheitseinschränkungen nach dem pränatalen Befund eines HF bieten.

1.2 Definition des „Nicht-immunologischen Hydrops fetalis“ (NIHF)

Die Symptome eines HF entstehen durch Störungen der Flüssigkeitshomöostase, die zu irregulären Wasseransammlungen führen und sich als Kombinationen aus Aszites, Perikarderguss, Pleuraerguss oder generalisiertem Hautödem (mit einer Breite von >5 mm) äußern [4]. Liegen in einer Untersuchung des Fetus gleichzeitig mindestens zwei der genannten Flüssigkeitsansammlungen vor, sind die Diagnosekriterien für einen HF entsprechend der aktuellen Leitlinie der amerikanischen *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) erfüllt [3, 7].

Ursachen für einen HF können immunologischer oder nicht-immunologischer Genese sein [8]. Pathophysiologisch liegt dem „Immunologischen Hydrops fetalis“ eine Alloimmunisierung gegen Erythrozytenantigene zugrunde: Mütterliche Erythrozyten-Alloantikörper, die zum Beispiel durch frühere inkompatible Bluttransfusionen oder durch feto-maternale Blutungen in einer früheren oder in der aktuellen Schwangerschaft gebildet wurden, zerstören fetale Erythrozyten. Dies kann eine fetale Anämie zur Folge haben. Die fetale Kompensation der Anämie führt zu einem hyperdynamischen Kreislauf mit Kardiomegalie und kann schließlich im fetalen Hydrops mit Flüssigkeitsansammlungen in der fetalen Haut und den serösen Hohlräumen resultieren [9].

Der Begriff „Nicht-immunologischer Hydrops fetalis“ (NIHF) hat sich in Abgrenzung zur immunologischen Genese mit der Entdeckung von Fällen etabliert, in denen ein fetaler Hydrops ohne mütterliche Alloimmunisierung gegen fetale Erythrozytenantigene entstanden ist [8]. Mit der Entwicklung und der Verbreitung des Einsatzes von Anti-D Immunglobulin (RhIG) in den 1960er Jahren ist die Inzidenz des alloimmunologischen Hydrops deutlich zurückgegangen, sodass der NIHF heutzutage den deutlich dominierenden Anteil aller Hydrops-Fälle ausmacht [10].

1.3 Epidemiologie des NIHF

Die Inzidenz des NIHF bei der Geburt wird in aktuellen populationsbasierten Studien als 1,6 bis 2,5 pro 10 000 Geburten angegeben, wobei anzunehmen ist, dass die pränatale Inzidenz, welche Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und Spontanremissionen einschließt, höher ausfällt [11, 12].

Die pränatale Inzidenz des NIHF während des Zweittrimesterscreenings wird in einer populationsbasierten finnischen Studie im Jahr 2000 als 5,9 pro 10 000 Schwangerschaften geschätzt [13]. Insgesamt liegen keine ausreichenden populationsbasierten Studien vor, um die heutige Inzidenz von NIHF in der pränatalen Gesamtpopulation zu definieren [3].

Pathophysiologisch wären höhere als die oben genannten Inzidenzen insbesondere in der Frühschwangerschaft denkbar, da die Schwelle zum Auftreten von Wassereinlagerungen bei Feten in einem frühen Gestationsalter (GA) niedriger ist: Eine hohe Gefäßwandpermeabilität für Flüssigkeiten und Proteine sowie eine ausgeprägte Compliance des extravasalen Kompartiments stehen einer noch

nicht voll ausgebildeten diastolischen und systolischen Pumpkraft des Herzens gegenüber. Diskrete Störungen dieses Gleichgewichtes können daher in der Frühschwangerschaft beim Fetus zur Entstehung eines Hydrops führen [14].

Die Letalitätsraten des NIHF sind im Allgemeinen trotz zunehmender Behandlungsmöglichkeiten weiterhin hoch und hängen dabei wesentlich von der Ätiologie ab [3, 15]. Insgesamt liegt die Letalitätsrate hydropischer Feten bei 48 – 89 % [15-20].

Die höchsten Letalitätsraten konnten bei chromosomaler, syndromaler und strukturell-kardiovaskulärer Ätiologie identifiziert werden; die niedrigsten Letalitätsraten wurden bei infektiöser Genese (speziell bei einer zugrundeliegenden Anämie infolge einer fetalen Parvovirus-B19-Infektion), lymphatischer Genese oder Tachyarrhythmie festgestellt [11, 12, 14, 15, 21].

In der aktuellen SMFM-Leitlinie werden NIHF-Fälle in drei prognostische Kategorien eingeteilt [3]:

1. Fälle, die einer fetalen Therapie zugänglich sind und oft eine dringende Behandlung in einem spezialisierten Zentrum benötigen,
2. Fälle mit einer letalen Prognose,
3. idiopathische Fälle mit schlechter, aber ungewisser Prognose.

Im Widerspruch zur oben genannten schlechten Gesamtprognose der drittgenannten Kategorie wurden in neueren Studien günstige Überlebensraten für eine Subgruppe von idiopathischen Fällen ermittelt, in denen ein euploider Karyotyp vorliegt und keine fetalen strukturanatomischen Anomalien vorhanden sind [22, 23]. Das Überlebensoutcome von Fällen dieser Subgruppe wird in der vorliegenden Forschungsarbeit nachverfolgt.

1.4 Pathophysiologie des NIHF

Pathophysiologisch entsteht der NIHF durch ein Ungleichgewicht in der Regulierung der intra- und extravasalen Flüssigkeiten durch drei Hauptmechanismen [24]:

1. Erniedrigter kolloidosmotischer Plasmadruck,
2. erhöhter zentralvenöser Druck,
3. verminderter Lymphabfluss.

1.4.1 Pathophysiologie Spontanremission

Es handelt sich dabei um einen dynamischen Prozess, das Ausmaß der pathologischen Flüssigkeitsansammlungen kann innerhalb der Schwangerschaft variieren und bildet sich in einigen

Fällen bis zur vollständigen Auflösung zurück [13, 15, 25-27]. Eine vollständige pränatale Remission kann spontan oder postinterventionell auftreten und wurde in Studien, die Verläufe nach Hydrops-Persistenz und Hydrops-Remission differenzieren, bei 5,7 – 32,0 % aller NIHF-Fälle beobachtet [15, 28, 29].

Spontane Remissionen wurden vor allem bei Schwangerschaften mit transplazentaren viralen Infektionen festgestellt und sind insbesondere in Fällen von Parvovirus-B19-Infektionen intensiv untersucht worden [30-32]. Zudem finden sich Einzelfallberichte zu transientem HF bei transplazentaren Infektionen mit dem Zytomegalievirus [33, 34]. In aktuellen Publikationen sind darüber hinaus drei Fälle von Schwangerschaften mit transienten fetalen Hautödemen bei Infektionen durch *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) beschrieben worden [35, 36]. In diesen Fällen konnte weder das Vollbild eines HF beobachtet werden, noch wurde bisher ein kausaler Zusammenhang zwischen NIHF und SARS-CoV-2-Infektionen nachgewiesen [37]. Allerdings wurden bereits plazentare SARS-CoV-2-Infektionen bei NIHF-Fällen, im Rahmen derer keine andere Ätiologie nachweisbar war, immunhistochemisch identifiziert [37, 38].

Des Weiteren wurden Fälle von spontaner Hydrops-Remission bei Einzelfällen von NIHF mit lymphatischen Dysplasien [28, 39, 40] und lysosomalen Speicherkrankheiten (LSK) nachgewiesen [27]. Da sich die Symptome lysosomaler und lymphatischer Erkrankungen teilweise erst im späteren Verlauf der kindlichen Entwicklung manifestieren, ist das postnatale Follow-Up bei Fällen mit pränataler Spontanremission von besonderer Relevanz [19]. Im Zuge dieser Studie wurde in den pädiatrischen Follow-Up-Daten gezielt nach Hinweisen für das Vorliegen von lymphatischen Dysfunktionen und LSK gesucht.

1.4.2 Pathophysiologie und ätiologische Klassifikation des NIHF

Eine Vielzahl fetaler Krankheitsbilder, die in systematischen Übersichtsarbeiten nach ätiologischen Kategorien klassifiziert wurden, steht in pathophysiologischem Zusammenhang mit der Entstehung eines NIHF [3, 16, 24]. In der medizinischen Fachliteratur hat sich eine Klassifizierung der zum Hydrops führenden Erkrankungen nach der Systematik von Bellini et al. aus dem Jahr 2009 in die folgenden 13 Kategorien etabliert: Kardiovaskuläre, hämatologische, infektiöse, metabolische, lymphatische, thorakale, chromosomale, syndromale, urogenitale, feto-maternale, gastrointestinale, extrathorakale, und sonstige Erkrankungen, von denen idiopathische Fälle abgegrenzt werden [24].

Für einige der genannten Kategorien lässt sich der pathophysiologische Zusammenhang zum NIHF anhand der drei oben genannten Hauptmechanismen, die zum Ungleichgewicht der Homöostase führen, nachvollziehen [24].

Beispielsweise bewirken kardiovaskuläre Störungen eine Erhöhung des zentralvenösen Drucks. Ursächlich können unter anderem strukturanatomische Anomalien sein, die exemplarisch eine

Obstruktion des venösen oder arteriellen Blutflusses bewirken sowie Herzrhythmusstörungen, die über eine unzureichende diastolische Ventrikelfüllung zu einer Erhöhung des zentralvenösen Drucks führen [4]. Die daraus resultierende venöse Hypertonie sowie Hypoxämie begünstigen zudem kapilläre Epithelschäden, sodass transkapilläre Flüssigkeitsverluste in das extravaskuläre Kompartiment weiter verstärkt werden [24].

Im Falle hämatologischer Störungen resultiert der HF aus einer Anämie, die aufgrund des verminderten Sauerstofftransports eine kardiale Dysfunktion bewirkt [4, 14]. Ursachen der Anämie können beispielsweise Thalassämien sein, die zu einer Hämolyse führen [14]. Die häufigste Ursache für die fetale Anämie besteht in Deutschland in einer maternalen Transmission von Parvovirus-B-19, bei der die Virusinfektion zu einer konsekutiven Apoptose der erythroiden Progenitorzellen führt, die bei etwa 5 – 10 % der betroffenen Feten die Symptome eines HF hervorruft [14].

Der pathophysiologische Mechanismus angeborener metabolischer Störungen beinhaltet eine verminderte Erythropoese, die ebenfalls zu einer Anämie mit daraus resultierender kardialer Insuffizienz führt. Zudem kann eine Anhäufung von Speichermaterial mit einem Leberversagen einhergehen, mit daraus resultierendem, erniedrigtem kolloidosmotischem Plasmadruck. Möglich ist im Rahmen angeborener metabolischer Störungen auch ein Wirkmechanismus über eine Viszeromegalie, die zu einer Obstruktion des venösen Rückflusses führt [3].

Auch kongenitale Fehlbildungen wie zystische zervikale oder thorakale Hygrome und Zwerchfellhernien können den venösen Rückfluss einschränken und bewirken über eine zentralvenöse Druckerhöhung die Entstehung eines fetalen Hydrops [4, 24].

Insgesamt ist eine eindeutige Pathogenese weiterer, in Zusammenhang mit einem NIHF auftretender Erkrankungen nicht in allen Fällen definierbar: Während zwar beispielsweise bei einem mütterlichen systemischen Lupus erythematodes transplazentares Anticardiolipin als Verursacher einer fetalen Herzfunktionsstörung identifiziert werden konnte, bleibt dagegen bei den meisten fetalen syndromalen Erkrankungen der genaue pathophysiologische Ablauf ungeklärt [3, 24].

1.5 Begriffsdynamik „idiopathischer NIHF“ – Etablierung des „isolierten NIHF“ (iNIHF)

Eine weitere Herausforderung stellen NIHF-Fälle dar, die keine zugrundeliegende Erkrankung aufweisen. Nach aktuellen Studien liegt der Anteil dieser Fälle im Verhältnis zur Gesamtgruppe des NIHF zwischen 13,7 und 46,0 % [21, 28, 41]. Im wissenschaftlichen Sprachgebrauch werden diese Fälle am häufigsten als „idiopathischer Hydrops fetalis“ betitelt, die Kriterien zur Einordnung von NIHF-Fällen zu der idiopathischen Kategorie unterliegen allerdings einer zeitlichen Dynamik sowie einer methodischen Heterogenität [5, 15-17, 22-24, 42].

Bis in die 1980er Jahre wurde der Begriff des „idiopathischen Hydrops fetalis“ zur Abgrenzung von Hydrops-Fällen genutzt, die nicht durch eine immunologische Genese bedingt sind [43]. Nach heutiger Definition entsprechen diese Fälle dem NIHF und der Begriff des „idiopathischen NIHF“ sollte erst nach umfangreichem Ausschluss aller in Frage kommenden Erkrankungen verwendet werden [14]. Die Einschlusskriterien für die Eingruppierung von NIHF-Fällen in die idiopathische Kategorie erweisen sich in aktuellen Studien jedoch weiterhin als heterogen. In einigen wissenschaftlichen Arbeiten werden ungeklärte Fälle, deren Diagnoseprotokoll nicht abgeschlossen werden konnte (zum Beispiel aufgrund eines frühen fetalen Todes vor der Durchführung einer invasiver Diagnostik) in die idiopathische Gruppe mit eingeschlossen [21, 24]. So beinhaltet die idiopathische Gruppe in den von Bellini et al. erarbeiteten Literaturübersichten aus den Jahren 2009 und 2015 sowohl Fälle, die neben dem NIHF keine weiteren Anomalien aufwiesen, als auch Fälle mit zusätzlichen Fehlbildungen, die aber nicht zweifelsfrei einem bekannten Syndrom oder anderen Ätiologien zugeordnet werden konnten [24, 44]. In anderen Studien werden diese Fälle aufgrund des Fehlens einer umfangreichen Ausschlussdiagnostik der infrage kommenden Erkrankungen aus der idiopathischen Kategorie ausgeschlossen [5, 28].

Zur eindeutigen Differenzierung einer homogenen Subgruppe idiopathischer Fälle haben wir uns dazu entschlossen, in der vorliegenden Studie den Begriff "isolierter Nicht-immunologischer Hydrops fetalis" (iNIHF) zu verwenden. Die Kategorie des iNIHF beinhaltet nach der angewandten Definition ausschließlich Fälle, die, abgesehen vom Hydrops-Befund, unauffällige Ergebnisse im hochauflösenden Ultraschall einschließlich einer Echokardiographie, einen unauffälligen Karyotyp sowie ein negatives Infektionsscreening aufweisen. Fälle mit fehlender abklärender Diagnostik, beispielsweise aufgrund von frühem fetalem Versterben, wurden dagegen ausgeschlossen.

1.6 Aktuelle Studienlage zur Spontanremission und Langzeit-Morbidität

Die aktuelle Studienlage zur pränatalen Spontanremission des iNIHF sowie zur Langzeit-Morbidität ist unzureichend. Größere Fallserien zu spontanen Hydrops-Remissionen sind außerhalb der infektionsbedingten Genese bisher nicht publiziert worden. Die empirische Forschung brachte bislang wenige Einzelfallberichte zur Spontanremission spezifisch von NIHF-Fällen mit unbekannter Genese vor [13, 15, 19, 20, 25, 45-48]. Fallserien zur langfristigen Morbidität von Kindern mit pränataler Spontanremission von NIHF unbekannter Genese liegen bislang nicht vor.

1.6.1 Aktuelle Studienlage zum postnatalen Outcome nach Spontanremission des NIHF

Zusammenhänge zwischen pränataler Hydrops-Remission und postnatalen Überlebensraten wurden bis dato vor allem in heterogenen Studiengruppen, die NIHF-Fälle multipler Ätiologien einschließen, untersucht. Im Zuge dessen konnte in zwei retrospektiven Follow-Up-Studien von Derderian et al. 2015 und Gilby et al. 2019 eine positive Korrelation zwischen pränataler Hydrops-Remission und neonatalem

Überleben festgestellt werden, mit Überlebensraten von 76 % und 100 % nach vollständiger Hydrops-Rückbildung [15, 29].

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie mit einer postnatalen Nachbeobachtungszeit von bis zu einem Jahr konnte 2021 eine Gruppe Forschender unter der Leitung von A. R. E. Correa pränatale Hydrops-Remissionen bei vier von insgesamt 45 NIHF-Fällen identifizieren. Es handelte sich um drei spontan remittierte Fälle mit idiopathischer Genese sowie eine postinterventionelle Remission nach maternaler antiarrhythmischer Therapie bei fetalen Herzrhythmusstörungen. Alle diese Feten überlebten und zeigten über den Nachbeobachtungszeitraum eine unauffällige pädiatrische Entwicklung [19].

1.6.2 Aktuelle Studienlage zur Langzeit-Morbidität nach NIHF

Die pädiatrische Entwicklung nach NIHF wurde nur in wenigen Studien über einen längeren Zeitraum als ein Jahr nachverfolgt [16, 20, 49-54]. In diesen Studien wurden NIHF-Fälle multipler Ätiologien untersucht und im Langzeit-Follow-Up wurde bei bis zu 48 % der Überlebenden das Vorhandensein von Morbiditäten verschiedener Schweregrade angegeben [20].

Die beschriebenen Morbiditäten waren vielfältiger Genese, mit variierendem Schweregrad von leichten Erkrankungen, wie intermittierende Episoden von Tachyarrhythmien, bis hin zu erheblichen neurologischen Entwicklungsverzögerungen. Letztere wurden in 11 - 16 % der Fälle diagnostiziert [16, 49, 51].

Derzeit besteht eine Forschungslücke bezüglich Follow-Up-Daten zur langfristigen Morbidität und zur Bewertung der Lebensqualität bei Überlebenden nach pränatalem NIHF [15]. Langzeitstudien spezifisch zum Thema iNIHF, die die pädiatrische Entwicklung über einen Zeitraum von über einem Jahr nachverfolgen, liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Zudem fehlen empirische Forschungsarbeiten zur langfristigen Morbidität von NIHF-Fällen mit pränataler Spontanremission.

1.7 Empfehlungen zur diagnostischen Evaluation des NIHF

Die empfohlene diagnostische Evaluation des HF beinhaltet nach SMFM-Leitlinie ein Antikörperscreening zum Ausschluss eines immunologischen HF, eine detaillierte Sonographie einschließlich einer Echokardiographie, eine Doppler-Untersuchung der Arteria cerebri media (ACM) zum Ausschluss einer fetalen Anämie, eine Infektionsdiagnostik sowie eine Analyse des fetalen Karyotyps und/oder eine Chromosomen-Mikroarray-Analyse (CMA) [3].

Der diagnostische Benefit durch weitere pränatale Diagnostiken wird aktuell diskutiert. In jüngsten Studien wird der Nutzen eines *Whole exome sequencing* (WES) zur Ermittlung der Ätiologie des NIHF evaluiert [19, 55-58]. Mit dieser Methode konnten Sparks et al. 2020 in 29 % der 127 untersuchten NIHF-Fälle, die durch genetische Standardtests nicht geklärt werden konnten, eine pathogene oder

mindestens wahrscheinlich pathogene Variante nachweisen [55]. Eine auf 21 Studien basierende, 306 NIHF-Fälle inkludierende Metaanalyse von Mone et al. ergab 2021 eine zusätzliche diagnostische Ausbeute durch WES von 29 % gegenüber einer klassischen genetischen Diagnostik mittels Karyotypisierung oder CMA [56].

Monogenetische Erkrankungen werden zunehmend als mögliche Ursache des NIHF angesehen und zukünftig sind durch WES weitere Fortschritte beim Verständnis der Pathogenese des NIHF zu erwarten [55-58]. Gleichzeitig sind bei der Verwendung von WES ethische Aspekte zu berücksichtigen, beispielsweise im Hinblick auf die Diagnostik sekundärer genetischer Ergebnisse wie der Prädisposition für maligne oder kardiovaskuläre Erkrankungen, oder hinsichtlich der Kommunikation von fortbestehenden Interpretationsunsicherheiten [55, 59].

Im Gegensatz zur WES wird in aktuelleren Studien der diagnostische Benefit für die Aufarbeitung der Ursachen eines NIHF durch eine pränatale CMA als eher gering eingeschätzt [55, 60]. In der SMFM-Leitlinie wird die CMA ebenfalls nicht als eine der Karyotypisierung überlegene Diagnostik zur ätiologischen Abklärung eines NIHF definiert [3].

Innerhalb der letzten Jahre wurde weiterhin die Diskussion zur Aufarbeitung des NIHF durch eine spezifische LSK-Diagnostik intensiviert. Der Benefit zur Ursachenidentifikation des NIHF durch entsprechende Diagnostik wird in den meisten Studien als positiv bewertet [27, 61]. In der aktuellen SMFM-Leitlinie wird es empfohlen, eine Testung mittels Panels für LSK bei strukturanatomisch unauffälligen Feten in Betracht zu ziehen [3].

1.8 Empfehlungen zum therapeutischen Management des NIHF

Das empfohlene therapeutische Management des NIHF hängt von der zugrundeliegenden Ätiologie und dem fetalen GA ab. Zu den Therapieoptionen gehören intrauterine Transfusionen bei fetaler Anämie, Medikamentenapplikationen wie Antiarrhythmika-Gaben bei fetaler Arrhythmie sowie Kortikosteroid-Verabreichungen bei *Congenital pulmonary airway malformation* (CPAM), Drainagen großer Pleuraergüsse und spezialisierte Verfahren wie die Laserkoagulation von Plazentaanastomosen bei fetoto-fetalem Transfusionssyndrom (FFTS) [3].

Das Risiko-Nutzen-Verhältnis von In-utero-Therapien bei idiopathischem NIHF wird als eher negativ bewertet [20, 23]. In Fällen ungeklärter NIHF-Ätiologie empfiehlt die SMFM-Leitlinie, neben der ungesicherten Prognose auch die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten in die Beratung einzubeziehen [3].

Eine frühzeitige Geburtseinleitung wird ausschließlich bei geburtshilflichen Indikationen, einschließlich der Entwicklung eines Mirror-Syndroms, empfohlen [3]. Eine frühes GA bei Geburt hat sich als

negativer prognostischer Faktor herausgestellt [62]. Aufgrund des bestehenden Risikos eines Wiederauftretens intrauterin erfolgreich behandelter Erkrankungen wie einer Reentry-Tachykardie, einer Anämie, oder eines Chylothorax sollte die Entbindung auch nach vollständiger Hydrops-Remission in einem spezialisierten Zentrum erfolgen [14].

1.9 Ziele der Arbeit

Die pränatale Beratung zum NIHF erfordert Kenntnisse über die Grenzen verfügbarer Daten sowie eine Entscheidung darüber, welche Informationen auf der Grundlage pränataler oder postnataler Studien an die Eltern weitergegeben werden sollten [16]. Im Falle von NIHF-Fällen idiopathischer Genese wird die Prognose in der aktuellen SMFM-Leitlinie als ungewiss bewertet, sodass sich eine pränatale Beratung in diesem Fall als besonders herausfordernd darstellt [3]. Zentraler Fokus der vorliegenden Forschungsarbeit ist es, bei diesen Fällen zur Verbesserung der prä- und postnatalen Datengrundlage beizutragen, um prognostischen Unsicherheiten entgegenzuwirken. Mögliche pränatale Verlaufsformen und Einflüsse von pränatalen Faktoren auf die postnatale und langfristige kindliche Entwicklung werden ausgewertet.

Die Kriterien zur Einordnung von NIHF-Fällen zu der idiopathischen Kategorie unterliegen einer zeitlichen Dynamik und methodischen Heterogenität [5, 21, 24, 28]. Diese erschwert eine zusammenfassende Auswertung von Outcomedaten zur Prognoseeinschätzung betroffener Feten. Das methodische Ziel der vorliegenden Studie besteht in der Differenzierung einer klinisch homogenen Subgruppe, dem iNIHF, die eine Analyse von retrospektiven Daten hinsichtlich der prä- und postnatalen Entwicklung zulässt.

Durch eine Analyse der pränatalen Daten des iNIHF bezüglich einer Spontanremission und Persistenz des Hydrops soll der bei Erstdiagnose auftretenden Fragestellung des erwartbaren weiteren Verlaufes nachgegangen werden. Zu diesem Zweck werden Charakteristika der Fälle mit und ohne Spontanremission dargestellt und die zeitlichen Verläufe aufgezeigt. Die durchgeführte Studie zielt darauf ab, das postnatale Überlebensoutcome von iNIHF-Feten mit pränataler Hydrops-Remission und pränataler Hydrops-Persistenz gegenüberzustellen.

Die Studienlage zur langfristigen Morbidität nach NIHF ist aktuell unzureichend. Es konnte allerdings die Hypothese aufgestellt werden, dass ein durch vorübergehende, gutartige intrauterine Bedingungen induzierter NIHF keinen Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der langfristigen psychomotorischen Entwicklung darstellt [49]. Eines der Hauptziele der Studie stellt somit die Untersuchung der Plausibilität und der Reproduzierbarkeit dieser Hypothese für die Studiengruppe des iNIHF dar.

Durch multidisziplinäre Zusammenarbeit mit Eltern, Kindern, Pädiaterinnen und Pädiatern wird die langfristige Morbidität nach iNIHF auf Basis der elterlichen Wahrnehmung und anhand der

standardisierten kinderärztlichen Untersuchungsergebnisse dargestellt. Dem Studienprotokoll liegen ausführliche Informationen zur Studie zugrunde, die den Eltern und Kindern eine informierte Teilnahmeentscheidung erlauben.

Das langfristige Studiendesign hat zudem die Identifizierung von Anomalien zum Ziel, die sich erst in der späteren Entwicklung etablieren und aus denen Rückschlüsse zur pränatalen Hydrops-Genese gezogen werden können, wodurch Anknüpfungspunkte für den wissenschaftlichen Diskurs zu den pathophysiologischen Zusammenhänge des NIHF geboten werden.

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit ist es, den Gesundheitszustand von iNIHF über die gesamte pränatale und pädiatrische Entwicklung darzustellen. Somit werden Ansätze für die Entwicklung zusammenfassender Datensätze geboten, die in der Erstellung von klinischen Leitlinien und Empfehlungen zur evidenzbasierten pränatalen Beratung genutzt werden können.

Ein positives Ethikvotum zur Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Nummer 6177R erteilt.

2 Publierte Originalarbeit

Isolated non-immune hydrops fetalis: an observational study on complete spontaneous resolution, perinatal outcome, and long-term follow-up. Neveling S., Knippel A.J., Kozlowski P., *Arch Gynecol Obstet.*, 308(2): 487-497 (2023), doi: 10.1007/s00404-022-06731-w. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994111. [1]



Isolated non-immune hydrops fetalis: an observational study on complete spontaneous resolution, perinatal outcome, and long-term follow-up

Sophie Neveling¹ · Alexander Johannes Knippel² · Peter Kozlowski²

Received: 3 April 2022 / Accepted: 29 July 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose The aim of our study was to investigate spontaneous resolution and postnatal outcome in non-immune hydrops fetalis (NIHF). We specifically studied NIHF cases that occurred without any other anomalies in the prenatal diagnostic workup, defined as isolated NIHF (iNIHF).

Methods To identify iNIHF we retrospectively classified prenatal findings of 700 NIHF singletons, diagnosed in our prenatal referral center between 1997 and 2016. We studied the occurrence of prenatal resolution in iNIHF and linked it to the perinatal outcome. We obtained long-term outcome by contacting the parents, children, and the pediatricians and listed all functional and structural anomalies and temporary logopedic, psychosocial and motoric impairments.

Results Among 70 iNIHF cases, 54 (77.1%) resolved completely prenatally. The baby-take-home rate was 98.1% in these cases. In contrast, the baby-take-home rate in the subgroup without complete resolution was 25.0%.

We achieved pediatric long-term outcome in 27 of 57 survivors (47.4%) of iNIHF with a mean follow-up period of 10.9 years. Among these 27 children, fetal hydrops had completely resolved prenatally in 26 cases and had regressed to a mild effusion in one case. In the pediatric development, two children had significant functional impairment and two children showed recurrent skin edema.

Conclusion Complete spontaneous resolution was the most common intrauterine course of iNIHF in our collective. Completely resolved iNIHF had a favorable perinatal outcome in our study. Our data on the long-term outcomes are consistent with the assumption of an increased rate of functional impairments.

Trial registry Internal study number of Heinrich-Heine-University, Duesseldorf: 6177R. Date of registration: December 2017.

Keywords Fetal diseases · Functional impairment · Isolated non-immune hydrops fetalis · Long-term follow-up · NIHF · Spontaneous resolution

What does this study add to the clinical work

This study provides comprehensive outcome data from a cohort of isolated non-immune hydrops fetalis (iNIHF) in which the most common prenatal course was spontaneous resolution. The data may be helpful in counseling expectant parents about survival chances as well as the spectrum of pediatric anomalies and functional impairments.

Introduction

Non-immune hydrops fetalis (NIHF) is described as a dynamic process of pathological fluid accumulations in fetal compartments that is unrelated to red cell alloimmunization [1, 2].

For the etiological classification of NIHF, systematic reviews have grouped fetal anomalies associated with NIHF into diagnostic categories [1, 3, 4].

In recent studies that evaluate whole exome sequencing (WES) to identify the cause of NIHF, the categorization is based on the linkage of phenotypic and genetic findings using constantly adapting databases [2, 5–9].

Nevertheless, the etiology of NIHF remains unknown in several cases, and most studies classify these conditions as idiopathic hydrops fetalis [3, 4, 10–15].

✉ Sophie Neveling
sophie.neveling@web.de; sophie.neveling@hhu.de

¹ Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

² Praenatal-Medizin und Genetik, Duesseldorf, Germany

Hydropic fetuses with no further pathologies in high-resolution ultrasound, and with normal results in immunology and infection diagnostics, as well as in cause-related molecular genetic tests (e.g., in suspected metabolic diseases) are still of considerable clinical relevance. To focus on the regular prenatal manifestation of this condition, we studied isolated non-immune hydrops fetalis (iNIHF) as a subgroup from the former idiopathic group. This group consists only of NIHF cases that underwent a complete diagnostic workup and had unremarkable findings apart from hydrops fetalis.

In general, the outcomes of NIHF are poor and depend on the etiology [1, 11]. For euploid NIHF without fetal structural anomalies Hartge et al. describe favorable survival rates [14]. To further investigate this observation, we specifically investigated the survival and long-term outcome of iNIHF.

Furthermore, a positive correlation between prenatal resolution of hydrops fetalis and the survival outcome has been reported [11, 16]. Spontaneous resolution is mostly described in pregnancies with infections and well researched in transplacental parvovirus B19 infections [17, 18]. Recently there were reports of fetal transient skin edema in three pregnancies affected by COVID-19 [19, 20]. Concerning non-infectious euploid NIHF cases without fetal structural anomalies, there are only few case reports on spontaneous resolution [21–26].

Our aim was to investigate prenatal resolution in a large series of iNIHF and to follow-up the postnatal and long-term outcome.

To date, only a few studies have assessed the pediatric development after NIHF for more than one year [27–30]. Follow-up data on long-term morbidity and quality of life assessments are lacking [11]. We followed-up the pediatric development after iNIHF for all ages to identify functional limitations and to enable conclusions to be drawn from anomalies to the pathogenesis of hydrops fetalis. Bellini and Boudon et al. suppose that dysplasia of the lymphatic vessels could be a cause of unexplained hydrops fetalis [31, 32]. Thus, we specifically searched for prenatally undiagnosed lymphatic dysfunctions in the pediatric reports of the long-term development after iNIHF.

Methods

This retrospective observational study was conducted at a prenatal tertiary referral center, investigating a cohort of all singleton pregnancies with a diagnosis of NIHF between April 1997 and March 2016 ($n=939$, see Fig. 1).

For prenatal data, a query was performed in our database (ViewPoint[®], GE Healthcare GmbH, Germany), combining

all information on our ultrasound results, laboratory findings, and medical history, as well as external examination records of the referring gynecologist.

We searched for reports containing the term ‘hydrops’ in any result text of an ultrasound scan in the course of pregnancy and reviewed all examinations. We defined cases as ‘hydrops fetalis’ if in at least one of our sonographic scans, two or more of the following pathological fetal fluid accumulations were present: pleural effusion, pericardial effusion, ascites or anasarca. We based our definition of NIHF on the current clinical guideline by the Society for Maternal–Fetal Medicine [1].

Classification of NIHF

We categorized all included fetuses in 14 diagnostic groups based on the etiological classification of NIHF by Bellini et al. [3]. Differing from this classification, we created the group of isolated NIHF (iNIHF) as a subgroup of the former idiopathic NIHF category. We allocated hydropic fetuses to the iNIHF group, if no further clinically relevant anomaly in addition to hydrops fetalis was found in the complete prenatal diagnostic workup as described below.

Furthermore, we classified all non-isolated NIHFs into the remaining 13 diagnostic groups: chromosomal, cardiovascular, infectious, syndromes, thoracic, urinary tract malformations, lymphatic, feto-maternal, gastrointestinal, metabolic, extra thoracic tumors, hematologic, and miscellaneous.

For the classification of fetuses with multiple anomalies, genetic diseases, infections, and metabolic diseases, each confirmed by laboratory findings, were prioritized over ultrasound results. If multiple sonographic anomalies were present, we prioritized the anomaly most frequently reported to be in correlation with hydrops fetalis over the other sonographic findings [1]. If phenotypical clusters were typical for a non-chromosomal syndrome, they were classified into the syndromic group.

Diagnostic workup, inclusion, and exclusion criteria

For the inclusion and etiological classification of NIHF cases (see Fig. 1) all the following diagnostic criteria had to be met: ultrasound examinations, echocardiography and doppler examinations had to be performed in our center by at least DEGUM (German Society of Ultrasound in Medicine) level II certified specialists in obstetric ultrasound using high resolution equipment. We required the availability of postnatal outcome reports. If prenatal laboratory reports of genetic and infectious diseases based on fetal samples were positive, we considered them as reliable as perinatal outcome reports.

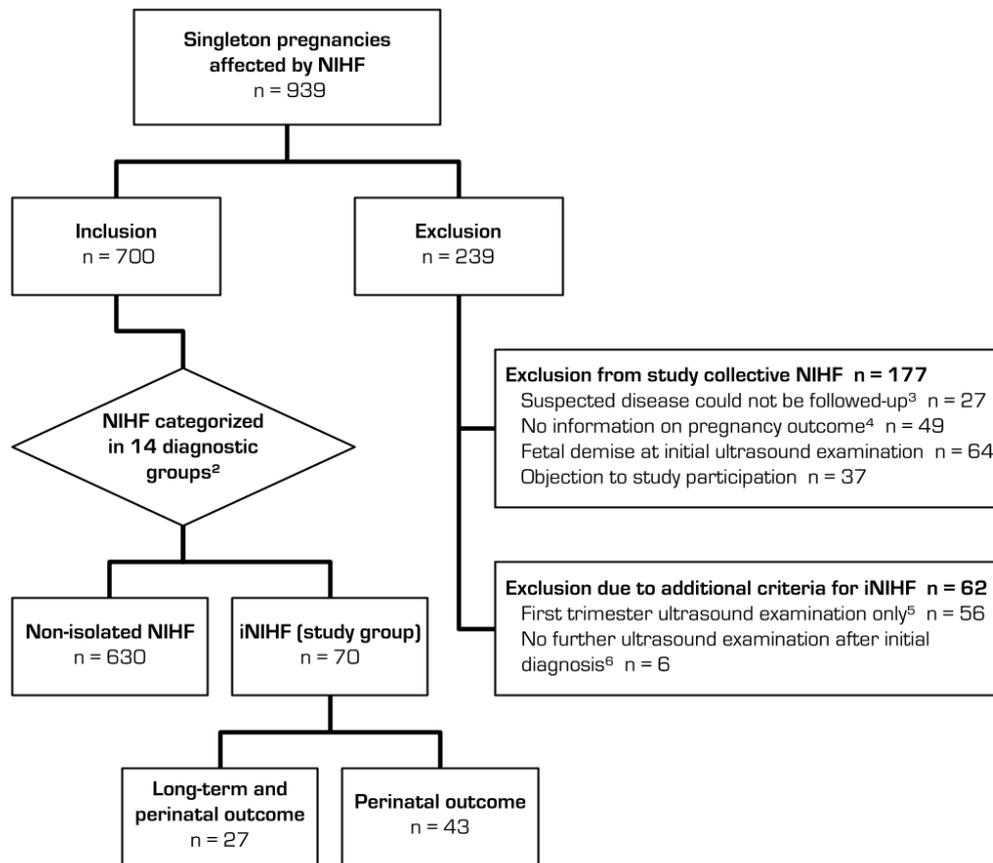


Fig. 1 Generation of the study group 'isolated non-immune hydrops fetalis' (iNIHF)¹. iNIHF: isolated non-immune hydrops fetalis; NIHF: non-immune hydrops fetalis.¹ Nonimmune hydrops fetalis without any malformations, or other clinically relevant anomalies in prenatal diagnostic workup. ²Diagnostic groups based on the definition by Bellini et al. [3]. ³Lack of clarifying diagnostics due to fetal demise

($n=8$) or objection to further diagnostics ($n=19$). ⁴Neither reports on postnatal follow-up until discharge from hospital nor prenatally confirmed positive laboratory diagnosis. ⁵Fetal demises before second trimester ($n=52$), no ultrasound examination after first trimester in our center ($n=4$). ⁶Exclusion due to missing information concerning the development of NIHF

Additional diagnostic requirements for the inclusion into the study group of isolated NIHF were the procedure of more than one ultrasound examination in our center, at least one of them performed after the first trimester, and a result of normal infectious screening from maternal serum and normal karyotype after invasive diagnostics. Balanced Robertsonian translocation and triple X were considered non-pathological.

Resolution of iNIHF

Spontaneous resolution was defined as complete resolution of skin edema and effusions in any body cavity that did not reoccur in the course of pregnancy and was not induced by therapeutical intervention. Additionally, we termed fluid accumulations in either one single body cavity or exclusively present skin edema (including nuchal edema) as single compartment effusion.

Perinatal and long-term follow-up of iNIHF

Information on perinatal outcome was obtained from standardized questionnaires that all parents were asked to return. In non-responders the information was requested by phone call or, if consent of the patient was obtained, from the referring physician.

To acquire long-term outcome, we contacted all families with survivors of iNIHF via phone calls. Moreover, information letters on the study were sent to the parents and additionally age-appropriate versions to children from the age of six.

If informed consent was given, pediatricians were contacted for retrospective data on the development and current health. Results of routine examinations ('U1-11' according to German pediatric guidelines, GBA), further specialist examinations and clinical reports were collected. Simultaneously, parents were asked for their perception of the child's health status. We defined major congenital disorders as resulting in permanent severe functional impairment. Minor anomalies were defined as congenital disorders leading to permanent or temporary mild functional impairment. Temporary logopedic, psychosocial and motoric anomalies in which parents reported inconspicuous overall development were listed separately.

The collection of long-term data was conducted in 2018. The study design was approved by the ethics committee of Heinrich-Heine-University, Duesseldorf (internal study number 6177R).

Results

A total of 201,351 singleton pregnancies was sonographically examined in our center during the study period. Among them 939 fetuses (0.47%) met the diagnostic criteria for NIHF, of which 700 cases (74.5%) could be included in our study. Isolated NIHF was diagnosed in 70 of all included fetuses (10.0%). The other 630 fetuses (90.0%) had a diagnosis of at least one anomaly and were classified as non-isolated NIHF. Characteristics of the isolated and non-isolated group are shown in Table 1.

Characteristics and outcome of iNIHF

We observed complete spontaneous resolution of hydrops fetalis within pregnancy in 54 of 70 iNIHF cases (77.1%). Prenatal characteristics differed between the groups with and without resolution of hydrops in the mean gestational age (GA) at initial diagnosis (mean GA 11.50 weeks and 17.78 weeks) and mean GA at initial examination (mean GA 11.41 weeks and 15.63 weeks, Table 2). Besides that,

Table 1 Characteristics of included cases

	Mean GA at first diagnosis (w)	Mean maternal age at first diagnosis (y)	Mean maternal BMI	No
iNIHF	12.93	30.62	23.58	70
Non-isolated NIHF	14.62	32.96	24.24	630
Total	14.45	32.72	24.16	700

BMI Body mass index (kilogram/square meter), *GA* Gestational age, *iNIHF* isolated non-immune hydrops fetalis, *NIHF* non-immune hydrops fetalis, *w* weeks, *y* years

we did not find any relevant differences in the prenatal characteristics (maternal age, body-mass-index) of these groups.

In total, the baby-take-home rate was 81.4%. 57 of the 70 fetuses with iNIHF survived (For details see Table 2).

In the subgroup with complete resolution of hydrops fetalis, the baby-take-home rate was 98.1% (53 of 54), one preterm delivery with neonatal demise occurred at 27 + 1 weeks. In this case first diagnosis was at 11 + 1 weeks and complete resolution was at 19 + 6 weeks. The fetus showed an increased nuchal translucency of 6 mm at 11 + 1 weeks and a slight dilatation of an intestinal loop at 19 + 6 weeks.

In contrast, the baby-take-home rate was 25.0% (4 of 16) in the subgroup without complete resolution. The 12 demises included 2 cases of spontaneous fetal loss, 4 cases of postnatal death within a week after birth and 6 cases of termination of pregnancy (TOP) e.g., due to the massive progression of hydrops fetalis.

Results of the long-term follow-up could be obtained in 27 of 57 survivors (47.4%). Complete resolution of hydrops fetalis had prenatally occurred in 26 of these children and had regressed up to a mild effusion in one case. The mean follow-up period was 10.9 years (range 2–18). In the other 30 (52.6%) surviving children, obstetric data up to discharge of the hospital (U1/2) was available. All details and an individual case survey are described in Table 3.

More than half of the children were found to have some anomalies of varying severity in the routine examinations, specialist examinations, and clinical reports, as well as in the parents' perception of the child's health status. From 27 children 13 had minor or major anomalies, another 6 showed an overall inconspicuous development with mild logopedic, psychosocial or motoric impairment, and further 8 children had no anomalies in their development.

Major anomalies (congenital, non-acquired disorders, resulting in permanent severe functional impairment) were diagnosed in two children (7.4%); one had an autism spectrum disorder with ataxia, the other had a global developmental delay leading to severe disability. In the

Table 2 Spontaneous resolution of iNIHF within pregnancy – Baby-take home rate and GA at first examination, first diagnosis and resolution of hf

	Total no (%)	Demise ^a no (%)	Baby-take-home no (%)	Mean GA at first ultrasound examination	Mean GA at first diagnosis of hf	Mean GA at complete resolution of hf	Mean interval ^b	Mean GA at birth/demise
No complete resolution	16 (22.9%)	12 (92.3%)	4 (7.0%)	15.63	17.78		7.70	25.48
Complete resolution	54 (77.1%)	1 (7.7%)	53 (93.0%)	11.41	11.50	17.79	6.29	39.01
In first trimester	12 (17.1%)		12 (21.1%)	10.60	10.77	12.45	1.68	39.24
In second trimester	40 (57.1%)	1 (7.7%)	39 (68.4%)	11.62	11.65	18.58	6.93	38.88
In third trimester	2 (2.9%)		2 (3.5%)	12.14	12.86	34.00	21.14	40.07
Total	70 (100%)	13 (100%)	57 (100%)	12.37	12.93	17.79	6.61	35.91

GA Gestational age (in weeks), hf Hydrops fetalis, iNIHF isolated non-immune hydrops fetalis

First trimester of pregnancy: GA < 14+0 weeks; second trimester: GA 14+0–27+6 weeks; third trimester: GA > 28+0 weeks

^aDemise included termination of pregnancy ($n=6$), spontaneous abortion ($n=3$) and postnatal death ($n=4$)

^bMean interval between first diagnosis and complete resolution of hydrops fetalis/birth/demise (in weeks)

latter case postnatal diagnostics did not reveal a specific diagnosis, but in the whole genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis at 2.5 years anomalies with unclear clinical relevance were found. The prenatal karyotype from chorionic villus sampling had been inconspicuous.

Minor anomalies during the development (leading to mild functional impairment while parents experienced the children's development as normal) were diagnosed in 12 children (44.4%). Recurrent skin edema was reported in two of these children.

Additional mild temporary anomalies were heterogenic, and classified as logopedic ($n=8$), psychosocial ($n=6$) and motoric ($n=4$). For details see Table 3.

Non-isolated NIHF and results from genetic testing

The most prevalent anomalies of non-isolated NIHF ($n=630$) were chromosomal ($n=456$, 64.9%), cardiovascular ($n=64$, 9.1%), infectious ($n=32$, 4.6%) and syndromic ($n=20$, 2.8%). We classified 20 cases with anomalies that did not meet the criteria for one of the diagnostic groups as miscellaneous (2.8%) e.g., cerebral malformations.

All groups of anomalies are listed in Table 4 and details of the classification of each anomaly can be found in the supplementary material in Table S5.

The karyotype was present in 671 of the total 700 NIHF cases (95.9%). All cases with additional results from

molecular genetic testing are listed in the supplementary material in Table S6.

Discussion

This is the first study to report a large series of 54 spontaneously resolved iNIHF cases with a survival rate of 98.1%. Our observation is consistent with the results of recent studies describing a generally favorable prognosis of prenatally resolved hydrops fetalis [11, 16]. In the univariate analysis by Derderian et al., resolution of hydrops prior to delivery portended better survival rates regardless of the NIHF etiology. They observed resolution in 41 NIHF cases and 76% of these fetuses survived [16]. Gilby et al. reported antenatal resolution in 17 fetuses, six of them with an idiopathic etiology, and all these fetuses survived [11]. The isolated cases within the idiopathic group are not reported in any of these studies. The isolated subgroup may tend to have a better survival prognosis compared to the entire idiopathic group, which includes cases with unclear fetal structural abnormalities and unexplained suspected diagnoses.

Regarding the data from our long-term follow-up, more than half of the children were found to have anomalies of varying severity. From 27 children 13 had minor or major anomalies, another 6 had mild logopedic, psychosocial or motoric impairment. We suspect that even in the event of complete prenatal resolution, the finding of an iNIHF could be an early indication of abnormal child development.

Table 3 Individual case survey on anomalies in the long-term development of iNIHF

Anomalies	Follow-up (Years)	Prenatal resolution of NIHF	Non-temporary anomalies	Temporary anomalies and additional mild logopedic, psychosocial and motoric impairment ^a	Birth at GA (completed weeks + days)
1 Major anomaly	14	Yes	Autism spectrum disorder, ataxia	Psychosocial anomalies: aggressive social behavior disorder (U9)	38+3
2 Major anomaly	13	Yes	Severely disabled, global developmental delay, autism, facial stigmata Variants with unclear clinical relevance were found in aCGH analysis ^b		38+5
3 Minor anomaly	18	Yes	Neurodermatitis, bronchial asthma	Logopedic anomalies: stigmatism, dyslalia, mild hearing impairment (U8)	39+5
4 Minor anomaly	16	Yes	Congenital hip dysplasia, joint pain, Raynaud's disease		40+0
5 Minor anomaly	12	Yes	Neurodermatitis	Cryptorchidism (U7) Logopedic anomalies: stigmatism (U9) Psychosocial anomalies: enopresis (U10)	40+1
6 Minor anomaly	11	Yes	Abnormal posture of a kidney	Umbilical hernia (U7) Logopedic anomalies: dyslalia (U8) Psychosocial anomalies: social anxiety (U8), nocturnal enuresis (U9)	38+6
7 Minor anomaly	11	Yes	Selective IGA deficiency		39+5
8 Minor anomaly	11	Yes	Recurrent hand and feet edema Variants with unclear clinical relevance were found in aCGH analysis ^c	Suspected syndrome (U1–7) due to combination of hyperopadiaz, cryptorchidism, hemangioma, hyperclorism, examinations of metabolism inconspicuous, overall normal development and growth	39+3
9 Minor anomaly	9	Yes		Sinus pilonidal (U2–3) Logopedic anomalies: stigmatism (U8)	40+0
10 Minor anomaly	9	Yes	Congenital hip dysplasia	Logopedic anomalies: dyslalia (U8) Motoric anomalies: abnormal fine motor skills (U9)	39+2
11 Minor anomaly	8	Yes		Small palatal cyst (U2–6) Logopedic anomalies: dyslalia (U8) Psychosocial development anomalies (U9)	38+6
12 Minor anomaly	6	Yes	Recurrent feet edema	Cryptorchidism (U7)	39+6
13 Minor anomaly	6	No. Mild pericardial effusion GA 28+6 weeks			34+1
14 Overall inconspicuous development	18	Yes		Psychosocial anomalies: dyslexia, emotional instability, obesity (U11) suspicious EEG findings without epileptic seizures (U11)	39+2
15 Overall inconspicuous development	16	Yes		Psychosocial anomalies, reduced learning ability (U10–11)	38+5

Table 3 (continued)

Anomalies	Follow-up (Years)	Prenatal resolution of NIHF	Non-temporary anomalies	Temporary anomalies and additional mild logopedic, psychosocial and motoric impairment ^c	Birth at GA (completed weeks + days)
16 Overall inconspicuous development	9	Yes		Logopedic anomalies: sigmatism (U8-9) Motoric anomalies: muscular hypotension (U8)	37 + 6
17 Overall inconspicuous development	9	Yes		Logopedic anomalies: dyslalia (sibilant sounds), obstructive tubal dysfunction (U10)	41 + 1
18 Overall inconspicuous development	9	Yes		Logopedic anomalies: dyslalia (ch-sounds, U9) Motoric anomalies: asymmetric posture (U10-11)	37 + 6
19 Overall inconspicuous development	3	Yes		Motoric anomalies: mild muscular hypotension, over extensibility of joints (U7a)	40 + 5

GA gestational age

^aAge of the child categorized by period of standardized pediatric examination (U1-11) according to German pediatric guidelines (GBA)

U1-2: Perinatal, 0-14 days; U 3-6: Infant, 15 days-12 months; U 7-9: Toddler, 1-5 years; U 10-11: Primary school child, 6-9 years

^bResults from whole genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis: Duplication on 4q31; heterozygous deletion on 6p12; and an increase of 350 kb in 19q13^cResults from whole genome aCGH analysis: duplication on 4p15

Table 4 Classification of the study collective—our data compared to systematic reviews and recent original studies

Group of anomalies	This study 2022	Review: Bellini 2015 [33]	Review: Bellini 2009 [3]	Clinical guideline: SMFM 2015 [1]	Meng 2019 [34]	Laterre 2018 [15]	Moreno 2013 [35]
Isolated/idiopathic %	10.0 (n=70)	19.8	17.8	15–25	28.0	13.7	13.2
Chromosomal %	65.1 (n=456)	9	13.4	7–16	19.8	32.4	28.3
Cardiovascular %	9.1 (n=64)	20.1	21.7	17–35	4.1	9.8	7.5
Infectious %	4.6 (n=32)	7	6.7	5–7	2.6	7.8	7.5
Syndromes %	2.9 (n=20)	5.5	4.4	3–4	0.2	9.8	18.9
Lymphatic %	1.6 (n=11)	15.0	5.7	5–6	7.8	13.7	5.7
Thoracic %	1.1 (n=8)	2.3	6.0	6	1.7	2	5.7
Urinary tract %	1.0 (n=7)	0.9	2.3	2–3	2.9	1	1.9
Feto-maternal unit %	0.4 (n=3)	4.1	5.6	3–10	3.0	1	3.8
Gastrointestinal %	0.4 (n=3)	1.3	0.5	0.5–4	0.7	0	0
Metabolic %	0.3 (n=2)	1.3	1.1	1–2	–	0	5.7
Extrathoracic tumor %	0.3 (n=2)	0.7	0.7	2–3	–	1	0
Hematologic %	0.3 (n=2)	9.3	10.4	4–12	28.4	7.8	0
Miscellaneous %	2.9 (n=20)	3.6	3.7	3–15	0.8	0	1.9
Cases (No)	700	1338	5437		1004	108	53

However, major developmental anomalies were diagnosed in only two children.

Haverkamp et al. previously reported increased rates of neurological impairment after NIHF and assumed that the neurological long-term outcome depends on the underlying cause of NIHF [27]. They concluded that in particular, survivors with transient benign intrauterine conditions such as idiopathic and lymphatic etiology are at no additional risk for their psychomotor development [27]. This thesis cannot be verified by the results from our long-term follow-up.

Investigating the long-term outcome, we also searched for indications on prenatally undiagnosed conditions that might have been related to the development and resolution of hydrops fetalis. The reports of recurrent skin edema in two children could be indicative of congenital lymphedema. In one of them, we could obtain the results of a postnatal whole genome aCGH analysis. A heterozygote duplication on chromosome 4 was found with unclear clinical significance and unclear correlation to congenital lymphedema. Lately NIHF has been associated to several hereditary lymphedema syndromes; in a systematic review Quinn et al. listed six monogenetic lymphatic diseases that are reported more than once in correlation with NIHF [9].

Clinical and research implications

In the current American guideline by the Society for Maternal–Fetal Medicine (SMFM), NIHF cases are divided into three prognostic categories: first, cases amenable to fetal therapy; second, those with a fatal prognosis; and third, idiopathic cases with a poor but uncertain prognosis [1].

Regarding the third category, based on our data on the isolated subgroup, we would like to point out that survival rates of iNIHF can be favorable, especially if the NIHF completely resolves prenatally.

We cannot answer whether in these survivors, complete prenatal resolution has beneficial effects on the long-term health. A representative comparative group with prenatal persistence of NIHF is lacking in our long-term data: the only case with persistent mild effusion in the last sonographic control at 29 weeks' gestation had a comparable long-term outcome to cases that were completely resolved prenatally.

To identify iNIHF we recommend at least two ultrasound scans, one of them performed after the first trimester, echocardiography, chromosomal and infectious testing, as well as clarifying prenatal diagnostics in case of any suspected disease.

The extent of other reasonable diagnostics for unexplained NIHF has been increasingly discussed lately: in our study period, screening for metabolic and other monogenetic diseases was not performed regularly, but these conditions are now gaining importance in the diagnostic procedure of unexplained NIHF [2, 9, 36]. In the current SMFM guideline, lysosomal enzyme testing is advised in structurally normal fetuses if available [1].

Recently discussed genetic diagnostics in NIHF include chromosomal microarray analysis (CMA) and whole exome sequencing (WES).

Assuming we had used prenatal CMA for the two cases with severe functional impairment in our study, we hypothesize that in at least one of them (Case 2 in Table 3), this may have prenatally revealed the genetic abnormalities that

were found in postnatal CMA. Possibly the anomaly could have been considered in prenatal counselling. However, the clinical impact of this postnatally diagnosed genetic variant is still unknown. Furthermore, current studies suggest that CMA in general has a low diagnostic utility for NIHF [2, 37].

We cannot estimate how many of our cases would have benefited from prenatal WES which was not routinely used in clinical testing in our early study period or even nowadays [38]. Using WES Sparks et al. were able to identify a pathogenic or likely pathogenic variant in 29% of NIHF cases unexplained by standard genetic testing [2]. In a meta-analysis of Mone et al. the pooled incremental yield of prenatal exome sequencing over chromosomal microarray analysis or karyotyping was 21% in iNIHF [5].

Monogenetic disorders are increasingly understood as one of the major contributing etiologies to NIHF [2, 5, 8, 9]. Using WES further progress in terms of understanding the pathogenesis and resolution of NIHF can be expected. Simultaneously, it should be borne in mind that there are still ethical aspects to be considered when using WES e.g., regarding the diagnosis of secondary genetic results such as predisposition to cancer or cardiovascular disease [2].

Strengths and limitations

One strength of our study is the large number of total NIHF cases which allowed the identification of a representative isolated subgroup. The distinct definition of iNIHF minimized uncontrolled variability within this group.

Another strength of our study is that we achieved a comprehensive long-term follow-up with a mean of 10.9 years for 27 survivors of iNIHF. Patient informed consent, based on detailed study information sent and explained to the parents and children enabled us to obtain multidisciplinary long-term data. We consider the records of the children's health status based on parental perception to be particularly valuable for the prenatal counselling situation.

There are certain limitations of this study due to the retrospective study design and large study period of 19 years. This limited the availability of postnatal outcomes: from all reviewed NIHF cases 5.2% had to be excluded due to missing outcome information; for the long-term outcome of the iNIHF survivors we were able to obtain pediatric reports from only 47.4%.

Assuming that parents are more likely to participate when development is perceived as normal [39], the number of abnormal developments might be underestimated. Therefore, we cannot predict the long-term health of all fetuses with iNIHF. However, the outcome reports provide data on the spectrum of possible anomalies and functional limitations after prenatal iNIHF.

We investigated whether the exclusion criteria in our study led to a non-response bias concerning the iNIHF survival rates. We estimated the maximal possible error that could have been caused by this bias: from the cases excluded due to a lack of postnatal information, three fetuses may have been isolated as they did not show any anomalies in the complete prenatal diagnostic workup. Assuming all of them showed a spontaneous resolution and had a fatal outcome, the baby-take-home rate for the iNIHF group with prenatal resolution would decrease from 98.1 to 93.0%.

Furthermore, our study provides data only on the outcome of fetuses that survived to the second trimester, since we required a second-trimester ultrasound examination that did not reveal phenotypic anomalies other than hydrops fetalis to classify a case as iNIHF. Therefore, no predictions on the survival prognosis of NIHF at the time of a first-trimester examination can be made from our data. Survival rates could be significantly lower if a first-trimester ultrasound without other anomalies in addition to hydrops fetalis was considered sufficient for the diagnosis of iNIHF.

Other limitations of our study collective imply a preselection bias since the study was conducted in a prenatal referral center. Pregnant women from a large population are referred in case of abnormalities or irregular development. We were not able to draw conclusions about incidences in the general population, but this did not prevent the clear identification of iNIHF within the study population.

Conclusion

In our collective, the most common course of iNIHF was spontaneous resolution. Clinicians should thus be aware that the prognosis of early diagnosed NIHF may be favorable if the hydrops remains the only pathological finding. Controlled studies in a general population need to be performed to verify whether this should be included in clinical guidelines for counselling pregnancies with NIHF. Our data on the long-term outcomes are consistent with the assumption of an increased rate of functional impairments after prenatally resolved iNIHF. Recurrent skin edema in the pediatric development might be indicative of prenatally undiagnosed congenital lymphedema.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06731-w>.

Acknowledgements The authors would like to thank the participating patients, families, and the cooperating medical colleagues for their contributions.

Author contributions SN: project development, development of the outcome survey, data collection and management, data analysis, manuscript writing; AJK: project development, data analysis, manuscript

commenting; PK: project development, data management. All authors contributed to the study conception and design. The first draft of the manuscript was written by SN and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflict of interest The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Ethical approval The study design was approved by the ethics committee of Heinrich-Heine-University, Duesseldorf (internal study number 6177R).

Consent to participate Written informed consent was obtained from the parents and additionally from children from the age of six.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS (2015) Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 212(2):127–139. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.018>
- Sparks TN, Lianoglou BR, Adami RR, Pluym ID, Holliman K, Duffy J, Downum SL et al (2020) Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis. *N Engl J Med* 383(18):1746–1756. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023643>
- Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, Bonioli E (2009) Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A* 149a(5):844–851. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32655>
- Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorgiou A, Calvert S, Bhide A (2011) Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn* 31(2):186–195. <https://doi.org/10.1002/pd.2677>
- Mone F, Eberhardt RY, Hurler ME, McMullan DJ, Maher ER, Lord J, Chitty LS et al (2021) Fetal hydrops and the incremental yield of next generation sequencing over standard prenatal diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1002/uog.23652>
- Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, Danis D et al (2021) The human phenotype ontology in 2021. *Nucleic Acids Res* 49(D1):D1207–d1217. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Deng Q, Fu F, Yu Q, Li R, Li F, Wang D, Lei T et al (2020) Nonimmune hydrops fetalis: genetic analysis and clinical outcome. *Prenat Diagn* 40(7):803–812. <https://doi.org/10.1002/pd.5691>
- Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI (2021) A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med* 23(1):3–12. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00967-0>
- McPherson E (2019) Hydrops fetalis in a cohort of 3,137 stillbirths and second trimester miscarriages. *Am J Med Genet A* 179(12):2338–2342. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61340>
- Gilby DM, Mee JB, Kamlin COF, Kornman LH, Davis PG, Manley BJ (2019) Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: a single-centre experience from 2001 to 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104(3):F253–F258. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313604>
- Sileo FG, Kulkarni A, Branesco I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, Thilaganathan B et al (2020) Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 56(3):416–421. <https://doi.org/10.1002/uog.22019>
- Nassr AA, Ness A, Hosseinzadeh P, Salmanian B, Espinoza J, Berger V, Werner E et al (2018) Outcome and treatment of antenatally diagnosed nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 43(2):123–128. <https://doi.org/10.1159/000475990>
- Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M (2015) Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 195:128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.006>
- Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y (2018) Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn* 38(5):337–343. <https://doi.org/10.1002/pd.5243>
- Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ, Farrell J et al (2015) The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg* 50(1):50–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027> (discussion 54)
- Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, Manzoli L et al (2018) Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 52(5):569–576. <https://doi.org/10.1002/uog.19092>
- Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E (1996) Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 16(4):342–344. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199604\)16:4<3c342::AID-PD851%3e3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199604)16:4<3c342::AID-PD851%3e3.0.CO;2-F)
- García-Manau P, García-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M, Fernández-Hidalgo N et al (2020) Fetal transient skin edema in two pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 136(5):1016–1020. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004059>
- Martínez-Varea A, Desco-Blay J, Monfort S, Hueso-Villanueva M, Perales-Marín A, Diago-Almela VJ (2021) Transitory fetal skin edema in a pregnant patient with a mild SARS-CoV-2 infection. *Case Rep Obstet Gynecol* 2021:5552877. <https://doi.org/10.1155/2021/5552877>
- Suwanrath-Kengpol C, Kor-anantakul O, Suntharasaj T, Leetanaporn R (2005) Etiology and outcome of non-immune hydrops

- fetalis in southern Thailand. *Gynecol Obstet Invest* 59(3):134–137. <https://doi.org/10.1159/000082997>
22. Henrich W, Heeger J, Schmider A, Dudenhausen JW (2002) Complete spontaneous resolution of severe nonimmunological hydrops fetalis with unknown etiology in the second trimester—a case report. *J Perinat Med* 30(6):522–527. <https://doi.org/10.1515/jpm.2002.082>
 23. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P (2000) Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79(1):15–18. <https://doi.org/10.1080/j.1600-0412.2000.079001015.x>
 24. Swain S, Cameron AD, McNay MB, Howatson AG (1999) Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39(3):285–290. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1999.tb03398.x>
 25. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C (1997) Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 90(3):321–325. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00290-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00290-1)
 26. Robertson L, Ott A, Mack L, Brown ZA (1985) Sonographically documented disappearance of nonimmune hydrops fetalis associated with maternal hypertension. *West J Med* 143(3):382–383
 27. Haverkamp F, Noeker M, Gerresheim G, Fahnenstich H (2000) Good prognosis for psychomotor development in survivors with nonimmune hydrops fetalis. *BJOG* 107(2):282–284. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11702.x>
 28. Nakayama H, Kukita J, Hikino S, Nakano H, Hara T (1999) Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis. *Acta Paediatr* 88(1):24–28. <https://doi.org/10.1080/08035259950170547>
 29. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ (2007) Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 109(1):42–47. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000249611.67873.94>
 30. Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T et al (2011) Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early Hum Dev* 87(8):571–575. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.015>
 31. Bellini C, Hennekam RC, Boccardo F, Campisi C, Serra G, Bonioli E (2006) Nonimmune idiopathic hydrops fetalis and congenital lymphatic dysplasia. *Am J Med Genet A* 140(7):678–684. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31100>
 32. Boudon E, Levy Y, Abossolo T, Cartault F, Brouillard P, Vikkula M, Kieffer-Traversier M et al (2015) Antenatal presentation of hereditary lymphedema type I. *Eur J Med Genet* 58(6–7):329–331. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.03.006>
 33. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, Hennekam RC (2015) Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A* 167a(5):1082–1088. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36988>
 34. Meng D, Li Q, Hu X, Wang L, Tan S, Su J, Zhang Y et al (2019) Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in Southern China: report of 1004 cases. *Sci Rep* 9(1):10726. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47050-6>
 35. Moreno CA, Kanazawa T, Barini R, Nomura ML, Andrade KC, Gomes CP, Heinrich JK et al (2013) Non-immune hydrops fetalis: a prospective study of 53 cases. *Am J Med Genet A* 161a(12):3078–3086. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36171>
 36. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V, Berger S et al (2020) Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn* 40(6):738–745. <https://doi.org/10.1002/pd.5678>
 37. Mardy AH, Rangwala N, Hernandez-Cruz Y, Gosnell KA, Gonzalez JM, Norton ME, Sparks TN (2020) Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 40(4):492–496. <https://doi.org/10.1002/pd.5617>
 38. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC (2020) The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 22(4):675–680. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0731-7>
 39. Kozlowski P, Stressig R, Hammer R, Siegmann HJ, Froehlich S, Verde PE, Knippel AJ (2011) Identification of response bias on apparent pregnancy outcome after second trimester ultrasound. *Prenat Diagn* 31(8):750–754. <https://doi.org/10.1002/pd.2758>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 Diskussion

Mit der Zielsetzung, die Datenbasis für eine evidenzbasierte pränatale Beratung bezüglich der Prognose des iNIHF zu erweitern, wurde im Rahmen der vorliegenden Follow-Up-Studie der dynamische pränatale Verlauf von 70 iNIHF-Fällen ausgewertet sowie Daten zum postnatalen und langfristigen Outcome dieser Fälle zusammengetragen. Gegenwärtig fehlen Empfehlungen zu einer vom pränatalen Spontanverlauf abhängigen Beratung in Bezug auf das Überlebensoutcome und die langfristige Morbidität der Überlebenden von iNIHF [3].

3.1 Zusammensetzung des Studienkollektives

Die pränatalen Daten der durchgeführten Follow-Up-Studie entstammen einer Abfrage in der Datenbank des pränatalen Referenzzentrums „Prenatal-Medizin und Genetik“ in Düsseldorf. Damit handelt es sich um eine vorselektierte Gruppe von Patientinnen, die im Falle auftretender Schwangerschaftsanomalien in den nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses durchgeführten Routineuntersuchungen in das Tertiärzentrum überwiesen werden oder sich im Rahmen von Selbstzahlerleistungen zum Ersttrimesterscreening vorstellen [63]. Rückschlüsse auf Inzidenzen des NIHF in der Gesamtpopulation sind daher nicht möglich.

Mit 939 im Studienzeitraum untersuchten Einlingsschwangerschaften stellt diese Studie eines der größten publizierten NIHF-Kollektive dar. Andere Studien, in denen NIHF-Fälle nach ihrer Ätiologie klassifiziert werden, basieren auf wesentlich kleineren Fallzahlen [5, 13, 17-19, 28, 41]. Soweit uns bekannt ist, findet sich in der wissenschaftlichen Literatur bislang lediglich eine Studie mit einem größeren NIHF-Studienkollektiv von insgesamt 1004 Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften [21].

3.1.1 Subkollektive des NIHF nach der Ätiologie

Um die Zusammensetzung des NIHF-Gesamtkollektivs in der vorliegenden Studie zu überprüfen, verglichen wir die prozentualen Anteile der verschiedenen NIHF-Ätiologien unserer Studie mit den prozentualen Anteilen bereits existierender Publikationen. Deutliche Unterschiede ließen sich vor allem in den prozentualen Anteilen der chromosomalen, lymphatischen und hämatologischen Gruppen feststellen.

Bei der Interpretation der prozentualen Anteile der verschiedenen NIHF-Ätiologien ist zu beachten, dass unser Klassifizierungsverfahren für Fälle, in denen mehrere Anomalien gleichzeitig vorlagen, eine vorrangige Kategorisierung anhand vereinheitlichender Diagnosen, wie zum Beispiel laborbestätigten Aneuploidien und Infektionen vorsah.

Die angewandte Methodik kann als Hauptursache für den hohen prozentualen Anteil chromosomaler Ätiologien in unserer Studie gewertet werden. Ein weiterer contribuierender Faktor könnte darin

bestehen, dass in den zum Vergleich herangezogenen Meta-Analysen [24, 44] unter anderem auch Studienkollektive inkludiert wurden, die abweichend von den Einschlusskriterien unserer Studie ausschließlich Hydrops-Fälle der Spätschwangerschaft oder der Neonatalperiode einbeziehen [16, 64]. Da Chromosomenanomalien in der Frühschwangerschaft die häufigste Ursache des NIHF darstellen [13, 18, 28] und ein Großteil dieser Schwangerschaften abgebrochen wird [57], ist es denkbar, dass der Gesamtanteil chromosomaler Fälle in Studien, die nur Hydrops-Fälle in der Spätschwangerschaft einschließen, oder Schwangerschaftsabbrüche generell ausschließen, unterschätzt wird.

Der geringe prozentuale Anteil lymphatischer Ätiologien in unserer Studie könnte eine Folge fehlender expliziter Ausschlussdiagnostik von lymphatischen Erkrankungen in unserem Studienkollektiv sein. Zudem ist anzunehmen, dass wiederum eine wesentliche Verzerrung durch variable Klassifizierungsprozesse besteht: In Rahmen des 2015 von Bellini et al. veröffentlichten Literaturreviews wurden in der Studie, die innerhalb des Reviews zur größten Fallzahl in der lymphatischen Gruppierung beigetragen hat, alle Feten mit einem Hygroma colli einer lymphatischen Ätiologie zugeordnet [20, 44]. Somit wurde die Ätiologie auch in den Fällen, in denen gleichzeitig Chromosomenaberrationen oder zusätzliche strukturanatomische Anomalien vorlagen, als lymphatisch gewertet [20].

Im Vergleich zu anderen Studien ist der prozentuale Anteil hämatologischer Ätiologien in der vorliegenden Untersuchung gering [21, 45]. Hintergrund könnten regionale Unterschiede der Studienkollektive sein, bedingt durch verschiedene Prävalenzen von hämatologischen Krankheitsbildern wie der Alpha-Thalassämie major. So wurden in einer Populationsstudie aus Südthailand Alpha-Thalassämien mit 28,2 % als deutlich dominierende Ursache eines NIHF identifiziert [45].

Insgesamt bietet die dargestellte Beobachtungsstudie einen großen Datensatz, aus dem prozentuale Anteile der verschiedenen NIHF-Ätiologien abgeleitet werden können. Die angewandte ätiologische Klassifizierung orientiert sich an einer Gruppierung von Krankheiten nach pathophysiologischen Gemeinsamkeiten, die von Bellini et al. 2009 etabliert wurde [24]. Zukünftig bleibt zu diskutieren, ob diese Klassifizierung vor dem Hintergrund zunehmender Forschungsarbeiten, die eine Gensequenzierung zur Identifizierung der NIHF-Ätiologien nutzen und eine Klassifikation anhand der Verknüpfung von phänotypischen und genetischen Befunden unter Verwendung von sich ständig anpassenden Datenbanken anstreben, für zukünftige Forschungsarbeiten weiter zeitgemäß ist [55-58, 65, 66].

3.1.2 Definition Hydrops fetalis

Die in der vorliegenden Studie angewandte Definition eines HF als Kombinationen von mindestens zwei pathologischen fetalen Flüssigkeitsansammlungen entspricht der aktuellen SMFM-Leitlinie [3]. Davon abweichend lassen sich im wissenschaftlichen Diskurs weitere Definitionen finden, beispielsweise klassifizieren Sparks et al. 2020 bereits einzelne Flüssigkeitsansammlungen als HF. Ihre methodische Vorgehensweise begründen sie mit den möglichen Veränderungen der Erscheinungsformen abnormer Flüssigkeitsansammlungen im Laufe der Schwangerschaft [55]. Eine Dynamik der Flüssigkeitsansammlungen können wir sowohl im Sinne einer möglichen Progredienz als auch einer Spontanremission durch unsere Studienergebnisse unterstützen. Allerdings ist bereits nachgewiesen, dass nicht alle Feten, die zunächst nur singuläre Flüssigkeitsansammlung zeigten, im Verlauf das Vollbild eines HF entwickeln. Weiterhin unterscheidet sich das Outcome von Feten, die singuläre pathologische Flüssigkeitsansammlungen, wie zum Beispiel einen isolierten Pleuraerguss, zeigten, deutlich von dem Outcome von Feten mit vollständigem HF [5, 67, 68].

Auf Grundlage der obigen Ausführungen halten wir eine Differenzierung zwischen dem Vorliegen einer Flüssigkeitsansammlung in einem einzelnen Kompartiment und dem Vollbild eines NIHF als Kombination von Flüssigkeitsansammlungen in mindestens zwei Kompartimenten weiterhin für angebracht, insbesondere in Studien, in denen Auswertungen zum Outcome betroffener Feten durchgeführt werden.

3.2 Postnatales Outcome des iNIHF

Das übergeordnete Forschungsziel der vorliegenden Studie besteht in der Präsentation eines Datensatzes, der zur Entwicklung von Prognoseinformationen zum iNIHF als Subgruppe der idiopathischen NIHF-Fälle beiträgt. Für die Gesamtgruppe idiopathischer NIHF-Fälle sind zwar Outcomedaten verfügbar, die Überlebensraten variieren in den Einzelstudien allerdings deutlich zwischen 22,2 % und 59,5 %, welches die Folge eines Selektionsbias aufgrund oben erläutelter Heterogenität der als idiopathisch klassifizierten Fälle sein könnte [15, 18, 20-23, 45]. Die SMFM-Leitlinie kommt zu dem Schluss einer unsicheren Prognose für die Gesamtgruppe idiopathischer Fälle [3].

Für die Subgruppe des iNIHF haben wir in der vorliegenden Studie eine neonatale Überlebensrate von 81,4 % (57 von 70 Fällen) ermittelt. Obwohl populationsbasierte Fall-Kontroll-Studien erforderlich sind, die diese stichprobenspezifischen Ergebnisse prüfen, wäre mit unseren Daten die Annahme vereinbar, dass der iNIHF eine Subgruppe von idiopathischen Fällen mit einer günstigen Überlebensprognose darstellt. Vor dem Hintergrund der drei folgenden Einschränkungen ist die ermittelte positive Überlebensrate jedoch vorsichtig zu interpretieren:

Erstens ist anzunehmen, dass die in der vorliegenden Studie angewandte Methodik bei der Identifikation von iNIHF-Fällen zu einer Selektion der tendenziell gesünderen Feten geführt hat. Einschlusskriterien für die Studiengruppe des iNIHF waren neben dem Vorliegen von mindestens zwei Ultraschallbefunden, die, abgesehen vom HF, einen sonoanatomisch unauffälligen Befund ergeben haben, das Vorliegen eines regulären Echokardiographiebefundes sowie unauffällige Ergebnisse aus Chromosomenanalyse und der Infektionsserologie. Das Studienprotokoll hat es ermöglicht, die Heterogenität innerhalb der iNIHF-Studiengruppe zu minimieren und Fälle mit ungeklärten Befunden auszuschließen. Gleichzeitig wurde durch das angewandte Protokoll diejenige Subgruppe selektiert, die die wenigsten Anomalien aufweist und sich somit am gesündesten darstellt.

Insgesamt schätzen wir die Verwendung der iNIHF-Subgruppe zur Abgrenzung von Fällen mit zusätzlichen ungeklärten Anomalien auch für anschließende Forschungsarbeiten als nützlich ein, wobei die Anforderungen an die diagnostische Aufarbeitung zum Einschluss in iNIHF-Gruppe an den aktuellen Stand der verfügbaren und empfohlenen Diagnostik angepasst werden muss.

Zweitens sollte bei der Interpretation der Überlebensrate eine gewisse systematische Verzerrung aufgrund des Ausschlusses von iNIHF-Fällen mit fehlenden Outcome-Informationen, im Sinne eines *Non-Response-Bias*, berücksichtigt werden. Aufgrund fehlender Outcome-Informationen wurden 49 Fälle (5,2 %) aus dem gesamten NIHF-Kollektiv ausgeschlossen.

Eine Einschätzung des maximal möglichen Fehlers, der innerhalb der Studiengruppe durch einen *Non-Response-Bias* verursacht sein könnte, ergibt folgendes Ergebnis: Anhand der pränatalen Befunde hätten drei der aufgrund von fehlenden Outcomeinformationen ausgeschlossenen Feten einem iNIHF zugeordnet werden können, da die vollständige pränatale Diagnostik abgesehen vom HF ohne weitere Pathologien verblieb. Unter der Annahme, dass diese Feten die pränatale oder neonatale Phase nicht überlebt hätten, würde die neonatale Überlebensrate für die iNIHF-Gruppe von 81,4 auf 78,1 % sinken. Insgesamt ist der maximal zu erwartende *Non-Response-Bias* in Bezug auf die Überlebensraten des iNIHF also als eher gering einzuschätzen.

Drittens ist einschränkend zu erwähnen, dass auf Grundlage dieser Studie keine Überlebensprognosen zum Zeitpunkt der Ersttrimesteruntersuchung hergeleitet werden können. Für die Definition des iNIHF haben wir das Vorliegen mindestens einer Lebend-Ultraschalluntersuchung im zweiten oder dritten Trimenon vorausgesetzt, sodass nur Fälle, die das erste Trimenon überlebt haben, eingeschlossen wurden. Damit sind Schwangerschaften, in denen sich für einen Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon entschieden wurde, aus der iNIHF-Gruppe ausgeschlossen, ebenso wie Feten, die im Verlauf des ersten Trimenon oder bei der Erstdiagnose verstorben waren.

Dieses Studiendesign ist bei der Interpretation der präsentierten Outcomedaten unbedingt zu berücksichtigen. Eine inkorrekte Analyse könnte einen *Immortal-Bias* beinhalten, der dadurch entsteht,

dass das untersuchte Outcome „Versterben“ innerhalb des ersten Trimenons aufgrund der angewandten Diagnosekriterien innerhalb der iNIHF nicht eingetreten sein kann [69]. Diese Einschränkungen vermindern allerdings nicht die Nutzbarkeit der vorhandenen Studienergebnisse zur Bereitstellung eines Datensatzes, der zur Entwicklung von iNIHF-Prognosedaten zum Zeitpunkt des Ultraschalls im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon beiträgt.

3.3 Pränataler Verlauf des iNIHF: Spontanremission und Persistenz

Bei der Auswertung des regulären pränatalen Verlaufs von iNIHF haben wir in 54 Fällen (77,1 %) eine vollständige pränatale Spontanremission identifiziert. Damit bietet diese Studie erstmalig einen umfangreichen Datensatz spontan remittierter NIHF-Fällen nicht-infektiöser Genese. Relevante Anteile spontaner Remissionen sind bisher primär für den durch Parvovirus-B19-Infektionen verursachtem Hydrops bekannt [30, 31]. Zudem sind Spontanremissionen in Einzelfällen von NIHF lymphatischer oder metabolischer Genese vorbeschrieben [27, 28, 39, 40].

Wir haben in dieser Studie angestrebt, zeitliche Verläufe der iNIHF-Gruppen mit und ohne Spontanremission vergleichend darzustellen. In der zusätzlich zur Publikation [1] bereitgestellten Abbildung 1 werden die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen, aufgestellt nach GA, dargestellt und das nach pränatalem Verlauf gruppierte postnatale Outcome veranschaulicht.

Da in dieser Studie erstmalig eine größere Datenreihe zum pränatalen Verlauf des iNIHF publiziert wird, ist noch nicht abschließend erforscht, ob eine Spontanremission generell als häufigste Verlaufsform von iNIHF angenommen werden kann.

Insgesamt unterstreicht die Möglichkeit der Spontanauflösung des iNIHF während der Pränatalperiode die Bedeutung regelmäßiger sonographischer Nachuntersuchungen. Insbesondere die Dynamik der Flüssigkeitsansammlungen sollte bei der pränatalen Beratung beachtet werden. Die Daten unserer Studie haben ergeben, dass größere Anteile von Fällen mit Spontanremissionen nicht nur bei infektionsbedingtem NIHF möglich sind, sondern auch in Fällen, in denen der HF der einzige pathologische Befund bleibt.

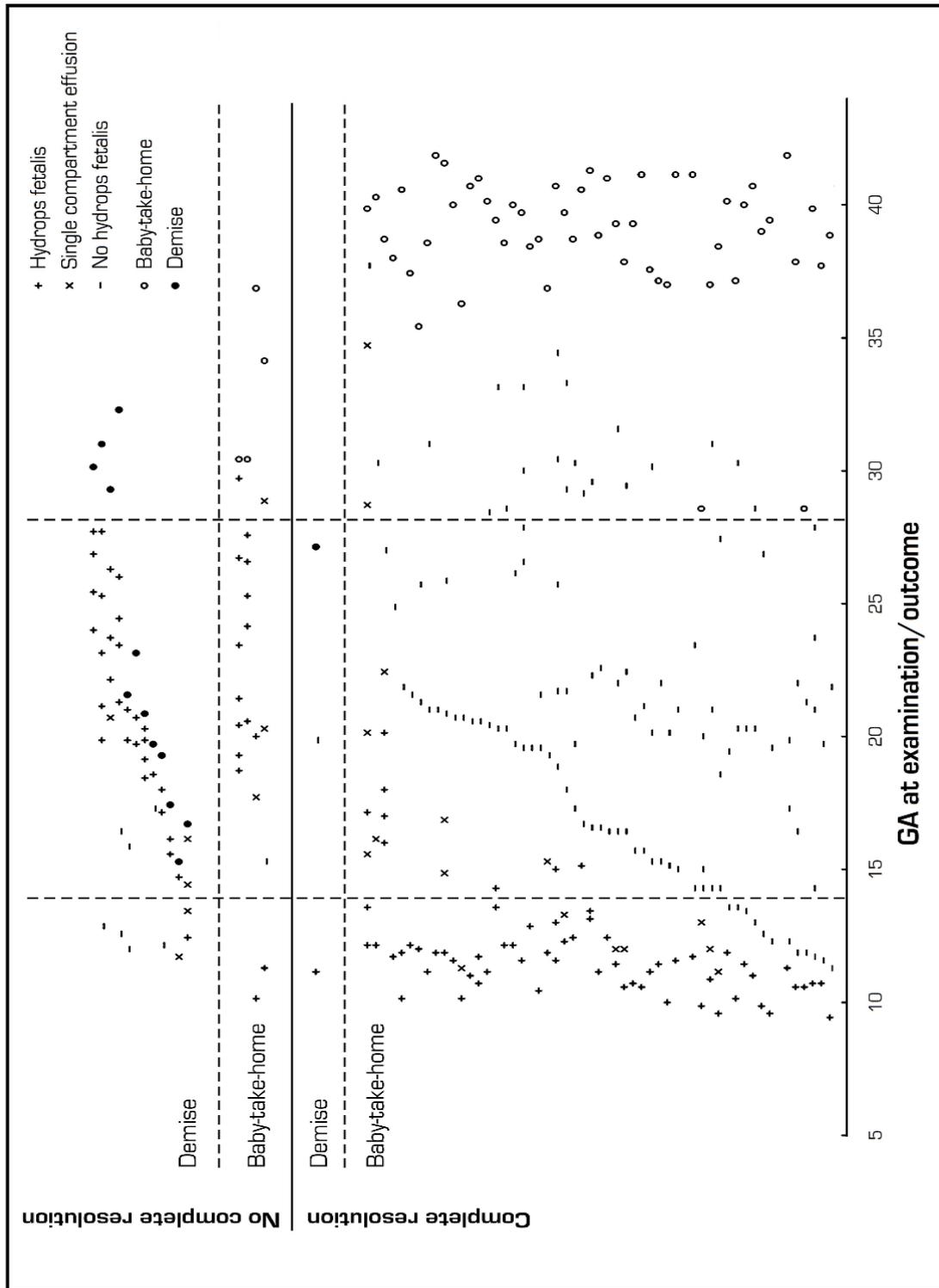


Abb. 1: Einzelfalldarstellung des pränatalen Verlaufes des INIHF
GA: Gestationsalter

3.4 Postnatales Outcome des iNIHF nach pränataler Spontanremission

Nach vollständiger pränataler Hydrops-Remission wurden in früheren Publikationen bereits hohe postnatale Überlebensraten veröffentlicht [15, 19, 29]. Unser Bestreben war es, diesen postulierten Zusammenhang in unserem Datensatz bezüglich des iNIHF zu untersuchen. Die entsprechende Auswertung der Outcomedaten nach vollständiger pränataler Spontanremission ergab eine postnatale Überlebensrate von 98,1 %, die mit der Hypothese günstiger Überlebenschancen von spontan reversiblen iNIHF vereinbar wäre.

In der aktuellen SMFM-Leitlinie werden bislang keine Daten zur Überlebensprognose im Falle einer Spontanremission aufgeführt. Die Prognose idiopathischer Fälle wird ohne eine Differenzierung der verschiedenen pränatalen Verlaufsformen insgesamt als schlecht, aber unsicher bewertet [3]. Unsere spezifischen Daten zu spontan reversiblen iNIHF konnten eine Subgruppe der idiopathischen Gesamtgruppe aufzeigen, für die die genannte Prognose unseren Outcome-Ergebnissen zufolge nicht zutrifft. Die vorliegende Studie soll zur Initiierung eines wissenschaftlichen Diskurses bezüglich einer Implementation dieser neuen Erkenntnisse in aktuelle Empfehlungen beitragen.

Einschränkend zu erwähnen ist allerdings, dass die Spontanremission durch diese, als Beobachtungsstudie angelegte, Forschungsarbeit nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Überlebensraten des iNIHF belegbar ist. Zwar zeigt sich im Vergleich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten der Gruppen mit und ohne pränatale Spontanremission (98,1 % gegenüber 25,0 %), jedoch können zwischen diesen beiden Gruppen weitere unerkannte Unterschiede bestehen, die möglicherweise eine zusätzliche Wirkung auf die Überlebensraten haben und somit als Confounder wirken.

Beispielsweise könnten maternale Faktoren wie vorliegende Komorbiditäten, das mütterliche Alter, ein Risikoverhalten wie Rauchen, Alkohol- oder Drogenabusus und die Einnahme fetotoxischer Medikation in der Schwangerschaft konfundierend wirken. Zudem könnten fetale Faktoren wie die Art und Anzahl der vom Hydrops betroffenen Kompartimente, das Geschlecht, das GA bei der Geburt und das Geburtsgewicht verzerrend auf die ermittelten Überlebensraten Einfluss nehmen.

Prospektiv können durch eine erweiterte vergleichende Auswertung der genannten Charakteristika möglicherweise weitere Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Spontanremission festgestellt werden, sodass diese als zusätzliche Confounder identifiziert werden können.

3.5 Langzeit-Outcome des iNIHF nach pränataler Spontanremission

Die Datenlage aktueller empirischer Forschung zur langfristigen Morbidität nach pränatalem NIHF ist unzureichend [15]. Insgesamt verfolgen nur wenige Studien die pädiatrische Entwicklung nach pränatalem NIHF über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr; wobei insbesondere zur langfristigen Entwicklung nach transientem NIHF kaum Daten existieren [16, 20, 49-54].

Haverkamp et al. stellen in ihrer im Jahr 2000 publizierten Studie zur langfristigen psychomotorischen Entwicklung nach NIHF die Hypothese auf, dass ein durch vorübergehende gutartige intrauterine Bedingungen induzierter NIHF keinen Risikofaktor für postnatale Entwicklungsanomalien darstellt [49].

Die Ergebnisse unserer Studie liefern keine bestätigenden Daten für diese Hypothese. Im Langzeit-Follow-Up zeigten sich nach transientem iNIHF bei mehr als der Hälfte der Kinder Anomalien unterschiedlichen Schweregrades und verschiedener Genese: Von 27 Kindern waren bei zwei Kindern tiefgreifende Entwicklungsanomalien festzustellen, bei weiteren elf Kindern fanden sich geringfügige angeborene Anomalien und weitere sechs Kinder zeigten vorübergehende logopädische, psychosoziale oder motorische Beeinträchtigungen.

Dabei hatte sich der Hydrops-Befund bei 26 Kindern pränatal vollständig zurückgebildet, und auch in dem verbleibenden Fall zeigte sich eine Tendenz zur Rückbildung mit dem Restbefund eines milden Perikardergusses bei der letzten pränatalen Ultraschalluntersuchung.

Die Daten legen die Annahme nahe, dass selbst im Falle einer vollständigen pränatalen Rückbildung ein iNIHF ein früher Hinweis für ein erhöhtes Risiko auffälliger Entwicklungen des Kindes sein könnte.

3.6 Limitationen der Langzeitdaten

Die Hypothese, dass eine beeinträchtigte pädiatrische Entwicklung in unseren Studiengruppe im Vergleich zur Gesamtbevölkerung tatsächlich signifikant häufiger vorkommt, kann jedoch aus den nachfolgenden Gründen nicht abschließend geklärt werden.

3.6.1 Systematische Verzerrung durch Nicht-Rückmeldung

Eine systematische Verzerrung durch Nicht-Rückmeldung kann als primär limitierender Faktor der Aussagekraft der erhobenen Langzeitdaten angenommen werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und des langen Studienzeitraums von 19 Jahren, waren pädiatrische Langzeitdaten über die Neugeborenenperiode hinaus nur in 47,4 % der überlebenden iNIHF-Fälle ermittelbar.

Statistische Auswertungen zum *Non-Response-Bias* in einer Outcome-Studie nach pränataler Ultraschalldiagnostik zeigten, dass Eltern bei unauffälligem Schwangerschafts-Outcome signifikant

häufiger pränatal mitgegebene Fragebögen zur postnatalen Nachsorge beantworten als bei auffälligem Outcome [70]. Unter der Annahme, dass Eltern mit größerer Wahrscheinlichkeit zur Studienteilnahme bereit sind, sofern die Entwicklung des Kindes als normotypisch empfunden wird, könnte der Anteil von Entwicklungsanomalien in unserer Studie unterrepräsentiert sein.

Neben pränatal mitgegebenen Fragebögen beinhaltete die Methodik der Outcome-Erhebung in der vorliegenden Studie zusätzlich eine telefonische und postalische Kontaktaufnahme, die die Vermittlung ausführlicher Informationen zum Ziel und Hintergrund der Studie an die Eltern sowie in Form altersgerechter Versionen an die Kinder ab einem Alter von sechs Jahren vorsah. Die für diese Studie entwickelten Aufklärungs- und Einwilligungsbögen sind im Anhang zu finden (Anhang 1-3).

Ein Bias in Richtung eines übermäßig positiven Langzeitoutcomes durch ein vom Gesundheitszustand des Kindes abhängiges Teilnahmeverhalten ist auch bei den angewandten erweiterten Rekrutierungsbemühungen nicht auszuschließen.

3.6.2 Nachbeobachtungszeiträume

Als zweiter limitierender Faktor der Langzeitdaten ist eine Heterogenität der nachverfolgten Zeitspannen zu nennen, da diese vom Alter des jeweiligen Kindes zum Zeitpunkt der Datenerhebung abhängen. Die Follow-Up-Zeiträume betragen mindestens zwei und maximal 18 Jahre, bei einem mittleren Follow-Up-Zeitraum von 10,9 Jahren. Dies bedingt ungleiche Informationslücken, die die vergleichende Auswertung des langfristigen Gesundheitszustandes innerhalb der Studiengruppe erheblich einschränken dürfte.

3.6.3 Interpretation der klinischen Untersuchungsdaten

Ein dritter Faktor, der eine Bewertung der langfristigen Morbidität anhand unserer Daten erschwert, ist eine Heterogenität der klinischen Untersuchungsdaten. Dies stellt einen unvermeidbaren Faktor des retrospektiven Studiendesigns dar, der angestrebt wurde durch die Erhebung der Ergebnisse standardisierter Routineuntersuchungen nach den deutschen pädiatrischen Leitlinien (U1-11) zu minimieren [2]. Damit konnte eine zufriedenstellende Mindestdatenqualität mit standardisierten Untersuchungszeitpunkten und -inhalten erreicht werden.

Dennoch ist von einer gewissen Variabilität in der Dokumentation und Ausführlichkeit entsprechender Untersuchungen im klinischen Kontext auszugehen. Zudem lagen in einigen Fällen weiterführende Informationen aufgrund zusätzlich erfolgter ambulanter Untersuchungen anderer Fachdisziplinen sowie durch Krankenhausberichte im Falle eines stattgefunden stationären Aufenthaltes vor.

Um den Einfluss diagnostizierter Anomalien auf den Gesundheitszustand der untersuchten Fälle einzuordnen, haben wir zudem die Einschätzung der Eltern zum Gesundheitszustand der Kinder berücksichtigt. Es kann angenommen werden, dass die Kombination von klinischen

Untersuchungsdaten und elterlicher Einschätzung das umfassendste Bild des kindlichen Gesundheitszustands vermittelt [71]. Der Ansatz ermöglicht eine Interpretation des kindlichen Gesundheitszustandes in Annäherung an die WHO-Definition von Gesundheit, die neben der Abwesenheit von Krankheit auch das soziale, körperliche und geistige Wohlbefinden berücksichtigt [72]. Allerdings sollte die ausgeprägte Subjektivität der elterlichen Interpretation des Schweregrads von Anomalien durch eine individuelle Wahrnehmung des Ausmaßes dieser Einschränkungen berücksichtigt werden [71].

3.6.4 Langzeitmorbidity nach Spontanremission gegenüber Hydrops-Persistenz

Unterschiede in der Langzeitmorbidity zwischen iNIHF-Fällen mit oder ohne Spontanremission sind anhand unserer Daten nicht belegbar, da keine ausreichend große Anzahl von Fällen ohne Spontanremission vorliegt, in denen Langzeitdaten verfügbar waren. Weiterführende Langzeitstudien mit einer ausreichend großen Kontrollgruppe ohne Spontanremission wären notwendig, um zu untersuchen, ob eine pränatale Spontanremission im Vergleich zur Hydrops-Persistenz positive Auswirkungen auf die langfristige Gesundheit hat.

3.7 Pathophysiologie des iNIHF – Rückschlüsse aus den Langzeitdaten

Definitionsgemäß ist die pathophysiologische Genese des iNIHF trotz ausführlicher Diagnostik pränatal ungeklärt geblieben. Um aus den postnatalen Daten Rückschlüsse zu möglichen Ursachen des iNIHF zu ziehen, haben wir in den pädiatrischen Langzeitdaten gezielt nach pränatal unerkannten Erkrankungen gesucht, die über mindestens einen der drei zum Hydrops führenden Pathomechanismen (verminderter kolloidosmotischer Plasmadruck, erhöhter zentralvenöser Druck und verminderter Lymphabfluss) zur Entstehung des iNIHF geführt haben könnten.

Schwerpunkt der Diskussion sind lymphatische und lysosomale Erkrankungen, die in unserer Studiengruppe nicht systematisch ausgeschlossen wurden und für die in Einzelfällen ein mit unserer Studiengruppe vergleichbarer pränataler Verlauf im Sinne einer spontanen Hydrops-Remission identifiziert wurde [27, 28, 39, 40].

Bei der Interpretation der folgenden Hypothesen sollten mögliche Verzerrungen durch den spezifischen Fokus auf lymphatische und lysosomale Erkrankungen berücksichtigt werden. Die Kenntnis einer Assoziation von lymphatischen und lysosomalen Erkrankungen zu Hydrops-Remissionen sowie das vermehrte Vorkommen von monogenetischen lymphatischen und lysosomalen Ätiologien in aktuellen Forschungsarbeiten [58, 73] haben möglicherweise zu einer Voreingenommenheit mit Fokussierung auf die genannten Ätiologien geführt. Im Vergleich zu anderen Ätiologien wurde intensiver nach Zeichen

dieser Erkrankungen gesucht, sodass pathophysiologische Zusammenhänge möglicherweise überschätzt wurden.

3.7.1 Lymphatische Dysfunktion

In der Analyse der Langzeitdaten unserer Studie sind bei zwei Kindern rezidivierende distale Hautödeme aufgefallen, die laut klinischer Beschreibung einem Lymphödem zuzuordnen wären. Hypothetisch könnte die Ursache der Symptomatik ein pränatal nicht diagnostiziertes kongenitales Lymphödem sein. Dies könnte bereits pränatal durch einen verminderten Lymphabflusses zu pathologischen Flüssigkeitsansammlungen geführt haben, die sich aufgrund einer erhöhten Vulnerabilität der fetalen Homöostase in der Frühschwangerschaft [14] als passagerer iNIHF äußerten.

Bei beiden Kindern sind in den Langzeitdaten keine Hinweise auf andere, häufig zu pädiatrischen Ödemen führenden Erkrankungen [74] zu finden. Da diese jedoch nicht systematisch ausgeschlossen wurden, kann eine lymphatische Ursache nicht im Sinne einer Ausschlussdiagnose angeführt werden.

In einem der genannten Fälle ergab eine weiterführende postnatale genetische Diagnostik mittels CMA eine heterozygote Duplikation auf Chromosom 4. Die klinische Bedeutung und Korrelation zum kongenitalen Lymphödem dieser Variante ist jedoch unklar. In dem anderen Fall ergab eine pränatal durchgeführte CMA keine Normabweichungen. Die Ergebnisse der CMA schließen das Vorliegen monogenetischer lymphatischer Erkrankungen, welche Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskurse sind, allerdings nicht aus [55]. Mittels WES werden zunehmend monogenetische lymphatische Erkrankungen identifiziert, die zu einem NIHF führen können [40, 55]. In einer systematischen Übersichtsarbeit listeten Quinn et al. 2021 sechs monogenetische lymphatische Erkrankungen auf, die mehr als einmal in Verbindung mit einem NIHF diagnostiziert wurden [58]. Möglicherweise hätte eine WES in den diskutierten Fällen unserer Studie monogenetische lymphatische Erkrankungen identifizieren können.

3.7.2 Lysosomale Speicherkrankheit (LSK)

Die Vermutung, dass LSK bei Überlebenden von NIHF unterdiagnostiziert sein könnten, wird kontrovers diskutiert [11, 27, 61, 73]. Im Zuge der Untersuchung der gewonnenen Langzeitdaten hinsichtlich des Vorliegens einer pränatal nicht diagnostizierten LSK ergab sich, dass bei keinem der eingeschlossenen iNIHF-Fälle eine postnatale LSK-Diagnose gestellt worden ist.

Die Symptome von LSK können sich jedoch zeitlich und hinsichtlich der Ausprägung deutlich variabel präsentieren [75], sodass nicht auszuschließen ist, dass unerkannte LSK in der Studiengruppe vorliegen. Im Falle einer vorliegenden LSK mit stark ausgeprägter Symptomatik mit progredienten neurologischen

Symptomen oder Viszeromegalie wäre es aber wahrscheinlich, dass die Symptomatik postnatal über eine Stoffwechselfdiagnostik zur Diagnose geführt hätte. Exemplarisch ist zu berichten, dass in einem der Fälle unserer Erhebung, der eine schwere neurologische Entwicklungsverzögerung zeigte, eine postnatale Stoffwechselfdiagnostik erfolgte, welche allerdings unauffällig ausfiel.

Im Falle einer vorliegenden LSK mit leichten oder spät auftretenden Symptomen wäre es dagegen denkbar, dass diese in unserer Studiengruppe auch postnatal unentdeckt geblieben wäre. Mildere Symptome von LSK treten in einigen Fällen lange vor einem fortschreitenden demenziellen Abbau auf, und können sich beispielsweise als Ataxien, muskuläre Hypotonien, Myoklonien, Hör- oder Sehstörungen, Verhaltensstörungen, emotionale Labilität oder psychiatrische Symptome äußern [75]. Symptome dieser Art sind in den Berichten der pädiatrischen Langzeitentwicklung unserer Fälle zu finden. Prospektiv könnte der Einsatz von WES in einigen Fällen Aufschluss zur Identifikation monogenetischer LSK bringen [58].

4 Schlussfolgerungen

Mit der vorliegenden Studie wurde aus einem der größten publizierten NIHF-Kollektive erstmalig eine repräsentative Gruppe von iNIHF identifiziert, bei der es zu einer vollständigen vorgeburtlichen Spontanremission kam. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft bestehen noch keine Erkenntnisse über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer vollständigen Spontanremission im Falle von iNIHF.

Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie konnte unter den 70 als iNIHF identifizierten Fällen bei 77,1 % eine spontane Hydrops-Rückbildung nachgewiesen werden. Pränatale Spontanremissionen wurden im Forschungskontext bislang in Fällen von infektiösem NIHF nachgewiesen und darüber hinaus in einzelnen Fällen von metabolisch und lymphatisch bedingtem NIHF dokumentiert [27, 28, 30-34, 39, 40].

Auf Grundlage der ermittelten Studienergebnisse empfehlen wir, bei der pränatalen Beratung zudem zu berücksichtigen, dass Spontanremissionen in einem relevanten Anteil der Fälle auftreten können, in denen der NIHF der einzige pathologische Befund bleibt.

Die Kategorie der Feten mit pränataler Spontanremission ist aufgrund eines etwaigen Zusammenhangs mit einer positiven Überlebensprognose von besonderem Interesse. Die entsprechende Auswertung zum Überlebensoutcome des iNIHF nach vollständiger pränataler Spontanremission ergab eine postnatale Überlebensrate von 98,1 %, die unter Berücksichtigung des Studiendesigns mit günstigen Überlebenschancen von spontan reversiblen iNIHF vereinbar wäre.

Bei der Interpretation der dargestellten Outcomedaten müssen folgende Einschränkungen beachtet werden. Es ist anzunehmen, dass durch das angewandte Studiendesign tendenziell gesündere Feten selektiert wurden, dass eine gewisse systematische Verzerrung aufgrund des Ausschlusses von iNIHF-Fällen mit fehlenden Outcome-Informationen besteht und zudem die Studienergebnisse erst ab dem Zeitpunkt der Beratung im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimenon verwertbar sind.

Um die für die Gesamtgruppe idiopathischer NIHF-Fälle bisher angenommene unsichere und insgesamt schlechte Überlebensprognose [3] für die Subgruppe des iNIHF zu widerlegen, wären unseren Erachtens nach weitere wissenschaftliche Untersuchungen mit einem Studiendesign, das eine Hypothesenprüfung ermöglicht, notwendig. Unsere Studienergebnisse können jedoch einen Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung des wissenschaftlichen Diskurses zum postnatalen Outcome von iNIHF darstellen.

Darüber hinaus ist ein wesentliches Merkmal dieser Studie die lange Nachbeobachtungszeit mit pädiatrischen Langzeitdaten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10,9 Jahren. Derzeit fehlen weitere empirische Untersuchungen zur Langzeitmorbidity von Überlebenden nach transientem NIHF.

Aus den gewonnenen Langzeitdaten unserer Studie lässt sich für die Beratung keine eindeutige Prognose zum langfristigen Gesundheitszustand des iNIHF ableiten, da eine systematische Verzerrung durch Nicht-Rückmeldung, durch heterogene Follow-Up-Zeiträume sowie durch eine heterogene Datenqualität anzunehmen ist.

Die Erhebungen zur langfristigen Morbidität zeigen allerdings ein Spektrum möglicher Anomalien und Funktionseinschränkungen bei Kindern mit vorgeburtlichem iNIHF auf. Die ermittelten Entwicklungsanomalien sprechen gegen die von Haverkamp et al. aufgestellten Hypothese, wonach ein durch vorübergehende gutartige intrauterine Bedingungen induziertes iNIHF kein Risikofaktor für eine beeinträchtigte langfristige psychomotorische Entwicklung ist [49].

Zusammenfassend ist es mittels der durchgeführten Follow-Up-Studie gelungen, die Datengrundlage für eine evidenzbasierte pränatale Beratung zum iNIHF zu erweitern. Anhand der pränatalen Daten konnte bei einem erheblichen Anteil der untersuchten iNIHF-Fälle eine pränatale Spontanremission nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zur Morbidität und Langzeitmortalität dieser Fälle können unter Berücksichtigung der durch das Studiendesign bedingten Limitationen als Anknüpfungspunkt für die Weiterentwicklung von Empfehlungen zur prognostischen Beratung des iNIHF herangezogen werden.

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einzelfalldarstellung des pränatalen Verlaufes des iNIHF

6 Literaturverzeichnis

1. Neveling, S., A.J. Knippel und P. Kozlowski, Isolated non-immune hydrops fetalis: an observational study on complete spontaneous resolution, perinatal outcome, and long-term follow-up. *Arch Gynecol Obstet*, 2023. **308**(2): p. 487-497.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie)*. 2022: p. 8-38.
3. Norton, M. E., S.P. Chauhan und J.S. Dashe, *Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **212**(2): p. 127-139.
4. Bellini, C. und R.C. Hennekam, *Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158a**(3): p. 597-605.
5. Laterre, M., et al., *Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm*. *Prenat Diagn*, 2018. **38**(5): p. 337-343.
6. Bellini, C., R.C. Hennekam und E. Bonioli, *A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis*. *Am J Med Genet A*, 2009. **149a**(5): p. 852-853.
7. Skoll, M.A., G.K. Sharland und L.D. Allan, *Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991. **1**(5): p. 309-312.
8. Potter, E.L., *Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1943. **46**(1): p. 130-134.
9. De Haas, M., et al., *Haemolytic disease of the fetus and newborn*. *Vox Sang*, 2015. **109**(2): p. 99-113.
10. Zwiers, C., et al., *The near disappearance of fetal hydrops in relation to current state-of-the-art management of red cell alloimmunization*. *Prenat Diagn*, 2018. **38**(12): p. 943-950.
11. Whybra, C., et al., *Non-immune hydrops fetalis was rare in Sweden during 1997-2015, but cases were associated with complications and poor prognosis*. *Acta Paediatr*, 2020.
12. Steurer, M.A., et al., *Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis- Insights from a Population-Based Dataset*. *J Pediatr*, 2017. **187**: p. 182-188.e3.
13. Heinonen, S., M. Ryyanen und P. Kirkinen, *Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. **79**(1): p. 15-18.
14. Gembruch, U., K. Hecher und H. Steiner, *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 2 ed. 2018: Springer Berlin Heidelberg. XVIII, p. 624–651.
15. Gilby, D.M., et al., *Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: a single-centre experience from 2001 to 2012*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019. **104**(3): p. F253-F258.
16. Santo, S., et al., *Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents?* *Prenat Diagn*, 2011. **31**(2): p. 186-195.
17. Sileo, F.G., et al., *Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020. **56**(3): p. 416-421.
18. Ota, S., et al., *Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. **42**(4): p. 385-391.
19. Correa, A.R.E., et al., *Utility of fetal whole exome sequencing in the etiological evaluation and outcome of nonimmune hydrops fetalis*. *Prenat Diagn*, 2021. **41**(11): p. 1414-1424.
20. Fukushima, K., et al., *Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis*. *Early Hum Dev*, 2011. **87**(8): p. 571-575.
21. Meng, D., et al., *Etiology and Outcome of non-immune Hydrops Fetalis in Southern China: report of 1004 cases*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): Article ID 10726.
22. Hartge, D.R., et al., *Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015. **195**: p. 128-132.
23. Nassr, A.A., et al., *Outcome and Treatment of Antenatally Diagnosed Nonimmune Hydrops Fetalis*. *Fetal Diagn Ther*, 2018. **43**(2): p. 123-128.

24. Bellini, C., et al., *Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review*. Am J Med Genet A, 2009. **149a**(5): p. 844-851.
25. Swain, S., et al., *Prenatal diagnosis and management of nonimmune hydrops fetalis*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. **39**(3): p. 285-290.
26. Machin, G.A., *Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s*. Am J Med Genet, 1989. **34**(3): p. 366-390.
27. Whybra, C., et al., *Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 86.
28. Moreno, C.A., et al., *Non-immune hydrops fetalis: A prospective study of 53 cases*. Am J Med Genet A, 2013. **161a**(12): p. 3078-3086.
29. Derderian, S.C., et al., *The many faces of hydrops*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(1): p. 50-54; discussion 54.
30. Bascietto, F., et al., *Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **52**(5): p. 569-576.
31. Petrikovsky, B.M., D. Baker und E. Schneider, *Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy*. Prenat Diagn, 1996. **16**(4): p. 342-344.
32. Bhal, P.S., et al., *Spontaneous resolution of non-immune hydrops fetalis secondary to transplacental parvovirus B19 infection*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996. **7**(1): p. 55-57.
33. Fadel, H.E. und D.A. Ruedrich, *Intrauterine resolution of nonimmune hydrops associated with cytomegalovirus infection*. Obstet Gynecol, 1988. **71**(6 Pt 2): p. 1003-1005.
34. Mazon, M.C., L. Cordovi-Voulgaropoulos und Y. Pérol, *Transient hydrops fetalis associated with intrauterine cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis*. Obstet Gynecol, 1994. **84**(4 Pt 2): p. 692-694.
35. Garcia-Manau, P., et al., *Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Obstet Gynecol, 2020. **136**(5): p. 1016-1020.
36. Martínez-Varea, A., et al., *Transitory Fetal Skin Edema in a Pregnant Patient with a Mild SARS-CoV-2 Infection*. Case Rep Obstet Gynecol, 2021. **2021**: Article ID 5552877.
37. Popescu, D.E., et al., *A Case of COVID-19 Pregnancy Complicated with Hydrops Fetalis and Intrauterine Death*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(7).
38. Shende, P., et al., *Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother*. Hum Reprod, 2021. **36**(4): p. 899-906.
39. Ghalamkarpour, A., et al., *Sporadic in utero generalized edema caused by mutations in the lymphangiogenic genes VEGFR3 and FOXC2*. J Pediatr, 2009. **155**(1): p. 90-93.
40. Boudon, E., et al., *Antenatal presentation of hereditary lymphedema type I*. Eur J Med Genet, 2015. **58**(6-7): p. 329-331.
41. Sparks, T.N., et al., *Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology*. Genet Med, 2019. **21**(6): p. 1339-1344.
42. McPherson, E., *Hydrops fetalis in a cohort of 3,137 stillbirths and second trimester miscarriages*. Am J Med Genet A, 2019. **179**(12): p. 2338-2342.
43. Weinraub, Z., et al., *Pränatale Diagnose eines idiopathischen Hydrops fetalis mittels Ultraschall*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1980. **40**(12): p. 1065-1068.
44. Bellini, C., et al., *Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update*. Am J Med Genet A, 2015. **167a**(5): p. 1082-1088.
45. Suwanrath-Kengpol, C., et al., *Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand*. Gynecol Obstet Invest, 2005. **59**(3): p. 134-137.
46. Henrich, W., et al., *Complete spontaneous resolution of severe nonimmunological hydrops fetalis with unknown etiology in the second trimester - a case report*. J Perinat Med, 2002. **30**(6): p. 522-527.
47. Iskaros, J., E. Jauniaux und C. Rodeck, *Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(3): p. 321-325.

48. Robertson, L., et al., *Sonographically documented disappearance of nonimmune hydrops fetalis associated with maternal hypertension*. West J Med, 1985. **143**(3): p. 382-383.
49. Haverkamp, F., et al., *Good prognosis for psychomotor development in survivors with nonimmune hydrops fetalis*. BJOG, 2000. **107**(2): p. 282-284.
50. Nagel, H.T., et al., *Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(1): p. 42-47.
51. Nakayama, H., et al., *Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis*. Acta Paediatr, 1999. **88**(1): p. 24-28.
52. Breur, J.M., et al., *Neurological outcome in isolated congenital heart block and hydrops fetalis*. Fetal Diagn Ther, 2007. **22**(6): p. 457-461.
53. Dembinski, J., et al., *Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops*. BJOG, 2002. **109**(11): p. 1232-1234.
54. Miller, E., et al., *Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(2): p. 174-178.
55. Sparks, T.N., et al., *Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis in Nonimmune Hydrops Fetalis*. N Engl J Med, 2020. **383**(18): p. 1746-1756.
56. Mone, F., et al., *Fetal hydrops and the Incremental yield of Next-generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **58**(4): p. 509-518.
57. Deng, Q., et al., *Nonimmune hydrops fetalis: Genetic analysis and clinical outcome*. Prenat Diagn, 2020. **40**(7): p. 803-812.
58. Quinn, A.M., et al., *A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis*. Genet Med, 2021. **23**(1): p. 3-12.
59. Monaghan, K.G., et al., *The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genet Med, 2020. **22**(4): p. 675-680.
60. Mardy, A.H., et al., *Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis*. Prenat Diagn, 2020. **40**(4): p. 492-496.
61. Gimovsky, A.C., P. Luzi und V. Berghella, *Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(3): p. 281-290.
62. Huang, H.R., et al., *Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis*. Am J Perinatol, 2007. **24**(1): p. 33-38.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien)*, 2021.
64. Abrams, M.E., et al., *Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death*. Pediatrics, 2007. **120**(1): p. 84-89.
65. Köhler, S., et al., *The Human Phenotype Ontology in 2021*. Nucleic Acids Res, 2021. **49**(D1): p. D1207-d1217.
66. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med, 2015. **17**(5): p. 405-424.
67. Boutall, A., M.F. Urban und C. Stewart, *Diagnosis, etiology, and outcome of fetal ascites in a South African hospital*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **115**(2): p. 148-152.
68. Ruano, R., et al., *Prenatal diagnosis and natural history of fetuses presenting with pleural effusion*. Prenat Diagn, 2011. **31**(5): p. 496-499.
69. Suissa, S., *Immortal time bias in pharmaco-epidemiology*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(4): p. 492-499.
70. Kozlowski, P., et al., *Identification of response bias on apparent pregnancy outcome after second trimester ultrasound*. Prenat Diagn, 2011. **31**(8): p. 750-754.
71. Miller, L.E., et al., *Comparison of Parent Report and Direct Assessment of Child Skills in Toddlers*. Res Autism Spectr Disord, 2017. **41-42**: p. 57-65.

72. World Health Organization (WHO), *Constitution of the World Health Organization*, 1946.
73. Al-Kouatly, H.B., et al., *Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study*. *Prenat Diagn*, 2020. **40**(6): p. 738-745.
74. Rosenecker, J., *Pädiatrische Differenzialdiagnostik*. 2014: Springer Berlin, Heidelberg. XVII, p. 161-162.
75. Speer, C.P.G. und M. Dötsch, J., *Pädiatrie*. 5 ed. 2019: Springer Berlin, Heidelberg. XX, p. 69-70.

7 Anhang

Anhang 1: Studieninformationen Mutter

Sehr geehrte Patientin,

wir sind jederzeit bestrebt, alle Informationen zu Krankheitsbildern nach dem aktuellen Stand der Forschung zu vermitteln.

Für das Krankheitsbild des idiopathischen fetalen Hydrops, bei dem vorgeburtlich keine Ursache für die Wasseransammlungen ermittelt werden kann, stehen uns derzeit nur wenige Studien zur Verfügung.¹

Die Anzahl der Studienteilnehmer ist bisher kaum repräsentativ und einige Studien entsprechen nicht mehr dem aktuellen Stand diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten.

Insbesondere zur langfristigen Entwicklung der Kinder mit idiopathischem Hydrops liegen kaum Daten vor. Deshalb ist es schwierig, eine zuverlässige Prognose zur langfristigen Weiterentwicklung der betroffenen Kinder zu geben. Um herauszufinden, ob es Zusammenhänge zwischen vorgeburtlichen Parametern sowie der Entwicklung Ihres Kindes gibt, möchte wir eine Langzeitstudie durchführen.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, uns die bei Ihnen und Ihrem Kind in unserem Pränatalzentrum ermittelten Daten sowie spätere Untersuchungsbefunde des Kinderarztes zur Verfügung zu stellen. Damit Sie eine gut informierte Entscheidung über die Studienteilnahme treffen können, geben wir Ihnen hierzu folgende nähere Informationen. Bitte lesen Sie diese aufmerksam durch. Für offene Fragen stehe Ich sowie die fachärztlichen Kolleginnen und Kollegen Ihnen gerne zur Verfügung.

Einleitung:

Als Hydrops fetalis bezeichnet man auffällige Wasseransammlungen im Feten. Zur Diagnose eines idiopathischen Hydrops fetalis, also dem Hydrops fetalis unbekannter Ursache, werden vorgeburtlich untersuchbare Krankheiten wie Herzfehler, strukturelle Fehlbildungen, Speicherkrankheiten, genetische Auffälligkeiten, Syndrome oder Infektionskrankheiten ausgeschlossen. In einigen Fällen sind die Wasseransammlungen im Feten durch bisherige Untersuchungsmethoden jedoch nicht erklärbar. Es wird vermutet, dass es noch unbekanntere weitere Faktoren gibt, die die Entwicklung des Feten beeinflussen.

¹ Bellini C et al: Nonimmune idiopathic hydrops fetalis and congenital lymphatic dysplasia, Am J Med Genet A. 2006
Shimokawa H et al: Idiopathic hydrops fetalis successfully treated in utero., Obstet Gynecol. 1988
Shimokawa H et al: Intrauterine treatment of idiopathic hydrops fetalis., J Perinat Med. 1988
Broekhuizen FF : Early-onset preeclampsia, triploidy and fetal hydrops., J Reprod Med. 1983

Ziel der Studie:

Ziel der Studie ist es, die vorgeburtlichen Untersuchungsergebnisse der von uns betreuten Schwangeren mit der späteren Entwicklung des Kindes in Beziehung zu setzen und nach Zusammenhängen zwischen vor- und nachgeburtlichen Auffälligkeiten zu suchen. Bisher veröffentlichte Studienergebnisse werden in diese Analyse mit einbezogen. Abschließend ist die Veröffentlichung der dabei gewonnen anonymisierten Erkenntnisse in einem medizinischen Fachmagazin geplant.

Ablauf der Studie:

Erfasst werden alle Schwangeren der letzten 20 Jahre, bei denen in unserem Pränatalzentrum die Diagnose eines idiopathischen Hydrops fetalis gestellt oder bestätigt wurde. Im nächsten Schritt werten wir die Ergebnisse des vorgeburtlichen Ultraschalls sowie die nach Punktionsdiagnostik durchgeführten genetischen Untersuchungen aus. Eingeschlossen werden auch externe Befunde zum Infektionsstatus und möglichen Immunreaktionen von Fetus und Mutter sowie anamnestische Daten und andere befundspezifische Laborparameter. Zur Beurteilung der kindlichen Entwicklung ist die Auswertung der Kindervorsorgeuntersuchungen (U1-U9) und ggf. erfolgten Spezialuntersuchungen vorgesehen. Dazu werden die Mütter um die Erlaubnis zur Einsicht und Auswertung der Befunde vom Kinderarzt (und mitbehandelnden Kollegen) gebeten. Für die o.g. Studie werden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Die Kontaktaufnahme mit Ihnen erfolgt telefonisch und postalisch und wird bei Widerspruch jederzeit beendet.

Vertraulichkeit/Widerruf:

Die im Rahmen dieser Studie erfassten Daten werden anonymisiert ausgewertet. Das heißt, ein Rückschluss auf Ihre eigenen Daten wird nicht mehr möglich sein. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden Ihre Daten unverzüglich gelöscht. Der Widerspruch kann postalisch an die o.g. Adresse gerichtet werden oder über die o.g. Telefonnummer der Praxiszentrale entgegengenommen werden. Bei den verwendeten Daten zur Schwangerschaft und zum Schwangerschaftsausgang handelt es sich um erhobene Routineuntersuchungsdaten. Sie stammen aus der Datenbank der Partnerschaftsgesellschaft Kozlowski und Partner. Die Untersuchungsbefunde der Kinder werden bei Ihrer Zustimmung und, wenn diese altersentsprechend einwilligungsfähig sind, bei Zustimmung der Kinder bei weiter-/mitbehandelnden Ärzten erfragt, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern bei Praenatal Medizin und Genetik durch Nummerncodes pseudonymisiert aufgezeichnet und gespeichert und anonym ausgewertet. Die Daten werden lediglich für unsere Studienzwecke verwendet. Zugriff auf die Daten haben lediglich die Doktorandin und das Fachpersonal von Praenatal-Medizin und Genetik, die der ärztlichen Schweigepflicht bzw. Verschwiegenheitserklärung unterliegen.

Anhang 2: Einwilligungserklärung Mutter

Ich,, wurde vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit o. g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Der Widerspruch kann postalisch an die o.g. Adresse gerichtet werden oder über die o.g. Telefonnummer der Praxiszentrale entgegengenommen werden.

Ich bin damit einverstanden, dass Daten zum Schwangerschaftsausgang sowie zur kindlichen Entwicklung bei mitbehandelnden Kollegen/Kolleginnen erfragt werden dürfen.

Wir bitten Sie unbedingt darum, die mit-/weiterbehandelnde Ärzte hier einzutragen:

_____	_____
Name	Adresse
_____	_____
Name	Adresse
_____	_____
Name	Adresse
_____	_____
Name	Adresse

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich und mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes bei weiter-/ mitbehandelnden Kollegen erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern bei *Praenatal-Medizin und Genetik* pseudonymisiert (d.h. durch Nummercodes verschlüsselt) aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten anonymisiert für die statistische Auswertung zur oben genannten Studie verwendet werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar. Zugriff auf die Daten haben lediglich die Doktorandin und das Fachpersonal von *Praenatal-Medizin und Genetik*, die der ärztlichen Schweigepflicht bzw. Verschwiegenheitserklärung unterliegen. Ich bin darüber informiert worden, dass jede Veröffentlichung aus dieser Studie auf anonymisierte Daten zurückgreift.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung der Daten von mir und meinem Kind an o.g. Adresse und Telefonnummer jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass meine Daten und die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie in der Datenbank von „*praenatal Medizin und Genetik*“ 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden alle personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort und Datum

Unterschrift der Patientin

Anhang 3: Studieninformationen und Einwilligungserklärungen Kinder

Studieninformationen und Einwilligungserklärung 6-9-Jährige

Liebe/r,

Deine Mutter war, als sie mit dir schwanger war, in unserer Praxis. Die Ärzte wollten damals nachschauen, ob alles in Ordnung mit dir ist und ob Du Dich wohlfühlst.

Dafür haben wir die allerersten Videos von dir noch im Bauch gemacht. Es war darauf allerdings nicht ganz einfach zu sehen, wie es dir geht. Deshalb haben sich deine Eltern zuerst große Sorgen gemacht. Sie waren dann umso glücklicher als Du gesund zur Welt gekommen bist.

Wir haben damals genau aufgeschrieben, was wir sehen konnten, und glauben, dass dein Kinderarzt noch ganz genau weiß, wie es dir nach der Geburt bis heute ging.

Wenn wir wüssten, was er sich darüber aufgeschrieben hat, wie Du dich entwickelt hast, würde uns das sehr helfen. Dann könnten wir nämlich den anderen Müttern, bei deren Kindern man nicht weiß, ob es Ihnen gut geht, sagen, dass wir ein Kind kennen, bei dem das genauso war. Dann müssen sie sich weniger Sorgen machen. Damit wir ganz sicher sind, fragen wir auch noch andere Kinder, ob wir ihren Kinderarzt fragen dürfen, was er über ihre Entwicklung weiß.

Du kannst das zusammen mit deinen Eltern entscheiden. Du kannst auch einfach nein sagen. Du musst dich nicht gleich entscheiden, lass dir ruhig etwas Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können.

Studieninformationen und Einwilligungserklärung 10-14-Jährige

Liebe/r,

Deine Mutter war, als sie mit dir schwanger war, in unserer Praxis. Die Ärzte haben damals einen Ultraschall gemacht, um nachzuschauen, ob alles in Ordnung mit dir ist.

Dafür haben wir die wahrscheinlich ersten Videos von Dir gemacht. Wir wussten jedoch nicht, was die Ultraschallbilder für deine Entwicklung als Säugling und Kleinkind bedeuten würden. Deshalb haben sich deine Eltern zunächst Sorgen gemacht. (Sie waren dann umso glücklicher, dass Du gesund zur Welt gekommen bist).

Wir haben damals genau notiert, was wir im Ultraschall sehen konnten. Dein Kinderarzt hat dann die nächsten Untersuchungen gemacht. Wir wissen aber nicht, zu welchem Kinderarzt Du gegangen bist und wie die Untersuchungen waren.

Zu wissen, wie es dir jetzt geht und wie es dir als Kleinkind ergangen ist, würde uns sehr helfen.

Dann könnten wir nämlich die anderen Mütter, bei denen der Ultraschall auch so schwierig zu deuten ist, beruhigen. Wir könnten ihnen erklären, dass es Kindern, bei denen das genauso war, gut geht.

Wir wollen die Ultraschallbilder deiner Mutter und die Informationen vom Kinderarzt vergleichen. Deshalb brauchen wir sowohl deine Einwilligung deinen Kinderarzt zu kontaktieren als auch die Einwilligung deiner Mutter, um ihre Untersuchungsergebnisse von uns mit deinen zu vergleichen.

Damit wir sicher sind, fragen wir auch noch andere Kinder und ihre Mütter, ob wir ihre Ärzte kontaktieren dürfen. So entsteht eine Studie, die der Wissenschaft und den Ärzten hilft, neue Erkenntnisse zu bekommen. Am Ende weiß keiner mehr, von welchem Kind und von welchen Eltern die Ergebnisse kommen, weil Eure Namen gelöscht werden.

Du kannst das zusammen mit deinen Eltern entscheiden. Du kannst auch einfach nein sagen. Du musst dich nicht gleich entscheiden, lass dir ruhig etwas Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können.

Wir freuen uns über jeden und jede, die mitmachen.

Studieninformationen und Einwilligungserklärung 15-17-Jährige

Liebe(r)...

Deine Mutter war in Ihrer Schwangerschaft mit dir in unserer Praxis ‚praenatal‘ zum vorgeburtlichen Ultraschall.

Damals hat man Wasseransammlungen in deinem Körper gefunden, von denen man nicht wusste, welche Ursache sie haben. Das hat deinen Eltern zunächst große Sorgen bereitet, weshalb sowohl die Ärzte von praenatal, als auch deine Eltern sehr erleichtert waren, als Du gesund zur Welt kamst. Das Bild, das wir im Ultraschall gesehen haben, nennt man ‚idiopathischen Hydrops fetalis‘.

Es kommt relativ selten vor, sodass wir Informationen von Kindern wie dir brauchen, um festzustellen, was diese Wassereinlagerungen ohne offensichtliche Ursachen bedeuten. Wir hoffen, dass es Dir gut geht, wollen aber auch wissen, wenn bei dir Erkrankungen aufgetreten sind.

An diesem Thema forsche ich, Sophie Neveling, als Doktorandin der Universität Düsseldorf. Du kannst, wenn Du mir die Erlaubnis gibst, deinen Kinderarzt zu kontaktieren und ihn zu bitten mir die Befunde deiner U-Untersuchungen zu schicken, der Wissenschaft weiterhelfen. Nur wenn wir viele Kinder und Eltern zur Mitarbeit an der Studie bewegen, können wir Fortschritte in dem Thema, das deine Eltern damals sehr verunsicherte machen.

Auch von deiner Mutter brauchen wir die Erlaubnis die Ultraschallbilder und weitere Untersuchungsergebnisse, die die Ärzte bei praenatal damals gemacht haben auszuwerten. Dann können wir diese mit deinen kinderärztlichen Befunden vergleichen.

Ihr könnt zusammen entscheiden, ob ihr mir und zukünftigen Müttern damit helfen wollt. Lasst Euch gerne genug Zeit darüber nachzudenken. Aber ich bitte Euch sehr, mir eine Rückmeldung zu geben, ob Ihr interessiert seid. Die Mitarbeit eurerseits beinhaltet lediglich mir eine Auskunft über die Namen der dich bis jetzt behandelnden Kinderärzte zu geben. Diese kannst Du unten eintragen und mir zusammen mit dieser Einwilligungserklärung mit deiner Unterschrift und Namen zurückschicken.

Besonders wichtig ist, dass alle Daten von dir und deiner Mutter anonym behandelt werden. Das heißt, dass alle Daten ohne Eure Namen, Geburtsdaten (o.ä. was Rückschlüsse auf Euch als Person zulassen würde) ausgewertet werden. Eure Daten werden lediglich für diese Studie verwendet, dann wie es das Gesetz verlangt, 10 Jahre lang gespeichert und schließlich gelöscht. Zugriff auf die Daten haben lediglich die Doktorandin und das Fachpersonal von *Praenatal*, die der ärztlichen Schweigepflicht bzw. Verschwiegenheitserklärung unterliegen.

Für Fragen (oder doch einen Widerspruch zur Studienteilnahme, denn es ist Eure freiwillige Entscheidung teilzunehmen, die ihr jederzeit widerrufen könnt) stehe ich Euch gerne unter der oben genannten Telefonnummer und Adresse zur Verfügung.

Studieninformationen und Einwilligungserklärung über 18-Jährige

Sehr geehrte(r)

Ich, Sophie Neveling, bin Doktorandin der Universität Düsseldorf. Ich forsche an einem Thema, das Ihre Eltern vor vielen Jahren betroffen hat.

Ihre Mutter wurde in ihrer Schwangerschaft zu den Spezialisten von ‚prænatal Medizin und Genetik‘ zum Ultraschall geschickt, weil bei Ihnen ein ‚idiopathischer Hydrops fetalis‘ festgestellt wurde. Das sind Wasseransammlungen im Körper des Fetus, die sich nicht offensichtlich erklären lassen.

Leider konnten selbst die Spezialisten damals Ihren Eltern keine sicheren Informationen zur Weiterentwicklung ihres Feten geben. Der idiopathische Hydrops fetalis tritt selten auf, sodass kaum Studien zu dem Thema gemacht wurden. Auch heute fehlen immer noch Informationen, um die schwangeren Mütter ausreichend beruhigen und beraten zu können. Ich möchte diese Situation ändern und zukünftigen Müttern Sorgen ersparen.

Praenatal hat damals alle Untersuchungsergebnisse genau dokumentiert. Sicherlich hat Ihr Kinderarzt selbiges mit Ihren U-Untersuchungsergebnissen getan. Wir hoffen, dass es Ihnen gut geht, aber wir wollen auch wissen, ob bei Ihnen im Kindes- und Jugendalter Erkrankungen aufgetreten sind. Diese Informationen können es ermöglichen, dass Ärzte in Zukunft Müttern bessere Vorhersagen zur Weiterentwicklung Ihres Kindes geben können. Dazu möchten wir die kinderärztlichen Befunde aller Kinder, deren Mütter in den letzten 20 Jahren mit einem idiopathischen Hydrops fetalis bei uns in der Praxis waren, auswerten.

Ich brauche dafür Ihre Zustimmung, um Berichte der U-Untersuchen bei den Ärzten anzufragen, sowie Informationen welche Kinderärzte Sie behandelt haben. Natürlich stellt sich die Frage, was mit Ihren Daten geschieht. Alle Daten von Ihnen und Ihrer Mutter werden anonym behandelt. Das heißt, dass alle Daten ohne Namen, Geburtsdaten (o.ä. was Rückschlüsse auf Sie als Person zulassen würde), ausgewertet und durch Zahlencodes verschlüsselt auf den Datenträgern der Praxis gespeichert werden. Ihre Daten werden lediglich für diese Studie verwendet, dann wie es das Gesetz verlangt, 10 Jahre lang gespeichert und schließlich gelöscht. Zugriff auf die Daten haben lediglich die Doktorandin und das Fachpersonal von *Praenatal-Medizin und Genetik*, die der ärztlichen Schweigepflicht bzw. Verschwiegenheitserklärung unterliegen

Ihre Mitarbeit bei der Studie ist mir sehr wichtig. Wegen des seltenen Krankheitsbildes haben wir eine geringe Fallzahl von Patienten, die wir überhaupt kontaktieren können. Hinzukommend sind vor allem die älteren Fälle besonders wertvoll, da diese uns Informationen über die langfristige Entwicklung der Kinder liefern. Gerade diese sind aber oft nach den vielen Jahren kaum erreichbar. Jede Absage gefährdet leider die Umsetzbarkeit und Qualität der Studie.

Lassen Sie sich ruhig genug Zeit zu überlegen, ob Sie mir und zukünftigen Müttern mit Ihrer Mitarbeit helfen wollen. Aber ich bitte Sie sehr, mir eine Rückmeldung zu geben, ob Sie interessiert sind.

Die Mitarbeit bedeutet lediglich, mir eine Auskunft über die Namen der behandelnden Kinderärzte zu geben. Diese können Sie unten eintragen und mir zusammen mit dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung, die mir die Kontaktaufnahme zu den Kinderärzten erlaubt, zurückschicken.

Auch von Ihrer Mutter brauchen wir die Erlaubnis die Ultraschallbilder und weitere Untersuchungsergebnisse, die die Ärzte bei „praenatal Medizin und Genetik“ damals gemacht haben, auszuwerten. Dazu haben wir ihr in diesem Brief eine eigene Einwilligungserklärung und Aufklärung zugeschickt.

Für Fragen (oder doch einen Widerspruch zur Studienteilnahme, denn es ist Ihre freiwillige Entscheidung teilzunehmen, die Sie jederzeit widerrufen können) stehe ich Ihnen gerne unter der oben genannten Telefonnummer und Adresse zur Verfügung.

Danksagung

Zur Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation möchte ich zunächst meinem Doktorvater und ärztlichen Leiter des Pränatalzentrums Prof. Dr. med. Peter Kozlowski danken. Herzlichen Dank für die vielen hilfreichen Anregungen, die strukturierte Vorgehensweise und den kollegialen Umgang, den ich mir auch für meine berufliche Zukunft als Vorbild nehmen möchte. Ich habe unsere Zusammenarbeit stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Als Nächstes möchte ich mich bei Dr. med. Alexander Johannes Knippel, dem Co-Betreuer dieser Promotion bedanken. Insbesondere wertvoll waren für mich im Rahmen der vielen gemeinsamen Arbeitsstunden deine Kreativität, deine unendliche Geduld, alle Diskussionen auf Augenhöhe sowie deine Förderung bei dem Erlernen zahlreicher wissenschaftlicher Skills.

Zudem möchte ich dem gesamten Team des Pränatalzentrums danken. Die Entwicklung eines tiefgehenden Interesses an der Pränatalmedizin und die praktische Durchführung der Datenerhebung war nur im Rahmen der wertschätzenden Zusammenarbeit möglich. Dabei möchte ich allen Mitarbeitenden für die Bereitschaft zur Beantwortung aller fachlichen und organisatorischen Fragen danken.

Ein hervorzuhebender Dank gilt zudem den an der Studie teilnehmenden Eltern und Kinder. Die Bereitschaft zur Weitergabe der persönlichen Gesundheitsdaten und das Vertrauen in unsere ärztliche und wissenschaftliche Arbeit hat mit höchstem Stellenwert die Erstellung der zugrundeliegenden Studie ermöglicht.

Schließlich gilt aber mein ganz besonderer Dank meiner Familie, denen ich diese Arbeit widme:

Meinen Eltern Rita Neveling und Dr. Frank Neveling möchte ich für das liebevolle Vertrauen in meine Fähigkeiten sowie die ständige positive Bestärkung danken. Ihr habt mich auf meinen Weg bis zum erfolgreichen Studienabschluss mit Promotion geführt und mir dabei durch eure unterstützende Art und euren Stolz stets Rückhalt gegeben.

Besonders herzlich möchte ich mich auch bei meinem Partner Moritz Herthum bedanken, für die beständige Ermutigung in den Hochs und Tiefs dieses Projektes sowie das Verständnis und die Liebe, die Du mir und allen Lebensphasen entgegenbringst.

Zuletzt möchte ich meiner Oma Hildegard Neveling danken, die besonders stolz auf diese Leistung wäre und deren fürsorgliche Art mich mit in besonderer Weise geprägt hat.