

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Monozentrische Erfassung des nicht immunologischen Hydrops fetalis an der Univer-
sitätsmedizin Mainz.**

Im Fokus: Ätiologie, Next-Generation-Sequencing, Mortalität und Outcome

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Heiko Milera

aus Eisenhüttenstadt

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion:

12.10.2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	I
II.	Abbildungsverzeichnis.....	III
III.	Tabellenverzeichnis.....	IV
1	Einleitung.....	1
2	Literaturdiskussion.....	3
2.1	Definition des Hydrops fetalis.....	3
2.2	Nicht-immunologischer Hydrops fetalis.....	4
2.2.1	Einteilung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	4
2.2.2	Pathophysiologie des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	6
2.2.2.1	Grundlagen des Stoffaustausches in der Endstrombahn und Regulation des fetalen Flüssigkeitshaushaltes.....	6
2.2.2.2	Erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren.....	7
2.2.2.3	Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks.....	11
2.2.2.4	Obstruktion des lymphatischen Flusses.....	12
2.2.2.5	Erhöhte Permeabilität der Kapillaren.....	12
2.2.3	Inzidenz und Mortalität des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	15
2.2.4	Risikofaktoren für erhöhte Mortalität.....	18
2.2.5	Gestationsalter bei Erstdiagnose eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	19
2.2.6	Routinediagnostik beim nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	20
2.2.7	Next-Generation-Sequencing in der Diagnostik des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	21
2.2.7.1	Molekulargenetische Untersuchungsmethoden in der Pränataldiagnostik.....	21
2.2.7.2	Definition und Anwendung des Next-Generation-Sequencing.....	22
2.2.7.3	Verschiedene klinische Next-Generation-Sequencing Tests.....	23
2.2.7.4	Exom-Sequenzierung und Genpaneltests.....	26
2.3	Chromosomale Anomalien als Ursache eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	30
2.3.1	Einteilung der chromosomalen Anomalien.....	30
2.3.2	Inzidenz in der Literatur.....	30
2.3.3	Gestationsalter bei Erstdiagnose und Mortalität.....	32
3	Material und Methoden.....	33
3.1	Datenerhebung.....	33
3.2	Fragebogen.....	34
3.3	Statistische Methoden.....	39
3.4	Next-Generation-Sequencing und virtuelles Hydrops-Panel.....	40
4	Ergebnisse.....	41
4.1	Allgemeine klinische Daten zum Studienkollektiv.....	41
4.2	Ätiologische Klassifizierung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	41
4.3	Chromosomale Anomalien als Ursache des nicht-immunologischen Hydrops fetalis.....	44

4.3.1	Chromosomale Anomalien - Gestationsalter bei Erstdiagnose und Outcome....	45
4.4	Idiopathische Ursachen – Gestationsalter bei Erstdiagnose und Diagnostik	46
4.4.1	Outcome bei den idiopathischen Ursachen	47
4.5	Gestationsalter bei der Erstdiagnose im gesamten Studienkollektiv	48
4.6	Outcome im gesamten Studienkollektiv	51
4.6.1	Outcome bezogen auf Gestationsalter bei Erstdiagnose	53
4.6.2	Outcome bezogen auf die Ätiologie des nicht-immunologischen Hydrops fetalis..	55
4.6.3	Perinatales Überleben.....	59
4.7	Next-Generation-Sequencing und virtuelles Hydrops-Panel.....	59
4.7.1	Fallberichte	60
5	Diskussion	64
5.1	Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	64
5.1.1	Einteilung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis	64
5.1.2	Idiopathische Fälle und Diagnostik mittels virtuellem Hydrops-Panel	65
5.1.3	Perinatale Mortalität	68
5.1.4	Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität	70
5.1.5	Perinatales Überleben.....	71
6	Zusammenfassung	71
7	Literaturverzeichnis.....	74
8	Anhang.....	80
8.1	Fragebogen	80
8.2	Virtuelles Hydrops-Panel.....	88
9	Danksagung	98
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	99

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
CMA	Chromosomale Mikroarray-Analyse (englisch: chromosomal microarray analysis)
CMV	Cytomegalievirus
CPAM	Kongenitale pulmonale Atemwegsmalformation (englisch: congenital pulmonary airway malformation)
CTG	Kardiotokografie (englisch: cardiotocography)
De novo	Lateinisch: "neu," "von neuem"
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DORV	Rechte Herzkammer mit zwei Ausgängen (englisch: Double outlet right ventricle)
WES	Exom-Sequenzierung (englisch: Whole Exome Sequencing)
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
GA	Gestationsalter
WGS	Gesamt-Genom-Sequenzierung (englisch: Whole Genome Sequencing)
Hb	Hämoglobin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-Vitro-Fertilisation
JGU	Johannes Gutenberg-Universität Mainz
NIHF	Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
NGS	Sequenzierung der nächsten Generation (englisch: Next-Generation-Sequencing)
OR	Odd-Ratio
SMFM	Society for Maternal Fetal Medicine
SSW	Schwangerschaftswoche
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
Tab.	Tabelle
TGA	Transposition der großen Arterien
Trio-WES	Trio-Exom-Sequenzierung (englisch: Trio-Whole Exome Sequencing)
USA	United States of America
VSD	Ventrikelseptumdefekt

VUS
ZVD

Variante unklarer Signifikanz (englisch: variant of uncertain significance)
Zentraler Venendruck

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Pathophysiologie des NIHF, modifiziert nach Bellini et al. (1)

Abbildung 2: Klinische NGS Testtypen (2)

Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der diagnostischen Kategorien

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen chromosomalen Störungen

Abbildung 5: Outcome der unterschiedlichen chromosomalen Störungen

Abbildung 6: Outcome bei idiopathischen Fällen eines NIHF

Abbildung 7: Erstdiagnose NIHF: kumulative Inzidenz (y-Achse) und Gestationsalter in Wochen (x-Achse)

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit und Verteilung der Fälle mit einem GA < 18 SSW und > 18 SSW bei Erstdiagnose NIHF

Abbildung 9: Kumulative Inzidenz für verschiedene Endpunkte: kumulative Inzidenz (y-Achse) und Gestationsalter in Wochen (x-Achse)

Abbildung 10: Ausgang der Schwangerschaft bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NIHF

Abbildung 11: Outcome bezogen auf das GA bei Erstdiagnose eines NIHF

Abbildung 12: Graphische Darstellung der Verteilung des unterschiedlichen Outcomes innerhalb der einzelnen diagnostischen Kategorien.

Abbildung 13: Ätiologie und Outcome bei Fällen mit einer Erstdiagnose < 18 SSW

Abbildung 14: Ätiologie und Outcome bei Fällen mit einer Erstdiagnose > 18 SSW

Abbildung 15: Perinatales Überleben

Abbildung 16: Ergebnisse der Paneldiagnostik in 4 von 29 Fällen eines NIHF von 2016 bis 2019

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des NIHF und Häufigkeit nach Bellini et al.(3) und der SMFM Et al.(4)

Tabelle 2: Strukturelle Herzfehler assoziiert mit NIHF modifiziert nach Randenberg et al. (5)

Tabelle 3: Mechanismen der gestörten Flüssigkeitsverteilung beim NIHF, modifiziert nach Randenberg et al. (5)

Tabelle 4: Demographische und klinische Daten aller in dieser Studie aufgenommenen Patienten

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Ätiologie des NIHF

Tabelle 6: Auflistung der unterschiedlichen Kategorien mit den entsprechenden Krankheitsbildern und Outcomes.

Tabelle 7: Häufigkeit und Verteilung der Fälle mit einem GA < 18 SSW und > 18 SSW bei Erstdiagnose eines NIHF.

Tabelle 8: Outcome im gesamten Studienkollektiv

Tabelle 9: Molekulargenetische Ergebnisse der Genpanelanalyse in 4 Fällen

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der retrospektiven Erfassung von Patienten¹ mit einem nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) oder fetalem Aszites, die in der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit bzw. in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU) behandelt wurden.

Der Hydrops fetalis ist gekennzeichnet durch eine meist exzessive Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei fetalen serösen Körperhöhlen wie Pleura, Perikard und Peritonealhöhle oder im interstitiellen Gewebe. Man unterscheidet zwei Kategorien des Hydrops fetalis: den immunologisch und den nicht-immunologisch vermittelten Hydrops fetalis. Zu einem immunologischen Hydrops fetalis kommt es durch eine Hämolyse aufgrund maternaler Antikörper gegen fetale Erythrozyten vor allem im Rahmen der Rhesus-Isoimmunisierung (1, 4-6). (7). Bis in die 1960er Jahre war die Rhesus-Isoimmunisierung die am häufigsten beschriebene Ursache eines Hydrops fetalis (8). Nach der Einführung der Anti-D-Prophylaxe in den 70er Jahren konnte die Inzidenz des immunologischen Hydrops fetalis stark gesenkt werden (4). Der immunologisch vermittelte Hydrops fetalis war, bis zur erstmaligen Beschreibung von 17 Patienten mit einem Hydrops fetalis ohne Nachweis maternaler Antikörper gegen fetale Erythrozyten im Jahr 1943 durch Potter und Kollegen, die einzig bekannte Ursache eines Hydrops fetalis (9, 10). Ein Hydrops fetalis, bei dem keine maternalen Antikörper gegen fetale Erythrozyten nachweisbar sind, wird als nicht-immunologischer Hydrops fetalis bezeichnet. Ursächlich für den NIHF sind verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden. Der nicht-immunologische Hydrops fetalis ist also ein Symptom, und in vielen Fällen das Endstadium, einer zugrundeliegenden Erkrankung. Diese Erkrankungen umfassen unter anderem genetische, kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen. Der nicht-immunologische Hydrops fetalis ist, seit der Einführung der Anti-D-Prophylaxe, für bis zu 94% aller Hydrops-Fälle verantwortlich (1, 11-13). Die Inzidenz des NIHF wird in der Literatur mit 1:1700 bis 1:3000 Schwangerschaften (14, 15) angegeben. Dabei beträgt die Inzidenz der lebendgeborenen Patienten mit NIHF nur 1,4 bis 2,5 pro 10.000 Geburten (16, 17).

¹Bei der Benennung von mehreren Personen oder Gruppen wird in dieser Dissertation, zugunsten der einfacheren Lesbarkeit, die männliche Form verwendet, wenn es sich nicht eindeutig um Personen eines Geschlechtes handelt. Selbstverständlich sind alle Geschlechter stets gleichermaßen gemeint.

Trotz enormer Fortschritte in der pränatalen Diagnostik zur Früherkennung von fetalen, maternalen und plazentaren Pathologien und der postnatalen Ursachenforschung bleibt die zugrundeliegende Erkrankung in bis zu 30% der Fälle ungeklärt (3, 13). Für eine optimale prä- und postnatale Therapie sowie zur Einschätzung der Prognose und des Wiederholungsrisikos bei einer erneuten Schwangerschaft ist die frühe Klärung der Ätiologie jedoch unerlässlich. Die Anwendung und Bedeutung neuer molekulargenetischer Tests, welche auf Next- Generation- Sequencing (NGS) basieren, vor allem in der Diagnostik dieser unklaren Fälle eines NIHF sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Studien und zeigen erste positive Ergebnisse (18-23). Darüber hinaus ist die perinatale Mortalität des NIHF, trotz Fortschritten in der prä- und postnatalen Diagnostik und Therapie in den letzten Jahren, mit 43%-80% (15, 24-29) unverändert hoch. Bei den lebendgeborenen Patienten mit NIHF beträgt die Mortalität bis zum ersten Lebensjahr 41% bis 46% (16, 17, 28). Dabei scheinen vor allem Faktoren wie die zugrundeliegende Erkrankung sowie das Gestationsalter (GA) bei Diagnosestellung und Geburt einen erheblichen Einfluss auf die Prognose zu haben (27, 28, 30, 31).

In dieser Arbeit sollen deshalb folgende Fragen beleuchtet werden:

Welche Ätiologien des NIHF liegen in unserem Studienkollektiv vor und wie ist die prozentuale Verteilung innerhalb der diagnostischen Kategorien im Vergleich zur Literatur? Welchen Einfluss haben die Ätiologie und das Gestationsalter bei Erstdiagnose auf die Mortalität und das Outcome des NIHF und mit welchen Erkrankungen ist eine frühe, beziehungsweise späte Diagnosestellung vergesellschaftet? Inwieweit können neue molekulargenetische Tests in der Abklärung des idiopathischen NIHF hilfreich sein?

Ziel der Arbeit ist es, weitere epidemiologische Erkenntnisse zum NIHF zu generieren und Einflussfaktoren auf die Mortalität und das Outcome zu detektieren. Des Weiteren soll der mögliche positive Einfluss einer erweiterten molekulargenetischen Diagnostik bei unklaren Fällen eines NIHF anhand der Verwendung eines selbstentwickelten virtuellen Hydrops-Panels betrachtet werden.

Mittels eines detaillierten Fragebogens sollen die Daten von Feten und Früh- sowie Neugeborenen und deren Müttern, die von Januar 2007 bis Januar 2019 in der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit und in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der JGU Mainz aufgrund eines NIHF behandelt wurden, analysiert und kategorisiert werden. Folgende Kriterien nach der Society of Maternal and fetal Medicine (SMFM) zur Definition des Hydrops fetalis werden in dieser Arbeit angewendet: abnormale Flüssigkeitsansammlungen in zwei oder mehr fetalen Körperhöhlen oder im interstitiellen Gewebe. Dazu zählen: ein generalisiertes Hautödem, Aszites, Pleuraerguss und Perikarderguss. Darüber hinaus kann es zusätzlich zur Ausbildung einer Plazentamegalie oder Hydrops placentae sowie zu einem Polyhydramnion kommen (4). Anhand der

Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik sollen die Fälle verschiedenen Entitäten zugeordnet werden. In Anlehnung an die Einteilung von Bellini und Co-Autoren in ihrer Übersichtsarbeit von 2009 (1) soll in einem weiteren Schritt eine Zuordnung der Fälle in folgende 13 Kategorien erfolgen: chromosomal, idiopathisch, syndromal, kardiovaskulär, angeborene Stoffwechselerkrankungen, lymphatische Dysplasie, Infektionen, Fehlbildungen des Thorax, gastrointestinal, hämatologisch, extra-thorakale Tumore, Fehlbildungen der Harnwege und fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS).

Die Diagnostik und Therapie von Patienten mit NIHF sowie die Betreuung der betroffenen Eltern stellen alle beteiligten Fachdisziplinen vor große Herausforderungen. Kenntnisse über die zugrundeliegende Ätiologie und Pathophysiologie des NIHF sind essentiell für eine mögliche prä- und/oder postnatale Therapie sowie für eine optimale individuelle Beratung und Betreuung der betroffenen Familien. Die Bedeutung dieser Arbeit liegt darin, mittels der erhobenen epidemiologischen Daten einen weiteren wichtigen Beitrag zum Verständnis der Ursachen und einiger mortalitätsbestimmender Faktoren des NIHF zu leisten. Darüber hinaus können unsere, durch die Anwendung neuer molekulargenetischer Testverfahren, gewonnenen Erkenntnisse dazu dienen, größere multizentrische prospektive Studien, welche NGS-basierte molekulargenetische Tests in ihren diagnostischen Algorithmus implementieren, zu entwickeln. Diese könnten wiederum dazu beitragen, die Diagnostik und Therapie zu optimieren sowie das generelle Wissen über genetische Ursachen des NIHF zu erweitern.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition des Hydrops fetalis

Ein Hydrops fetalis (von griechisch hydrops = „Wassersucht“) ist charakterisiert durch eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im fetalen interstitiellen Gewebe und/ oder in serösen Körperhöhlen. Die Definition des Hydrops fetalis nach der Clinical Guideline # 7: nonimmune hydrops fetalis, der SMFM, fordert die übermäßige Flüssigkeitsansammlung in zwei oder mehr fetalen Kompartimenten. Hierzu gehören Aszites, Pleura- und Perikarderguss sowie ein generalisiertes Hautödem mit einer Hautdicke von mehr als 5mm. Zusätzlich können auch ein Polyhydramnion oder ein Plazentaödem auftreten (4). Ein Hydrops fetalis wird mittels Ultraschall diagnostiziert und kann zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft auftreten. Es handelt sich um ein unspezifisches Symptom und ist die Folge verschiedener pathophysiologischer Prozesse, deren Ursachen in einer Reihe von fetalen, plazentaren und maternalen Erkrankungen liegen. Trotz Fortschritten in der Diagnostik und dem Management des Hydrops fetalis bleiben die zugrundeliegenden Ursachen oft ungeklärt und Morbidität und Mortalität weiterhin hoch (3).

2.2 Nicht-immunologischer Hydrops fetalis

2.2.1 Einteilung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Den verschiedenen pathophysiologischen Ursachen eines NIHF liegen mehr als 80 Erkrankungen zugrunde (5, 32). In Anbetracht der großen Anzahl an verschiedenen Ätiologien finden sich in der Literatur mehrere große systematische Übersichtsarbeiten zur Ätiologie des NIHF. Eine der ersten großen Übersichtsarbeiten wurde 1989 vorgelegt von Machin et al., in der 1414 Patienten mit Hydrops fetalis untersucht wurden (14). 2009 veröffentlichten Bellini et al. eine weitere große systematische Übersichtsarbeit, in welcher 51 Arbeiten (1979 bis 2007) mit insgesamt 5437 Patienten mit einem NIHF berücksichtigt wurden. 2015 folgte eine Aktualisierung der Metaanalyse aus dem Jahr 2009, in der Bellini et al. weitere 24 Arbeiten (2008 bis 2013) mit 1338 Patienten mit einem NIHF einbezogen. Die Patienten wurden in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Ätiologie in 14 Kategorien eingeteilt (prozentuale Verteilung der Kategorien von insgesamt 6775 Patienten aus 75 Arbeiten im Zeitraum von 1979 bis 2013): kardiovaskulär (21,4%), hämatologisch (10,1%), chromosomal (12,5%), syndromal (4,6%), lymphatische Dysplasien (7,5%), angeborene Stoffwechselstörungen (1,1%), Infektionen (6,8%), thorakale Fehlbildungen (5,3%), Fehlbildungen des Urintraktes (2,0%), extrathorakale Tumore (0,7%), FFTS (5,3%), gastrointestinale Fehlbildungen (0,7%), verschiedene Ursachen (3,7%) und idiopathische Fälle (18,2%) (1, 3). Seither findet sich diese Einteilung in ihrer ursprünglichen oder einer modifizierten Form in vielen Veröffentlichungen wieder (4, 16, 17, 33). In Anlehnung an die Einteilung von Bellini et al. veröffentlichte SMFM 2015 einen klinischen Leitfaden zum NIHF. Die Einteilung nach Bellini et al. wurde um eine zusätzliche Kategorie (Skelettdysplasien) ergänzt und die Häufigkeit der einzelnen Kategorien nach einer systematischen Literaturrecherche zusammengefasst (4). In Tabelle 1 findet sich eine Gegenüberstellung der Ergebnisse bezüglich der Häufigkeiten der einzelnen Kategorien zwischen Bellini et al. und der SMFM.

Tabelle 1: Einteilung des NIHF und Häufigkeit nach Bellini et al.(3) und der SMFM Et al.(4)

Kategorie	Anzahl der Fälle in % nach Bellini et al., 2015 (3)	Anzahl der Fälle in % nach SMFM 2015 (4)
Kardiovaskulär	21,4%	17-35%
Hämatologisch	10,1%	4-12%
Chromosomal	12,5%	7-16%
Syndromal	4,6%	3-4%
Lymphatische Dysplasien	7,5%	5-6%
Angeborene Stoffwechselerkrankungen	1,1%	1-2%
Infektionen	6,8%	5-7%
Thorakale Fehlbildungen	5,3%	6%
Fehlbildungen des Urintraktes	2,0%	2-3%
Extrathorakale Tumore	0,7%	2-3%
FFTS	5,3%	3-10%
Gastrointestinale Fehlbildungen	0,7%	0,5-4%
Verschiedene Ursachen	3,7%	3-15%
Idiopathische Fälle	18,2%	15-25%
Skelettdysplasien	Keine Kategorie nach Bellini et al.	3-4%

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse dieser großen Übersichtsarbeiten zeigt, dass die Verteilung innerhalb der einzelnen Kategorien vergleichbar ist. In beiden Arbeiten findet sich eine hohe Anzahl an Fällen, die den Kategorien kardiovaskulär und chromosomal zugeordnet werden. Wohingegen Ursachen wie angeborene Stoffwechselerkrankungen, extrathorakale Tumore und gastrointestinale Fehlbildungen deutlich seltener diagnostiziert werden (1, 3, 4). Andere Arbeiten zeigen jedoch, dass es, bezogen auf die Anzahl angeborener Stoffwechselerkrankungen als Ursache eines NIHF, Hinweise darauf gibt, dass diese häufiger ursächlich für einen NIHF sind, als es die Zahlen von Bellini et. al und den Autoren der SMFM vermuten lassen. (34-37). Hierfür scheint eine fehlende oder nur unvollständig durchgeführte Diagnostik hinsichtlich Stoffwechselerkrankungen verantwortlich zu sein (38). Weiterhin demonstrieren die Analysen von Bellini et al. und den Autoren der SMFM, dass, trotz großer Fortschritte im Bereich der prä- und postnatalen Diagnostik in den letzten Jahrzehnten, in vielen Fällen die zugrundeliegende Ursache eines NIHF unklar bleibt, was sich in der hohen Anzahl an idiopathischen Fällen widerspiegelt. Um die Zahl der unklaren Fälle eines NIHF weiter zu reduzieren und die Diagnosestellung, trotz der enormen Anzahl an Differentialdiagnosen, zu verbessern,

fordern Bellini et. al ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen und eine Vereinheitlichung der Einteilung in die verschiedenen Kategorien. Dieses Vorgehen würde auch den Vergleich von Patientendaten in notwendigen großen Multi-Center-Studien vereinfachen (1, 3).

2.2.2 Pathophysiologie des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Der NIHF ist ein Symptom oder das unspezifische Endstadium einer Vielzahl sehr unterschiedlicher maternaler, fetaler oder plazentarer Pathologien (5, 39). Dabei ist die hauptsächliche pathophysiologische Ursache, die zu einem NIHF führt, ein Ungleichgewicht in der Verteilung von Flüssigkeit zwischen intravasalem und interstitiellem Raum. In der Literatur werden vor allem ein **erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren**, eine **Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks**, eine **Obstruktion des lymphatischen Flusses** sowie eine **erhöhte Permeabilität der Kapillaren** als ursächliche pathophysiologische Mechanismen diskutiert (5, 7, 40).

2.2.2.1 Grundlagen des Stoffaustausches in der Endstrombahn und Regulation des fetalen Flüssigkeitshaushaltes

Der Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen intravasalem und interstitiellem Raum entlang der semipermeablen Kapillarmembran in der Endstrombahn wird durch gegensätzliche hydrostatische und kolloidosmotische Drücke in diesen Räumen bestimmt und basiert auf Diffusion, Filtration und Reabsorption. Dieser Zusammenhang wurde erstmalig 1896 durch die Starling-Filtrationsformel beschrieben. In der Formel wird das Filtrationsvolumen pro Zeiteinheit in Abhängigkeit der hydrostatischen und kolloidosmotischen Drücke auf beiden Seiten des Kapillarendothels berechnet. Die größte Rolle spielt dabei der sich im Verlauf der Kapillaren verändernde hydrostatische Druck (40, 41).

Dieser Einfluss wurde mit der Entdeckung und der Erforschung der Glykokalix neu bewertet und in der Gleichung angepasst (40, 42-44). Die Glykokalix stellt eine semipermeable Schicht aus Polysacchariden und Membran- und Lipidproteinen an der Außenfläche der Zellmembran dar. Untersuchungen aus den letzten Jahrzehnten deuten darauf hin, dass die endotheliale Glykokalix ein großes intravaskuläres Kompartiment bildet und somit einen erheblichen Einfluss auf die Gefäßwandhomöostase und die Regulierung des Flüssigkeitsgleichgewichts sowie den Stoffaustausch zwischen vaskulärem und interstitiellem Raum ausübt (43, 44). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Glykokalix neu gebildeter Gefäße während der Angiogenese dünner und somit durchlässiger für Plasmaproteine ist, was zu einem erhöhten Flüssigkeitsfluss in das Interstitium führen kann (44). Zusätzlich kann es aufgrund von Zytokinfreisetzung im Rahmen von Inflammationsprozessen und verminderter Perfusion durch Ischämie zu einer Schädigung der Glykokalix kommen, was wiederum eine erhöhte kapillare Permeabilität verursachen kann. Eine dünnere Glykokalix, ein nachgiebiges interstitielles Kompartiment

und eine ausgeprägte Empfindlichkeit des Lymphrückflusses gegenüber dem venösen Druck erhöhen das Risiko für eine interstitielle Flüssigkeitsansammlung beim Fetus (5, 8, 40).

2.2.2.2 Erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren

Ein erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren entsteht durch einen erhöhten zentralen Venendruck (ZVD) (45). Ein erhöhter ZVD kann durch eine fetale Herzinsuffizienz aufgrund einer kongenitalen Herzfehlbildung oder durch eine intrathorakale Druckerhöhung, z.B. durch kongenitale thorakale Fehlbildungen und Raumforderungen, hervorgerufen werden (5, 42). Infolge des erhöhten hydrostatischen Drucks in den Kapillaren kommt es zu einer massiven Filtration von Flüssigkeit und gelösten Stoffen durch die kapillare Membran in das Interstitium (5). Zusätzlich führt eine Erhöhung des zentralen Venendrucks zu einem verminderten venösen Rückfluss von der Plazenta und vom fetalen Gewebe. Das dadurch entstehende Plazentaödem führt zu einem gestörten mütterlich-fetalen Gasaustausch, in dessen Folge es zu einer hypoxischen Schädigung der fetalen kapillaren Membran kommt. Diese Schädigung der Membran führt wiederum zu einem Proteinverlust und einer Reduktion des intravasalen osmotischen Drucks mit der Folge einer übermäßigen Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Gewebe (5, 42). Darüber hinaus wird durch den erhöhten zentralen Venendruck der Lymphrückfluss erschwert oder kommt zum Erliegen, was die interstitielle Flüssigkeitsansammlung weiter vorantreibt und einen NIHF entstehen lässt. (46, 47).

Eine **fetale Herzinsuffizienz** kann durch verschiedene fetale Erkrankungen hervorgerufen werden. Dazu zählen zum Beispiel kardiovaskuläre, hämatologische, urogenitale Erkrankungen und das FFTS.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu einem NIHF führen, lassen sich in 4 Gruppen unterteilen: 1. kongenitale strukturelle Herzfehler, 2. Kardiomyopathien, 3. Arrhythmien, 4. Gefäßfehlbildungen (42).

Einige der verschiedenen kongenitalen strukturellen Herzfehler, die mit einem NIHF vergesellschaftet sind, sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 2: Strukturelle Herzfehler assoziiert mit NIHF modifiziert nach Randenberg et al. (5)

Rechtsherzdefekte	Linksherzdefekte	Andere Defekte
<ul style="list-style-type: none"> • Doppelausstromventrikel (Double outlet right ventricle (DORV)) • Ebstein-Anomalie • Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom • Pulmonalstenose/-atresie • Fallot-Tetralogie • Trikuspidalklappendefekt • Intrauteriner Verschluss fetaler intrakardialer Shuntverbindungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Aortenklappendefekte • Aortenisthmusstenose • Endokardiale Fibroelastose • Hypoplastisches Linksherzsyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Transposition der großen Arterien (TGA) • Truncus arteriosus • Ventrikelseptumdefekt (VSD) • Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

1. Kongenitale strukturelle Herzfehler: Bei den kongenitalen strukturellen Herzfehlern werden Rechtsherzdefekte im Zusammenhang mit NIHF am häufigsten berichtet (4, 5, 42, 48), was mit dem unmittelbaren hämodynamischen Einfluss auf den zentralen Venendruck in Zusammenhang gebracht wird. Steigt der Druck im rechten Vorhof infolge dieser Defekte, steigt gleichzeitig der zentralvenöse Druck und somit der hydrostatische Druck in den Kapillaren (4, 5, 40).
2. Kardiomyopathien: Endokardiale Fibroelastose, Non-Compaction-Kardiomyopathie und Kardiomyopathien aufgrund von lysosomalen Stoffwechselerkrankungen sind Kardiomyopathien, die häufig mit einem NIHF assoziiert sind (5, 42). Dabei wird vermutet, dass es im Rahmen der Kardiomyopathie sekundär zu einer Herzinsuffizienz kommt, was wiederum einen Anstieg des ZVD mit Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren verursacht und zu einer interstitiellen Flüssigkeitsansammlung führt (5, 49).
3. Arrhythmien: Sowohl Tachy- als auch Bradyarrhythmien können zu einem NIHF führen (30, 50). Die häufigsten Tachyarrhythmien, die einen NIHF verursachen, sind die supraventrikuläre Tachykardie (SVT) und das Vorhofflattern (4, 27, 30, 50). Eine Herzfrequenz > 220/min führt zu einer verminderten ventrikulären Füllung während der Diastole und in der Folge zu einem verminderten kardialen Auswurf während der Systole. Daraus resultieren eine Minderperfusion mit inadäquater Oxygenierung des Gewebes und sekundärer Schädigung der kapillaren Membran sowie ein Anstieg des ZVD, was letztendlich in eine übermäßige interstitielle Flüssigkeitsansammlung mündet (5, 42). Bei den fetalen Bradyarrhythmien spielt vor allem der kongenital atrioventrikuläre Block

(AV-Block) in Zusammenhang mit der Ausbildung eines NIHF eine entscheidende Rolle. Der kongenitale AV-Block ist häufig mit einem mütterlichen systemischen Lupus erythematoses assoziiert (4, 51)

4. Gefäßfehlbildungen: Arteriovenöse Gefäßmalformationen und Hämangiome führen zu einem zu großen Herzzeitvolumen, um eine adäquate Gewebepfusion aufrecht zu erhalten. Dieser Kompensationsmechanismus kann aufgrund des Wachstums des Fetus im Verlauf zum Erliegen kommen. Als Folge kommt es zu einer Herzinsuffizienz und sekundär zur Entstehung eines NIHF (4, 42).

Hämatologische Erkrankungen, die zu einer ausgeprägten Anämie führen, verursachen zum einen ein gesteigertes Herzzeitvolumen, infolgedessen es, wie erwähnt, zu einer Herzinsuffizienz kommen kann, und zum anderen eine Gewebhypoxie, durch die eine Schädigung der kapillaren Membran entsteht. Diese Mechanismen führen zu einem Anstieg des ZVD mit Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren und gleichzeitig zu einem verminderten lymphatischen Rückfluss sowie zu einer gesteigerten Permeabilität der kapillaren Membran mit Proteinverlust. Daraus resultiert eine Reduktion des intravaskulären osmotischen Drucks mit der Folge einer Flüssigkeitsakkumulation im interstitiellen Raum. Durch die gesteigerte extramedulläre Hämatopoese kann es zur einer ausgeprägten Hepatosplenomegalie kommen, wodurch Leberzellen geschädigt und die Proteinsynthese beeinträchtigt werden. Die daraus resultierende Hypoproteinämie fördert die Flüssigkeitsakkumulation im Interstitium und somit die Entstehung eines NIHF (5, 42).

Die Ursache der Anämie in Zusammenhang mit dem NIHF kann in zwei Kategorien eingeteilt werden: 1. gesteigerter Erythrozytenverlust durch Hämolyse oder Hämorrhagie und 2. verminderte Erythrozytenproduktion (52).

1. Ein gesteigerter Erythrozytenverlust durch Hämolyse wird durch intrinsische Erythrozytenanomalien wie zum Beispiel Hämoglobinopathien, Erythrozyten-Enzymdefekte und Defekte der Erythrozytenmembran hervorgerufen. Unter den Hämoglobinopathien ist die homozygote Alpha-Thalassämie am häufigsten mit einem NIHF verbunden (8, 52, 53). Zu Zuständen mit übermäßigem fetalem Blutverlust kommt es zum Beispiel bei chronisch feto-maternalen Blutungen durch Plazentamalformationen sowie bei fetalen Tumoren (5, 52).
2. Eine verminderte Erythrozytenproduktion tritt in Rahmen von Erkrankungen auf, die zu einer Knochenmarksinfiltration oder Knochenmarksdepression führen. Zu Knochenmarksinfiltrationen kommt es zum Beispiel bei einer kongenitalen Leukämie, die mit einer Trisomie 21 vergesellschaftet ist. Eine häufige infektiologische Erkrankung, die

sich zu einer fetalen Knochenmarksdepression mit ausgeprägter Anämie und NIHF entwickeln kann, ist die intrauterine Parvovirus-B19-Infektion (42, 52-54).

Urogenitale Erkrankungen, die mit einem NIHF in Zusammenhang stehen, sind unter anderem Erkrankungen, bei denen es aufgrund von Stenosen oder einer Atresie im Bereich des Nierenbeckens, der Ureter, der Harnblase und der Urethra zur einer Harntransportstörung mit sekundärem Harnstau kommt. Daraus können eine Nierendysplasie und Nierenversagen resultieren. Weitere renale Erkrankungen, die mit einem NIHF in Verbindung stehen, sind Nierenagenesie-/dysplasie, Nierenvenenthrombose und das kongenitale nephrotische Syndrom, bei dem es durch die ausgeprägte Hypoproteinämie zu einer Reduktion des intravasalen osmotischen Drucks und somit zu einer interstitiellen Flüssigkeitsakkumulation kommt (16, 55). Die genauen Mechanismen, die im Rahmen von urogenitalen Erkrankungen zu einem NIHF führen, sind noch nicht abschließend verstanden. Es wird vermutet, dass zum Beispiel eine verminderte Fruchtwassermenge im Rahmen von urogenitalen Erkrankungen zu einer eingeschränkten fetalen Mobilität führt. Das wiederum könnte zu einer Beeinträchtigung der Pumpleistung des Herzens mit Herzinsuffizienz und Erhöhung des ZVD und interstitieller Flüssigkeitsakkumulation führen (5, 14).

Das **FFTS** tritt mit einer Häufigkeit von 10%-20% bei monochorial-diamnioten Zwillingsschwangerschaften auf (56). Beim FFTS kommt es durch arteriovenöse Anastomosen in der Plazenta zu einer Verbindung der beiden fetalen Kreisläufe. Infolgedessen kann es zu einem Ungleichgewicht des Blutflusses von einem Fetus (Spender) hin zum anderen Fetus (Empfänger) kommen. Daraus resultieren bei dem Spender eine Anämie und Hypovolämie, die wiederum zu einem NIHF führen können. Beim Empfänger entstehen durch den erhöhten Blutfluss eine chronische Hypervolämie und arterielle Hypertension, in deren Verlauf es zu einer Herzinsuffizienz und aufgrund der schon zuvor beschriebenen Mechanismen zur Entstehung eines NIHF kommen kann (5, 42).

Eine intrathorakale Druckerhöhung kann eine Behinderung des venösen Rückflusses und einen Anstieg des ZVD bewirken, wodurch es zu einem Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren kommt. Ursächlich für einen erhöhten intrathorakalen Druck können kongenitale thorakale Fehlbildungen und Raumforderungen sowie neurologische und muskuloskelettale Erkrankungen sein (5, 42).

Im Rahmen von **kongenitalen thorakalen Fehlbildungen und Raumforderungen** kann es zu einer Kompression der Lunge und des Herzens kommen, woraus eine Lungenhypoplasie und eine Verminderung des venösen Rückflusses resultieren können (5). Beispiele für diese

kongenitalen thorakalen Fehlbildungen und Raumforderungen sind zum Beispiel die kongenitale pulmonale Atemwegsmalformation (CPAM), die kongenitale Zwerchfellhernie oder ein mediastinales Teratom.

Neurologische und muskuloskelettale Erkrankungen können zu einer eingeschränkten Mobilität des Fetus führen und somit einen NIHF verursachen. Es wird postuliert, dass es durch die eingeschränkte Mobilität zu einer verminderten Atemarbeit mit limitierter Zwerchfellexkursion und somit zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks kommen könnte. Das wiederum würde zu einem Anstieg des ZVD und folglich zu einer Erhöhung des kapillaren hydrostatischen Drucks führen, in dessen Folge eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Interstitium entsteht (14, 57). Die Einschränkung des lymphatischen Rückflusses durch die verminderte fetale Beweglichkeit wäre ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus, der für eine interstitielle Flüssigkeitsakkumulation und somit für die Entstehung eines NIHF verantwortlich wäre (5). Ursächliche Erkrankungen sind zum Beispiel die Achondroplasie, das Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom oder die Arthrogyrosis multiplex congenita (42).

2.2.2.3 Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks

Die Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks kann zu einem Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem ins umliegende Gewebe und somit zur Entstehung von Ödemen, Aszites und/ oder Ergüssen führen (5). Verursacht wird die Reduktion des intravasalen kolloidosmotischen Drucks durch eine Hypoproteinämie, die infolge von Leberschädigungen, Nierenversagen und einer erhöhten Permeabilität der kapillaren Membran entstehen kann. Eine Leberschädigung mit Beeinträchtigung der Proteinsynthese kann primär durch angeborene **Stoffwechselerkrankungen**, Infektionen oder eine Hypoxie und sekundär im Rahmen einer Herzinsuffizienz mit erhöhtem ZVD und Ausbildung einer Stauungsleber entstehen. Durch eine Nierenschädigung aufgrund eines kongenitalen nephrotischen Syndroms kommt es zu einem Proteinverlust über den Urin, wodurch ebenfalls eine Hypoproteinämie entsteht. Eine erhöhte Permeabilität der kapillaren Membran mit Proteinverlust ins Interstitium wird zum Beispiel durch bestimmte **gastrointestinale Erkrankungen** verursacht (5, 42).

Bei den **angeborenen Stoffwechselerkrankungen** spielen vor allem die lysosomalen Speicherkrankheiten bei der Entstehung eines NIHF eine wichtige Rolle (35, 38). Dabei wird vermutet, dass es im Rahmen dieser Erkrankungen aufgrund der Ablagerung der Stoffwechselprodukte in den unterschiedlichen Organen, wie zum Beispiel der Leber, zu einer ausgeprägten Lebervergrößerung und Leberzellschädigung mit der Folge einer Proteinsynthesestörung und einer Behinderung des venösen Rückflusses kommt (4, 42). Jedoch sind die genauen

Mechanismen, die aufgrund einer angeborenen Stoffwechselerkrankung zu einem NIHF führen, weitestgehend unbekannt (40).

Einige **gastrointestinale Erkrankungen** führen vermutlich durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu einem NIHF. Unter anderem kommt es im Rahmen von gastrointestinalen Obstruktionen, verursacht zum Beispiel durch einen Dünndarmvolvulus oder Mekoniumileus, zur Infarzierung und Inflammation von Darmgewebe. Daraus resultiert eine Schädigung der kapillaren Membranen mit Proteinverlust und Reduktion des intravasalen osmotischen Drucks. Aufgrund des Proteinverlustes aus den Gefäßen über das Darmgewebe in die Abdominalhöhle kann die Entstehung von Aszites gefördert werden (4, 5).

2.2.2.4 **Obstruktion des lymphatischen Flusses**

Die Lymphe ist jener Teil der interstitiellen Flüssigkeit, die über das Lymphsystem wieder in den Blutkreislauf zugeführt wird. Ca. 10% (beim Fetus ca. 1500ml/Tag) der durch die Kapillaren der Endstrombahn gefilterten Flüssigkeit gelangt so über das interstitielle Gewebe in das Blutgefäßsystem zurück. Bestandteile der Lymphe sind unter anderem Plasmaproteine wie Albumin, deren Abtransport zusammen mit der Flüssigkeit aus dem interstitiellen Raum eine pathologische interstitielle Flüssigkeitsakkumulation verhindert (47).

Fehlbildungen des Lymphgefäßsystems können zu einem gestörten Lymphabfluss und so zu einer interstitiellen Flüssigkeitsakkumulation führen. Typische Erkrankungen, die das Lymphgefäßsystem betreffen, sind zum Beispiel die kongenitale pulmonale Lymphangiektasie und lymphatische Dysplasien im Rahmen von **syndromalen** und **chromosomalen Erkrankungen** (5).

Zusätzlich kann ein nur leicht erhöhter zentralvenöser Druck eine deutliche Reduktion des lymphatischen Flusses beim Fetus bewirken. Dieser Zusammenhang wurde erstmalig durch Brace et al. 1989 beschrieben und verdeutlicht, dass Erkrankungen, die mit einem auch nur leicht erhöhten ZVD vergesellschaftet sind, beim Fetus sehr schnell einen NIHF auslösen können (47).

2.2.2.5 **Erhöhte Permeabilität der Kapillaren**

Eine erhöhte Permeabilität der kapillaren Membran kann unter anderem durch Schädigung der kapillaren Endothelzellen im Rahmen einer Hypoxie und Ischämie aufgrund einer fetalen Anämie und uteroplazentaren Insuffizienz oder durch Entzündungsmediatoren und Endotoxine im Rahmen einer systemischen **Infektion** verursacht werden (5). Aufgrund der erhöhten Permeabilität kann es zu einem Verlust der intravaskulären Proteine ins Interstitium kommen.

Daraus resultiert eine Änderung des kolloidosmotischen Druckgradienten zwischen intravasculärem und interstitiellem Raum, weshalb sich Flüssigkeit im Interstitium sammelt (58).

Viele verschiedene **Infektionen**, hervorgerufen durch Viren, Bakterien und Parasiten, sind mit der Entstehung eines NIHF vergesellschaftet. Dazu gehören unter anderem Infektionen durch Parvovirus B19, Cytomegalievirus (CMV), Herpes-simplex-Virus, Toxoplasma gondii und Treponema pallidum (32, 42, 54, 59).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Großteil der Erkrankungen aus den einzelnen diagnostischen Kategorien mit den vier genannten pathophysiologischen Mechanismen in Zusammenhang gebracht werden können (1). Oft scheint es ein Zusammenspiel dieser Mechanismen zu sein, deren Kombination die Ausprägung und die Schwere eines NIHF bestimmt. Diese pathophysiologischen Mechanismen und deren Zusammenwirken sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 veranschaulicht. Neben den hier genannten scheint es noch eine Reihe anderer möglicher Faktoren zu geben, deren Einfluss noch weitestgehend ungeklärt ist. Weitere Untersuchungen scheinen erforderlich, um das komplexe Zusammenspiel zwischen fetaler Herzfunktion, fetaler Regulation des Flüssigkeitshaushaltes durch zirkulierende Plasmaproteine und Hormone sowie neurophysiologischer Einflussfaktoren besser zu verstehen (40).

Tabelle 3: Mechanismen der gestörten Flüssigkeitsverteilung beim NIHF, modifiziert nach Randenberg et al. (5)

Mechanismus	Pathophysiologie	Ätiologie des NIHF
Erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren	Vermehrte Filtration von Flüssigkeit und gelösten Stoffen durch die kapillare Membran ins Interstitium	Kardiovaskuläre und hämatologische Erkrankungen mit Herzinsuffizienz und erhöhtem ZVD
Reduzierter intravasaler kolloidosmotischer Druck	Intravasale Hypoproteinämie mit Flüssigkeitsakkumulation im Interstitium	Verminderte Proteinsynthese durch Leberschädigung, Proteinverlust durch Nephrotisches Syndrom und Chylothorax
Obstruktion des lymphatischen Flusses	Verminderter Lymphfluss und somit Flüssigkeitsakkumulation im Interstitium	Verminderter Lymphfluss durch lymphatische Dysplasie sowie durch erhöhten ZVD aufgrund von Herzinsuffizienz
Erhöhte Permeabilität der Kapillaren	Durch Schädigung der endothelialen Membran gesteigerte Permeabilität mit Proteinverlust ins Interstitium und interstitieller Flüssigkeitsakkumulation	Hypoxie und Ischämie durch fetale Anämie und uteroplazentare Insuffizienz, Entzündungsmediatoren und Endotoxine im Rahmen von Infektionen

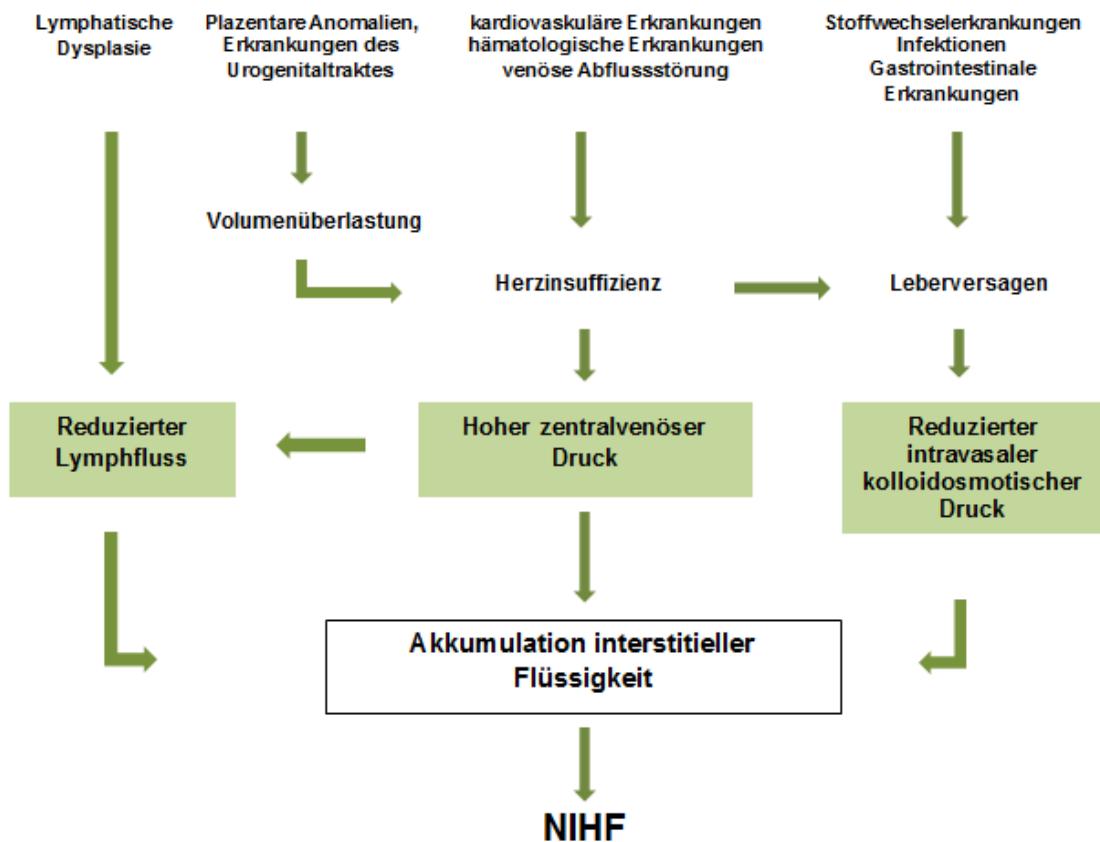


Abbildung 1: Pathophysiologie des NIHF, modifiziert nach Bellini et al. (1)

2.2.3 Inzidenz und Mortalität des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

In der Literatur wird die **Inzidenz** eines NIHF häufig mit 1 pro 1700 bis 3000 Schwangerschaften zitiert/angegeben, was 3.3 bis 5.9 pro 10.000 Schwangerschaften entspricht (14, 15). Andere Studien formulieren teilweise eine deutlich höhere Inzidenz des NIHF während der Schwangerschaft. So untersuchten Anandakumar et al. in ihrer Studie über einen Zeitraum von 8 Jahren 25.200 schwangere Frauen in ihrem Referenzzentrum und diagnostizierten in 100 Fällen einen NIHF, was einer Inzidenz von 1 pro 252 Schwangerschaften entsprechen würde (39).

In den Untersuchungen zur Inzidenz des NIHF bei Lebendgeburten zeigt sich ebenfalls eine große Variabilität in den Veröffentlichungen. Die Interpretation ist aufgrund von unterschiedlichen Definitionskriterien, Populationsgruppen (Lebendgeburten gegenüber allen Geburten) und der Vollständigkeit der Untersuchungen oft erschwert (17). 1982 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Hutchinson et al. die Ergebnisse ihrer retrospektiven Fallstudie und ermittelte eine Inzidenz von 2.7 pro 10.000 Lebendgeburten. Zwei Jahre später beschrieben Graves et al. die Ergebnisse ihrer retrospektiven Fallstudie und stellten gegenüber Hutchinson et al. eine etwas höhere Inzidenz mit 3.9 pro 10.000 Lebendgeburten fest (24). Eine noch höhere Inzidenz mit 8.4 pro 10.000 Lebendgeburten fanden Czernik et al. in ihrer 2011 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie (60). Takci et al. führten an ihrem neonatalen Referenzzentrum ebenfalls eine retrospektive Untersuchung aller Fälle eines NIHF im Zeitraum von 2002 bis 2011 durch. Die 2014 publizierten Ergebnisse zeigten eine deutlich höhere Inzidenz von 21 pro 10.000 Lebendgeburten (61). Eine ähnlich hohe Inzidenz (12.9 pro 10.000 Lebendgeburten) des NIHF bei Lebendgeborenen ermittelten auch Wafelman et al. in ihrer retrospektiven Fallstudie aus einem neonatalen und geburtshilflichen Referenzzentrum (25). Eine Ursache für die hohen Inzidenzen der einzelnen Fallstudien aus den nationalen Referenzzentren könnte im sogenannten referral bias (Empfehlungsfehler) liegen. Diese spezialisierten neonatologischen und geburtshilflichen Referenzzentren bekommen den Großteil der Patienten, bei denen ein Hydrops fetalis pränatal diagnostiziert wurde, zur weiteren Diagnostik und Therapie zugewiesen. Somit erhöht sich die Fallzahl von Patienten mit NIHF innerhalb der Gesamtzahl von Geburten, die von dem jeweiligen Zentrum betreut werden, im Vergleich zur Anzahl der Geburten in der Gesamtbevölkerung (62). Um diesem Umstand in der Berechnung und Beurteilung der Inzidenz des NIHF bei Lebendgeburten Rechnung zu tragen, wurden in den letzten Jahren zwei große populationsbasierte epidemiologische Studien zum NIHF veröffentlicht.

2017 publizierten zunächst Steurer et al. die Ergebnisse ihrer retrospektiven populationsbasierten Studie, in welcher sie die Daten von mehr als 4 Millionen Geburten im Zeitraum von

2005 bis 2012 in Kalifornien, United States of America (USA), ausgewertet. Die Daten stammen aus einer großen Datenbank des California Office of Statewide Health Planning and Development. In dieser Datenbank wurden die mütterlichen und kindlichen Daten bezüglich Krankenhausaufenthalte, Diagnosen, Verlauf sowie Geburtsurkunden und Sterbeurkunden ein Jahr vor und ein Jahr nach der Geburt gespeichert. Der Fokus der Auswertung dieser Daten lag auf epidemiologischen Fragenstellungen zum NIHF, wie Inzidenz bei Lebendgeburten, Mortalitätsrate im ersten Lebensjahr und mortalitätsbestimmende Faktoren. Insgesamt wurden 1037 Fälle eines NIHF bei 4 090 950 Lebendgeburten registriert, was einer Inzidenz von 2.5 pro 10.000 Lebendgeburten entspricht (16).

Die andere große populationsbasierte Studie zum NIHF wurde von Whybra et al. durchgeführt und 2020 veröffentlicht. In dieser wurden die Daten von 1.9 Millionen Geburten im Zeitraum von 1997 bis 2015 aus dem schwedischen Geburtsregister ausgewertet. Auch hier lag der Fokus auf der Inzidenz des NIHF bei Geburt, jedoch erstmalig mit dem Einschluss von Totgeburten. Darüber hinaus wurden auch hier die Mortalitätsrate und mortalitätsbestimmende Faktoren untersucht. Ein weiteres Augenmerk lag auf Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen. Insgesamt wurden unter den 1.9 Millionen Geburten 309 Fälle eines NIHF registriert, was einer Inzidenz von 1.6 pro 10.000 Geburten entspricht. Bei Betrachtung von ausschließlich Lebendgeburten sank die Inzidenz sogar auf 1.4 pro 10.000 Lebendgeburten. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse keinen Rückschluss auf die Inzidenz des NIHF bezogen auf alle Schwangerschaften zulassen. Es ist hinlänglich bekannt, dass die Inzidenz des NIHF bei Geburt nur einen Teil der Gesamtfälle des NIHF während der Schwangerschaft abbildet. Die Gründe dafür liegen in einem hohen Anteil an Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen (17).

In der Literatur wird im Zusammenhang mit der Beurteilung der **Mortalität** des NIHF je nach Studiendesign und Beobachtungszeitraum sehr häufig die perinatale Mortalität, also die Kombination aus fetalen und neonatalen Todesfällen, angegeben. Der Großteil der Arbeiten zur Mortalität des NIHF umfasst Fallstudien aus einzelnen Referenzzentren, deren Angaben zur perinatalen Mortalität mitunter eine Spanne von 43% bis 76% aufweisen (15, 24-26, 28, 29). Jedoch ist der Zeitraum der Perinatalperiode zum Teil unterschiedlich oder nicht eindeutig definiert.

In einer systematischen Literaturrecherche von Randenberg wurden insgesamt 36 Publikationen aus dem Zeitraum 1979 bis 2007 mit einer Gesamtanzahl von 2453 Fällen eines NIHF ausgewertet. Es wurde dabei der Frage nachgegangen, wie hoch die Mortalität des NIHF ist und inwieweit die zugrundeliegende Ätiologie des NIHF einen Einfluss auf die Mortalität hat. In

ihren Ergebnissen konnte die Autorin zeigen, dass die Mortalität der lebendgeborenen Patienten mit NIHF bei 49% und die perinatale Mortalität bei 80% lagen. Bei der Auswertung der jüngeren Publikationen (von 1998 bis 2007) errechnete die Autorin eine Mortalität für lebendgeborene Patienten mit NIHF von 47% und eine perinatale Mortalität von 72% (27).

Daten zur Mortalität, welche über die Neonatalperiode (Geburt bis vollendeter 28. Lebensstag) hinausgehen und lebendgeborene Patienten mit NIHF im ersten Lebensjahr einschließen, wurden von Fukushima et al. 2011 veröffentlicht (28). Sie untersuchten die Daten von 214 Fällen eines NIHF, welcher pränatal diagnostiziert wurde. Von den 214 Fällen starben 69 in utero und 54 während der Neonatalperiode, was einer perinatalen Mortalität von 57,5% (123/214) und einer neonatalen Mortalität von 37% (54/145) entspricht. Von den 145 lebendgeborenen Patienten mit NIHF verstarben 66 während des ersten Lebensjahres, was einer Mortalität im ersten Lebensjahr von 45,5% (66/145) entspricht, wobei 81% (54/66) der Todesfälle während der Neonatalperiode auftraten (28). Die Gesamtmortalität aus fetalen und neonatalen Todesfällen bis zum ersten Lebensjahr lag bei 63% (135/214).

Steurer et al. (16) untersuchten 2017 in ihrer großen populationsbasierten epidemiologischen Studie die Daten von 1037 lebendgeborenen Patienten mit NIHF ebenfalls hinsichtlich Mortalität und Mortalitätsfaktoren. Dabei ergab sich eine Gesamtmortalität bis zum ersten Lebensjahr von 43,2% (448/1037). Der Großteil (81,2%, 364/448) verstarb während der Neonatalperiode, was einer neonatalen Mortalität von 35,1% (364/1037) entspricht und im Einklang mit den Ergebnissen von Fukushima et al. liegt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Whybra et al. in ihrer populationsbasierten Studie aus dem Jahr 2020. Von den 264 lebendgeborenen Patienten mit NIHF starben bis zum ersten Lebensjahr 109, was einer Gesamtmortalität von 41,3% entspricht. Der Großteil verstarb auch hier während der Neonatalperiode (85%, 93/109), was eine neonatale Mortalität von 35,2% abbildet (17).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Mortalität des NIHF, trotz enormer Fortschritte in prä- und postnataler Medizin vor allem in den letzten Jahrzehnten, fast unverändert hoch geblieben ist. Cernik et al. (2011) kamen zu dem Schluss, dass sich die Mortalität von lebendgeborenen Patienten mit NIHF im Zeitraum von fast 20 Jahren nicht verringert habe (Beobachtungszeitraum 1993 bis 2003: Mortalität 47% vs. 2003 bis 2009: Mortalität 67%) (60). Auch die Ergebnisse aus den zwei großen populationsbasierten Studien von Steurer et al. (2017) und Whybra et al. (2020) unterstreichen diesen Trend (16, 17). Lediglich in einer Arbeit, die erst kürzlich

von Tolia et al. (2021) veröffentlicht wurde, wird ein Rückgang der Mortalität um 5% im Zeitraum von 1997-2007 zu 2008-2018 beschrieben. Dabei handelt es sich laut den Autoren aber um einen Trend, der nur für NIHF-Fälle mit Arrhythmien statistisch signifikant war (13).

2.2.4 Risikofaktoren für erhöhte Mortalität

Die Prognose des NIHF hängt unter anderem von der zugrundeliegenden Ätiologie ab, dem Gestationsalter bei Erstdiagnose und bei Geburt, dem Apgar-Score, der Notwendigkeit und Intensität von intensivmedizinischen Maßnahmen innerhalb der ersten Lebensstage und den pränatalen Therapieoptionen (11, 13, 15, 16, 25-27, 30-32, 39, 45, 60, 63-65).

Bezüglich der Ätiologie und deren Einfluss auf die Mortalität zeigte sich in der Metaanalyse von Randenberg, dass die perinatale Mortalität bei Patienten mit chromosomalen Störungen mit 99% am höchsten war. Die Mortalität der Lebendgeborenen in dieser Gruppe lag bei 58%. Die perinatale Mortalität lag in der Gruppe mit genetischen Ursachen bei 92%, bei den hämatologischen Ursachen bei 88% und bei den idiopathischen Ursachen bei 77%. Bei den kardiovaskulären Ursachen lag die perinatale Mortalität bei 74%, die Mortalität der lebendgeborenen Patienten mit NIHF aufgrund kardiovaskulärer Ursachen bei 48% (27). Jedoch zeigten sich innerhalb der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen, in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Defekts, erhebliche Unterschiede. Patienten mit einem angeborenen Herzfehler oder vaskulären Anomalien hatten im Vergleich zu Patienten mit Arrhythmien eine deutlich erhöhte perinatale Mortalität (92% bzw. 100% vs. 39%) (27). Lebendgeborene Patienten mit NIHF aufgrund einer Infektion wiesen innerhalb dieser Gruppe die niedrigste Mortalität mit 37% auf. Die beste Prognose aufgrund der niedrigsten perinatalen Mortalität, außerhalb der Gruppe der kardiovaskulären Ursachen, bestand für Patienten, deren Ursachen des NIHF in lymphatischen oder gastrointestinalen Erkrankungen lagen (66% bzw. 56%) (27). Die gute Prognose in Zusammenhang mit lymphatischen Ursachen des NIHF wurde zuvor auch schon in einer anderen großen retrospektiven multizentrischen Fallstudie beschrieben. In dieser werteten Abrams et al. die Daten von mehr als 400 lebendgeborenen Patienten mit einem NIHF aus und ermittelten für den kongenitalen Chylothorax die niedrigste Mortalität mit 5,9% (30).

Tolia et al. (13) konnten ebenfalls zeigen, dass die Mortalität bei kardiovaskulären Ursachen eines NIHF mit 40,9% hoch war. Jedoch ergaben sich auch hier innerhalb dieser Kategorie erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit der spezifischen zugrundeliegenden Erkrankung. So lag die Mortalität bei Patienten mit einer Pulmonalklappenstenose bei 22,2% im Vergleich zu 88,9% bei Patienten mit einem atrioventrikulären Septumdefekt. Darüber hinaus zeigte sich auch bei Patienten mit Arrhythmien eine deutlich niedrigere Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (13,1% vs. 40,9%). Daraus schlossen die Autoren,

dass das Stellen einer spezifischen Diagnose eher prognostischen Wert haben könne als die Einteilung in organbasierte ätiologische Kategorien.

In der Untersuchung von Steurer et al. ergab sich anhand der Daten ein ähnliches Bild bezüglich des Einflusses der Ätiologie auf die Mortalität des NIHF. Im Vergleich zu der Metaanalyse von Randenberg, bei der sowohl Studien eingeschlossen wurden, bei denen Daten von Feten und/ oder Früh- bzw. Neugeborenen mit NIHF analysiert wurden, erfolgte bei Steurer et al. die Auswertung nur anhand der Daten von lebendgeborenen Früh- bzw. Neugeborenen. Die Mortalität war mit 70% am höchsten bei lebendgeborenen Patienten mit einer Chromosomenstörung und gleichzeitig bestehendem angeborenem Herzfehler. Bei den Patienten ohne Chromosomenstörung, aber mit angeborenem Herzfehler, lag die Mortalität bei 51,3% und ohne angeborenen Herzfehler oder einer anderweitigen angeborenen Fehlbildung bei nur 38,9% (16).

2.2.5 Gestationsalter bei Erstdiagnose eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Verschiedene Publikationen untersuchten den Einfluss des GA bei Erstdiagnose eines NIHF und bei Geburt auf die Mortalität und kamen zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass eine frühe Diagnose in der Schwangerschaft und/ oder vorzeitige Geburt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (15, 16, 25, 26, 30-32, 39, 45, 65).

Bezüglich des Einflusses des GA bei Erstdiagnose auf das Outcome kamen Ota et al. in ihrer 2016 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie von 92 Fällen eines NIHF zu dem Ergebnis, dass die Diagnosestellung vor 22 SSW mit einer höheren Inzidenz von chromosomalen Störungen und mit einer erhöhten Mortalität (88%) vergesellschaftet ist (29). 2020 veröffentlichten Sileo et al. die Ergebnisse ihrer retrospektiven Kohortenstudie, in der sie im Zeitraum von 2000 bis 2018 insgesamt 273 Feten mit NIHF identifizierten und die zugrundeliegende Ätiologie, die Entwicklung und das Outcome des NIHF in Abhängigkeit des GA bei Diagnose untersuchten (31). Die Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Beurteilung des Einflusses verschiedener prognostischer Faktoren zeigten, dass das GA bei Diagnose der einzige Faktor war, der mit einer erhöhten perinatalen Mortalität im Zusammenhang stand. Je früher die Diagnose gestellt wurde, desto höher war das Risiko, perinatal zu versterben (OR=0.92, 95% CI: 0.85 - 0.99, p=0.035) (31).

Der Einfluss des Gestationsalters bei Geburt auf die Mortalität wurde von Tolia et al. (13) in ihrer großen Datenbankbasierten retrospektiven Analyse von 2144 Patienten mit Hydrops fetalis genauer betrachtet. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein erniedrigtes Gestationsalter bei Geburt der wichtigste Faktor war, der mit einer erhöhten Mortalität einherging (OR=0.79, 95% CI: 0.76-0.83, p< 0.0001).

2.2.6 Routinediagnostik beim nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Sobald ein Hydrops fetalis sonographisch festgestellt worden ist, sollte eine strukturierte Stufendiagnostik erfolgen, um die zugrundeliegende Ursache zu ermitteln und daraus Schlüsse über mögliche Therapieoptionen, die Prognose, das Geburtsmanagement und das Wiederholungsrisiko ziehen zu können. In der Literatur ist beschrieben, dass eine prä- oder postnatale Diagnosestellung in 60-85% der Fälle möglich ist (1). Bei den restlichen Fällen handelt es sich um idiopathische Fälle, also Fälle, bei denen keine eindeutige Ursache für den NIHF identifiziert werden konnte. Die einzelnen diagnostischen Schritte unterscheiden sich, je nachdem, ob sie prä- oder postnatal erhoben werden und ob es sich um lebendgeborene Kinder oder eine Totgeburt handelt.

Zunächst sollte eine detaillierte mütterliche Anamnese, unter anderem zu Vorerkrankungen und vererbaren Erkrankungen, zur Konsanguinität, Medikamenteneinnahme sowie zu kürzlich stattgefundenen Infektionen durchgeführt werden (42, 66).

Die nächsten Schritte der weiterführenden apparativen und invasiven pränatalen Diagnostik beinhalten die Durchführung einer detaillierten fetalen Ultraschalluntersuchung in Hinblick auf strukturelle fetale Fehlbildungen, Fehlbildungen der Nabelschnur sowie der Plazenta. Darüber hinaus sollte eine Beurteilung des Flusses in der Arteria cerebri media mittels Dopplersonographie zum Ausschluss einer fetalen Anämie erfolgen (1). Bei einem Fetus mit einem NIHF aufgrund einer schweren Anämie ist die systolische Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media erhöht (66). Eine detaillierte fetale Echokardiographie gehört ebenfalls zu den ersten diagnostischen Schritten. Zum Ausschluss des immunologischen Hydrops fetalis dient ein mütterlicher Antikörpersuchtest (indirekter Coombs-Test). Wird die Diagnose eines NIHF bestätigt, sollten zusätzliche mütterliche Blutuntersuchungen, wie eine Analyse des Differentialblutbildes mit Erythrozytenindizes zum Ausschluss einer mütterlichen Anämie, sowie ein Kleihauer-Betke-Test zum Ausschluss einer fetomaternalen Hämorrhagie durchgeführt werden. In Abhängigkeit der Anamnese und der sonographischen Befunde wird zusätzlich eine Bestimmung mütterlicher Seruntiter für Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie-Virus, und Parvovirus B19 zum Ausschluss von Infektionen, die häufig mit einem NIHF assoziiert sind, empfohlen (4, 42, 66).

Unabhängig von der Detektion fetaler oder plazentarer Anomalien in der Sonographie sollte den betroffenen Familien eine genetische Diagnostik mittels Karyotypisierung und/oder DNA-Microarray-Untersuchungen im Rahmen der pränatalen Routinediagnostik angeboten werden (67). Die Gewinnung von fetalen Zellen für die genetische Diagnostik kann durch eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese erfolgen. Zusätzlich kann mit dem gewonnenen Material

eine weiterführende Diagnostik auf angeborene Stoffwechselerkrankungen, insbesondere lysosomale Speichererkrankungen, durchgeführt werden (35, 36, 38). Sollte die zugrundeliegende Diagnose für den NIHF im Rahmen der Routinediagnostik unklar bleiben, stehen seit den letzten Jahren verbesserte und neue molekulargenetische Untersuchungsmethoden, wie Genpanelanalysen oder die Exom- Sequenzierung (WES) mittels Next- Generation- Sequencing, zur Verfügung. Diese Methoden zeigen hinsichtlich der Aufklärung genetischer Ursachen des NIHF vielversprechende Ergebnisse und halten immer mehr Einzug in die prä- und postnatale Stufendiagnostik des NIHF (19, 21, 22, 68-70).

Im Falle eines intrauterinen Fruchttodes, in dessen Folge es in Abhängigkeit des Gewichtes und des Gestationsalters des Fetus zur Fehl- oder Totgeburt kommt, stehen verschiedene diagnostische Möglichkeiten und Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die auch nach dem Versterben des Fetus dazu beitragen können, die Ursache des NIHF zu klären. Eine bedeutende Rolle kommt in diesem Fall der Autopsie zu (71). Des Weiteren können Proben von Gewebe und Körperflüssigkeiten für mögliche molekulargenetische und immunhistochemische Untersuchungen entnommen und aufbewahrt werden (66).

Bellini et al.(66) haben 2009 einen diagnostischen Leitfaden vorgestellt, mit dem man sich schrittweise der Diagnose und Ursache für den Hydrops fetalis nähern kann (siehe Abb. 2). 2018 veröffentlichten Laterre et al.(72) einen überarbeiteten diagnostischen Algorithmus, in dem sie, im Unterschied zu Bellini et al.(66), bei entsprechender Indikation eine spezifische genetische Beratung und Testung auf der Grundlage neuer molekulargenetischer Untersuchungsmöglichkeiten empfehlen (siehe Abb.3). In jedem Fall ist es sinnvoll, eine strukturierte Untersuchung durchzuführen, um eine Diagnose zu sichern.

2.2.7 Next-Generation-Sequencing in der Diagnostik des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

2.2.7.1 Molekulargenetische Untersuchungsmethoden in der Pränataldiagnostik

Bis zu den frühen 2000er Jahren war die Karyotypisierung zur Darstellung großer Kopienzahlvariationen und balancierter Chromosomenaberrationen über viele Dekaden die einzige Möglichkeit einer genetischen Pränataldiagnostik bei fetalen Fehlbildungen. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode scheint eine Diagnosestellung bei 9% bis 19% der Fälle von fetalen Fehlbildungen möglich zu sein (73). Mit der Einführung der Chromosomalen Mikroarray-Analyse (CMA) Anfang der 2000er Jahre wurde die genetische Pränataldiagnostik weiter optimiert. Durch das neue Verfahren, das eine deutlich höhere Auflösung als die konventionelle Karyo-

typisierung hat, können auch kleinste Kopienzahlvariationen und unbalancierte Chromosomenaberrationen detektiert werden (74, 75). Es handelt sich hierbei um eine molekulare Karyotypisierung. Aufgrund seiner erweiterten diagnostischen Möglichkeiten wurde die CMA ein wesentlicher Bestandteil in der klinischen Pränataldiagnostik (76) und führte zu einer Verbesserung der Ergebnisse bei der Diagnosestellung von fetalen Fehlbildungen um weitere 6% (77). Jedoch blieb der Großteil der Ursachen fetaler Anomalien nach wie vor ungeklärt (78, 79). Etwa 10 Jahre nach der Einführung des CMA wurde die Pränataldiagnostik durch einen weiteren Meilenstein in der molekulargenetischen Diagnostik wegweisend verändert. Die neue Technologie des Next-Generation- Sequencing macht es nun möglich, das gesamte Genom oder Exom sowie mehrere vorselektierte Gene gleichzeitig und in einer deutlich kürzeren Zeit und mit weniger Kosten zu sequenzieren, als es mit der bis dato angewandten konventionellen Sequenzierungsmethode (Sanger-Sequenzierung) möglich war (80-82). Seither finden diese neuen Untersuchungsmethoden immer mehr Anwendung. Dies betrifft nicht nur die Pränataldiagnostik bei fetalen Fehlbildungen, sondern auch die Diagnostik von komplexen Erkrankungen bei Neonaten, Säuglingen und Kindern (83). Empfehlungen und Richtlinien für die Anwendung und Implementierung von molekulargenetischen Tests in der klinischen Diagnostik, die auf dem NGS basieren, wurden bereits veröffentlicht (84-86). In kürzlich erschienen Studien von Petrovski, S. et al. (87) und Lord, J. et al. (88) konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse in der Diagnostik von ungeklärten fetalen Anomalien durch die Anwendung von ES mittels NGS um weitere 8,5% bis 10% verbessert werden konnten. Diese Verbesserungsraten scheinen zunächst nicht sehr hoch zu sein, was möglicherweise an einer sehr großen Bandbreite der eingeschlossenen strukturellen Anomalien liegen könnte, von denen einige wahrscheinlich keine syndromale Genese haben (21). Weitere Untersuchungen zur Effektivität dieser auf NGS basierenden Untersuchungstechniken erscheinen notwendig.

2.2.7.2 Definition und Anwendung des Next-Generation- Sequencing

Beim Next-Generation- Sequencing wird die Sequenzierung mehrerer DNA-Fragmente parallel durchgeführt. Diese Technologie wird auch als Hochdurchsatz-Sequenzierung bezeichnet. Im Gegensatz zur Sanger-Sequenzierung sind die Geschwindigkeit der Sequenzierung und die Menge der mit NGS erzeugten DNA-Sequenzdaten exponentiell höher und werden zu deutlich reduzierten Kosten produziert. Die Ergebnisse werden rechnerisch gegen ein "Referenz"-Genom, also ein zuvor sequenziertes Genom, das als „normale Referenz“ gilt, abgeglichen. NGS kann an doppelsträngiger DNA aus einer Vielzahl von Quellen durchgeführt werden. Für die meisten klinischen Tests wird aus Leukozyten extrahierte DNA aus Vollblut verwendet. NGS kann angewendet werden, um das gesamte Genom zu sequenzieren. Es kann aber auch auf kleinere Teile des Genoms, wie das Exom, oder eine vorausgewählte Gruppe von Genen beschränkt werden (89).

2.2.7.3 Verschiedene klinische Next-Generation-Sequencing Tests

Gesamt-Genom-Sequenzierung (WGS)

Das WGS deckt einen Großteil sowohl der proteinkodierenden Gene als auch der intergenischen Regionen ab. In diesen intergenischen Regionen werden keine Proteine kodiert. Die Bedeutung dieser Region für die Entstehung von Krankheiten ist noch weitestgehend ungeklärt (2, 89).

Exom-Sequenzierung (WES)

Beim WES werden nur proteinkodierende Gene sequenziert. Das Exom macht nur etwa 1,5% bis 2% des gesamten Genoms aus. Es wurden aber über 85% der krankheitsverursachenden Mutationen im proteinkodierenden Bereich gefunden. Bei dieser Methode werden jedoch auch Gene untersucht, die, wenn sie Mutationen zeigen, noch nicht mit einer Krankheit in Verbindung gebracht wurden. Für die Interpretation und Bewertung dieser sogenannten Varianten von unklarer Signifikanz (VUS) sowie aller anderen entdeckten Varianten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen pädiatrischen und genetischen Fachdisziplinen, bei der genaue Daten über phänotypische Ausprägungen und genotypische Veränderungen gesammelt, interpretiert und diskutiert werden, unerlässlich (2, 89, 90). Um die Detektionsrate des WES zu erhöhen und VUS besser einordnen zu können, wird bei dieser Untersuchung der Trio-Ansatz bevorzugt. Beim Trio-Ansatz wird eine Trio-Exom-Sequenzierung (Trio-WES) vorgenommen. Das heißt, es werden sowohl DNA-Proben des Patienten als auch seiner Eltern sequenziert. Die entdeckten Varianten beim Patienten werden mit denen der gesunden Eltern abgeglichen. So kann zum Beispiel bei einem autosomal-rezessiven Erbgang nachgewiesen werden, dass jeweils eine Mutation von Mutter und Vater stammt (90, 91).

Genpanel-Test

Die auf NGS basierenden Genpanel-Tests decken eine Reihe von Genen ab, die von einem klinisch-diagnostischen Labor definiert wurden und typischerweise mit einer bestimmten Erkrankung oder einem Syndrom in Verbindung stehen (z.B. NIHF). Diese Methode kommt zur Anwendung, wenn viele Gene untersucht werden sollen, deren Anzahl zu groß für die traditionelle Sanger-Sequenzierung ist. Typischerweise werden zwischen 10 bis 200 Gene auf solchen Panels eingeschlossen. Größere Panels, die mehr als 1000 Gene untersuchen, gibt es z.B. für Autismus-Spektrum-Störungen. Genpanel-Tests haben gegenüber der Genomsequenzierung und Exomsequenzierung einige Vorteile. Sie sind kostengünstiger und haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, genetische Auffälligkeiten, sogenannte VUS, zu identifizieren, die nicht mit der zu untersuchenden Erkrankung in Zusammenhang stehen. Zusätzlich

sind sie durch die gezielte Untersuchung von Genen so konzipiert, dass sie eine höhere Abdeckungstiefe haben, das heißt, die DNA-Sequenz wird häufiger „korrektur gelesen“, um zwischen genetischen Auffälligkeiten und Fehlern, die durch den Sequenzierungsprozess hervorgerufen wurden, zu unterscheiden (2, 89).

Ein Nachteil gegenüber dem WGS und/oder WES besteht darin, dass bei komplexen Erkrankungen mit einer gewissen diagnostischen Unsicherheit aufgrund einer großen Anzahl von möglichen ursächlichen Genen, von denen nicht alle bekannt sind, pathologische Veränderungen nicht detektiert werden und somit Diagnosen nicht gestellt werden können (2, 89, 92).

Virtuelles Genpanel

Die Datensätze welche durch WES oder WGS gewonnen werden, können anstelle einer Komplettbeurteilung auch ganz flexibel und individuell mit Hilfe eines sogenannten virtuellen Genpanels analysiert werden. Anhand der klinischen Symptomatik und der Fragestellung erfolgt eine individuelle Zusammenstellung von zu beurteilenden Genen innerhalb des WES oder WGS-Datensatzes (virtuelles Genpanel). Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Genpanel, das eine feste Liste von Genen oder genetischen Varianten enthält, kann ein virtuelles Genpanel durch flexible bioinformatische Filteroptionen und eine zu jedem Zeitpunkt mögliche variable Anpassung der zu untersuchenden Gene und krankheitsverursachenden Varianten personalisiert und effizient genutzt werden. Somit können zusätzliche Gene analysiert werden, falls in den Genen des Panels keine krankheitsverursachenden Varianten gefunden werden (93-95).

Letztendlich gibt es bei jeder Sequenzierungsmethode und folglich bei den unterschiedlichen klinischen Tests, für die sie angewendet werden, immer das Risiko, falsche, negative oder schwer zu interpretierende Ergebnisse (unklarer Zusammenhang zwischen genotypischen und phänotypischen Veränderungen) zu erhalten (2, 19, 89).

In der Publikation von Adams et al. (2) von 2018 zur Anwendung des NGS im Rahmen der Diagnostik von genetischen Störungen werden die unterschiedlichen molekulargenetischen Tests, die auf NGS basieren und zunehmend im klinischen Alltag angewendet werden, sehr anschaulich graphisch gegenübergestellt. Diese Graphik findet sich unter Abbildung 2.

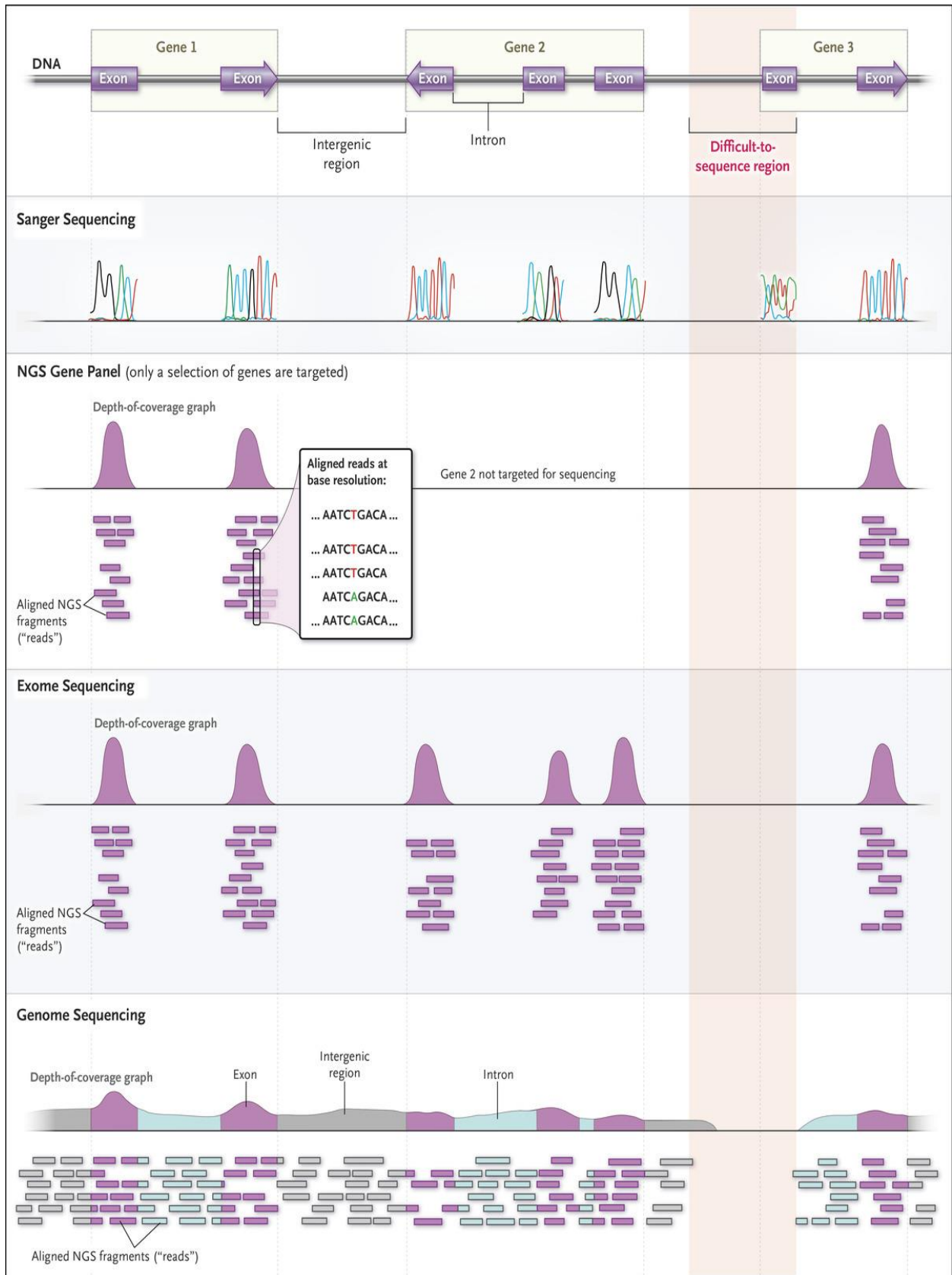


Abbildung 2: Klinische NGS Testtypen (2)

2.2.7.4 Exom-Sequenzierung und Genpaneltests

In der Diagnostik des NIHF spielen Karyotypisierung und CMA weiterhin eine wichtige Rolle, da chromosomale Störungen wie Aneuploidien eine häufige Ursache des NIHF sind (4, 72, 96). Dabei scheint es aber, anders als bei den Untersuchungen zur Effizienz dieser Tests bei strukturellen fetalen Fehlbildungen, bei der Diagnostik des NIHF keinen diagnostischen Mehrwert von CMA gegenüber Karyotypisierung zu geben (69, 77, 97). Die Limitation dieser Tests besteht darin, dass sie ein Großteil der sehr heterogenen genetischen Ursachen, wie zum Beispiel Mutationen in einzelnen Genen, die unter anderem angeborene Stoffwechselerkrankungen (insbesondere lysosomale Speichererkrankungen) verursachen, nicht feststellen können (3, 22, 35, 38, 69, 70, 98).

Somit wurde damit begonnen, NGS-basierte molekulargenetische Tests wie ES und Genpaneltests in die prä- und postnatale Diagnostik des NIHF zu integrieren und die Effektivität gegenüber den bisherigen Tests zu untersuchen. Zuvor hatten Untersuchungen zur Effektivität von WES in der Diagnostik von schwerkranken Früh- und Neugeborenen und bei Feten mit strukturellen anatomischen Auffälligkeiten (bei denen eine genetische Ursache vermutet wurde, die Karyotypisierung und das CMA jedoch unauffällig waren) eine Verbesserung der diagnostischen Ausbeute von 7% bis 47% ergeben (23, 83, 87, 88, 99, 100).

So konnten Meng et al. zeigen, dass die Anwendung von ES bei 63 schwerkranken Neonaten eine genetische Diagnose bei 32/63 (51%) der Fälle erbrachte und somit das klinische Management in 72% der Fälle beeinflusste. In der gleichen Studie wurde bei 39 von 81 (48,1%) verstorbenen Kindern eine Diagnose durch ES gestellt (83). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lunke et al. in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie, in der sie die Durchführbarkeit und Effektivität des WES bei kritisch-kranken Neugeborenen, bei denen eine monogenetische Ursache vermutet wurde, untersuchten. Von den 108 Patienten konnte bei 55 (51%) eine molekulargenetische Diagnose gestellt werden, die bei 42/55 (76%) das klinische Management beeinflusste (23). 2019 veröffentlichten Lord et al. die Ergebnisse ihrer großen prospektiven Studie, in der sie die Anwendung von ES in der pränatalen Diagnostik bei Feten mit strukturellen Anomalien untersuchten. Nachdem alle Feten mit einer Aneuploidie und/ oder Kopienzahlvariationen, welche durch Karyotypisierung und CMA detektiert wurden, ausgeschlossen worden waren, erfolgte eine Untersuchung mittels WES bei 610 Feten mit strukturellen Auffälligkeiten und bei 1202 übereinstimmenden Elternproben. Für die gesamte Kohorte von Feten mit strukturellen Anomalien konnte durch Detektion von pathologischen genetischen Varianten die Diagnosestellung um 8,5% verbessert werden. Für die spezifische Gruppe von NIHF-Fällen innerhalb dieser Kohorte wurde eine Verbesserung der diagnostischen Ergebnisse um 9% ermittelt (88). Zur gleichen Zeit veröffentlichten Sparks et al. die Ergebnisse ihrer retrospektiven

multizentrischen Studie, in der die Ätiologie bei 65 NIHF-Fällen untersucht wurde. Eine Diagnose konnte nur in 44% der Fälle gestellt werden. Eine genetische Ursache (chromosomale Anomalie) wurde in nur 25% der Fälle, bei denen eine standardisierte genetische Diagnostik mittels Karyotypisierung und/oder CMA durchgeführt wurde, entdeckt. Ein Vorteil des CMA gegenüber der Karyotypisierung zeigte sich auch hier nicht (101).

Abermals wurden so die Limitationen von Karyotypisierung und CMA in der pränatalen genetischen Abklärung des NIHF deutlich. Viele genetische Syndrome, die mit einem NIHF einhergehen können, basieren auf monogenetischen Veränderungen, die durch Karyotypisierung und/oder CMA nicht identifiziert werden können. In der Folge wurde die Einführung und Erforschung von WES und anderen NGS-basierten Tests in der pränatalen Diagnostik des NIHF Gegenstand der aktuellen Forschung zum NIHF (18-21, 102).

Die erste Studie, welche sich explizit auf den Einfluss von ES in der pränatalen Diagnostik des NIHF bezog, wurde 2020 von Sparks et al. (21) veröffentlicht. Durch die Anwendung von WES mittels NGS bei 127 Fällen eines bis dato ungeklärten (idiopathischen) NIHF konnten bei 37/127 (29%) Fällen pathologische genetische Varianten festgestellt und somit genetische Erkrankungen erfasst werden. 11/37 (30%) der genetischen Diagnose wurden zu den sogenannten RASopathien gezählt, zu denen unter anderem das Noonan-Syndrom gehört. Darüber hinaus wurden genetische Varianten bei den restlichen 26 Fällen identifiziert, die unter anderem Stoffwechselerkrankungen und muskuloskelettalen Erkrankungen (jeweils 11%) sowie lymphatischen, neurodegenerativen, kardiovaskulären und hämatologischen Erkrankungen (jeweils 8%) zugeordnet wurden. In weiteren 12/127 (9%) Fällen wurden VUS gefunden, bei denen eine starke Assoziation mit der phänotypischen Ausprägung vermutet wurde.

Bei 25/37 (68%) der Fälle waren die genetischen Veränderungen autosomal-dominant. Von diesen wurden 12% vererbt und 88% waren neu entstandene Mutationen (De-novo-Mutationen). Bei 10/37 (27%) lag eine autosomal rezessive Veränderung vor, von denen 95% vererbt und 5% De-novo-Mutationen waren. In einem Fall wurde eine rezessive X-chromosomale Vererbung diagnostiziert und in einem Fall blieb das Vererbungsmuster unklar.

Die erste große Metaanalyse, die einen möglichen Vorteil von WES gegenüber Karyotypisierung und/oder CMA in der pränatalen Diagnostik des NIHF untersuchte, wurde 2021 von Mone et al. (19) veröffentlicht. Insgesamt wurden 21 Studien (306 Fälle eines NIHF) aus dem Zeitraum Januar 2000 bis Oktober 2020 eingeschlossen und deren Ergebnisse ausgewertet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass durch die Anwendung von WES in der pränatalen Diagnostik des NIHF das diagnostische Ergebnis gegenüber Karyotypisierung und CMA um 29% verbessert werden kann. Eine ursächlich pathologische genetische Variante wurde in 89/306 (29%) Fällen identifiziert. Die am häufigsten diagnostizierten genetischen Störungen waren RASopathien (27/89 (30%)). Innerhalb der Gruppe der RASopathien wurde in 12/27 (44%) der

Fälle eine genetische Variante im PTPN11 Gen identifiziert und demzufolge die Diagnose eines Noonan-Syndroms gestellt. Das häufigste Vererbungsmuster der ursächlich pathologischen genetischen Varianten war autosomal dominant (51/89 (57%)), von denen die meisten Neumutationen waren (44/51 (86%)). Die Autoren diskutieren auf der Grundlage ihrer Ergebnisse und in Anbetracht der großen Bandbreite an verschiedenen syndromalen Ursachen sowie einer enormen Heterogenität der pränatalen phänotypischen Ausprägung des NIHF die Implementierung von WES in die Stufendiagnostik des NIHF (19).

Eine weitere diagnostische Option in der genetischen Abklärung des NIHF stellt die Untersuchung mit spezifischen Genpanels dar, bei denen die Sequenzierung der vorselektierten Gene wie beim WES mit der Methode des NGS durchgeführt wird.

Sudrié-Arnaud et al. (34) nutzten in ihrer Studie aus dem Jahr 2018 ein selbstentwickeltes, auf NGS basierendes Hydrops fetalis Genpanel mit 41 Genen, um ursächliche Stoffwechselerkrankungen bei Patienten mit NIHF, Aszites und Polyhydramnion mit zusätzlichen fetalen Fehlbildungen zu untersuchen. 40 DNA-Proben von Patienten mit idiopathischem NIHF wurden retrospektiv und 6 DNA-Proben prospektiv untersucht. Morphologische Untersuchungen wurden, wenn möglich, parallel durchgeführt. Mit diesem Vorgehen konnten insgesamt 6 Diagnosen (4 Diagnosen retrospektiv und 2 Diagnosen prospektiv) auf der Basis der molekulargenetischen Ergebnisse gestellt werden. Davon konnten in 5/6 Fällen die gefundenen pathologischen Genvarianten sicher einer angeborenen Stoffwechselerkrankung zugeordnet werden (Niemann-Pick Typ C, Barth Syndrom, HFN1B Defizienz, GM1 Gangliosidose und Morbus Gaucher). In einem Fall wurde eine Triploidie in Chromosom 8 entdeckt. Die jeweiligen Gene können bei Veränderungen mit drei unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen assoziiert sein. In Kombination mit den makroskopischen und histopathologischen Ergebnissen der Autopsie des Patienten erkannten die Autoren eine lysosomale Speichererkrankung als wahrscheinlichste Ursache des NIHF. Die Autoren schlussfolgern, dass NGS basierte molekulargenetische Untersuchungsmethoden die Diagnostik des NIHF hinsichtlich angeborener Stoffwechselerkrankungen verbessern und somit zu einer Reduktion von idiopathischen NIHF-Fällen führen würden.

NGS-basierte Untersuchungsmethoden, wie WES und Genpaneluntersuchungen, kommen in der pränatalen Diagnostik des NIHF immer mehr zur Anwendung. Jedoch lagen bis vor Kurzem keine Daten einer Studie vor, die das WES und die spezifische Genpaneldiagnostik vergleichend in einer großen Kohorte von Feten mit NIHF untersuchte. Erst im Dezember 2021 veröffentlichten Norton et al. (68) die Ergebnisse einer sekundären Analyse der schon erwähnten Kohortenstudie, in der WES in 127 Fällen eines NIHF pränatal durchgeführt wurde. Die

Autoren wollten wissen, wie viele von den durch ES identifizierten genetischen Varianten gefunden worden wären, hätte man ausschließlich gezielte Genpanels verwendet. Für die Analyse wurden 10 verschiedene Genpanels (6 RASopathie-Panels, 3 NIHF-Panels und ein Stoffwechselfpanel mit einer Gesamtzahl von 11 bis 148 Genen) herangezogen. In den Ergebnissen zeigte sich, dass durch das ES in 37 von 127 (29%) Fällen eine pathologische oder sehr wahrscheinlich pathologische Variante in insgesamt 29 Genen identifiziert werden konnte. Bei einer Untersuchung mittels der genannten Genpanels wären nur 13 bis 15 der 29 pathologisch veränderten Gene (45%-52%) sequenziert worden, was zu einer Detektion von 19 bis 24 pathologischen Varianten (51%-62%) geführt hätte. Das beste Ergebnis, bezogen auf die diagnostische Ausbeute, erzielte nach dem WES mit 29% das größte NIHF-Panel mit 18%. Somit schlussfolgern die Autoren, dass das WES durch seine breitere Abdeckung für genetisch heterogene Erkrankungen wie dem NIHF gegenüber den gezielten Genpanel-Tests eine überlegene Alternative sei.

Die Überlegenheit von WES gegenüber gezielten Genpanel-Tests aufgrund der enormen genetischen Heterogenität des NIHF wurde auch durch Mone et al. (19) nach der Auswertung ihrer prospektiven Kohortenstudie und Metaanalyse postuliert.

Gezielte Genpanel-Tests für spezifische Erkrankungen mit bekannten krankheitsverursachenden Genen haben eine höhere Sensitivität und Spezifität als WES (2). Auf der anderen Seite scheint die Diagnoserate bei genetisch heterogenen Erkrankungen mit einer gewissen diagnostischen Unsicherheit beim WES gegenüber Genpanel-Tests höher zu sein (92).

Diese Problematik wird, bezogen auf den NIHF, auch von Quinn et al. (102) in ihrem systematischen Review der verschiedenen monogenetischen Ätiologien des NIHF diskutiert. Die Autoren identifizierten nach ihrer systematischen Literaturrecherche 131 Gene, die, wenn pathologisch verändert, sehr stark mit einem NIHF assoziiert sind. Ein Großteil dieser Gene würde allerdings mit den aktuell zur Verfügung stehenden Genpanels nicht erfasst. Wiederum hätten sich zu anderen Genen, denen eine starke Assoziation zum NIHF zugeschrieben wurde, keine veröffentlichten Fälle eines NIHF in der Literatur gefunden. Somit proklamieren Quinn et al., dass weitere Studien nötig seien, um den klinischen Nutzen von ausgedehnten molekulargenetischen Untersuchungen wie dem WES in der Diagnostik des NIHF zu erheben.

2.3 Chromosomale Anomalien als Ursache eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis

2.3.1 Einteilung der chromosomalen Anomalien

Zu den chromosomalen Anomalien, die ursächlich für die Entstehung eines NIHF sein können, gehören die numerischen Chromosomenaberrationen, also die Aneuploidie, die Triploidie und die Tetraploidie. Die strukturellen Chromosomenaberrationen sind ebenfalls mit der Entstehung eines NIHF assoziiert (15, 32, 53, 70, 103).

Die häufigsten chromosomalen Anomalien, die mit einem NIHF vergesellschaftet sind, sind Aneuploidien in Form der Monosomie X (Turner Syndrom), die Trisomie 21 (Down Syndrom) und die Trisomie 18 (Edwards Syndrom) (13, 14, 32, 103, 104).

2.3.2 Inzidenz in der Literatur

Chromosomale Anomalien kommen neben den kardialen und den idiopathischen Ursachen am häufigsten bei der Entstehung des NIHF vor. Diese Aufteilung findet sich in großen Teilen der Literatur seit den ersten Veröffentlichungen epidemiologischer Arbeiten sowohl kleiner als auch großer Fallstudien sowie großer Metaanalysen zum Hydrops fetalis wieder (3, 4, 13-15, 29, 32, 39, 72, 96, 104, 105). Jedoch variieren die Angaben zur Häufigkeit von kardiovaskulären und chromosomalen Ursachen in der Literatur zum Teil erheblich.

Bei Machin et al. wurden insgesamt 804 Fälle eines HF aus 47 Fallstudien und 601 individuelle Fälle eines HF in der Literatur aus den 1980er Jahren betrachtet. Von den 804 Fällen eines HF aus den verschiedenen Fallstudien waren die häufigsten Ätiologien kardiovaskulär (26%), idiopathisch (22%) und chromosomal (10%) (14). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Anandakumar et al. in ihrer Untersuchung von 100 Feten mit NIHF aus dem Zeitraum 1985 bis 1992. Die häufigsten Ätiologien waren kardiovaskulär (23%), idiopathisch (19%) und chromosomal (10%) (39).

Zu einer anderen Verteilung kamen Heinonen et al. in der retrospektiven Auswertung von 58 NIHF-Fällen aus dem Zeitraum von 1987 bis 1996. Eine kardiovaskuläre Ursache wurde nur in 5,3% der Fälle festgestellt. 5,2% der Fälle wurden zur Gruppe der idiopathischen und 44,8% zur Gruppe der chromosomalen Ursachen gezählt (15). Eine Ursache für die unterschiedliche Verteilung, die auch von den Autoren diskutiert wird, liegt in der Zuordnung zu den unterschiedlichen Kategorien von Patienten, bei denen mehrere Erkrankungen identifiziert wurden. Häufig finden sich bei Patienten mit chromosomalen Anomalien auch angeborene Herzfehler, was dazu führt, dass diese Patienten nur einer Ätiologie zugeordnet werden, obwohl noch andere Ursachen, die eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des NIHF spielen, vorliegen.

So wurden bei Heinonen et al. alle Patienten, bei denen eine chromosomale Anomalie diagnostiziert wurde, zu der Gruppe der chromosomalen Ursachen gezählt, auch wenn zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorlag (15).

Bellini et al. veröffentlichten 2015 ein Update ihrer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2009 und kamen zu dem Ergebnis, dass von den insgesamt 6775 NIHF-Fällen im Zeitraum von 1979 bis 2013 1450/6775 (21,4%) Fälle eine kardiovaskuläre, 1231/6775 (18,2%) Fälle eine idiopathische und 847/6775 (12,5%) Fälle eine chromosomale Ursache hatten, was in Einklang mit den Ergebnissen von Machin et al. und Anandakumar et al. und im Kontrast zu denen von Heinonen et al. steht (3).

In der Veröffentlichung von Hartge et al. aus dem Jahr 2015 wiederum wird nach der Analyse von 218 Fällen eines fetalen NIHF in 33/218 (15,1%) Fällen eine kardiovaskuläre, in 54/218 (24,8%) Fällen eine idiopathische und in 85/218 (39%) Fällen eine chromosomale Ursache dokumentiert (96). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Laterre et al. 2018 bei der Auswertung von 102 Fällen eines fetalen NIHF (kardiovaskulär: 10/102 (9,8%) Fälle; idiopathisch: 14/102 (13,7%) Fälle; chromosomal 33/102 (32,4%) Fälle) (72). Als Ursache für diese Unterschiede werden von den Autoren zwei wesentliche Gründe diskutiert. Zum einen beschreiben Bellini et al. (106) schon in einer früheren Veröffentlichung, bei der 79 Fälle eines NIHF retrospektiv untersucht wurden, dass sie die Einteilung der Patienten zu den verschiedenen Ätiologien aufgrund des zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus vornahmen. Aus diesem Grund ordneten Bellini et al. (3) Patienten mit einer Trisomie 21 und gleichzeitig bestehender kardialer Malformation der Gruppe der kardiovaskulären Ätiologie zu. Bei Hartge et al. (96) und Laterre et al. (72) wurden im Vergleich zu Bellini et al. (3, 106) alle Patienten mit einer chromosomalen Anomalie zu der Gruppe der chromosomalen Ursachen zugerechnet, auch wenn zusätzlich eine kardiovaskuläre Malformation vorlag. Zum anderen wurden in der Metaanalyse von Bellini et al. (3) Studien eingeschlossen, in denen entweder nur lebendgeborene Patienten mit NIHF untersucht wurden (30, 60) oder Fälle eines fetalen NIHF, welche vor 20 SSW verstarben, ausgeschlossen wurden (63). Jedoch war laut Ota et al. (29) die häufigste Ursache eines NIHF, die vor 22 SSW diagnostiziert wurde, eine chromosomale Anomalie in Form einer Aneuploidie. Die häufigsten Ursachen, die nach 22 SSW diagnostiziert wurden, waren kardiovaskuläre Anomalien. Die Ergebnisse von Oto et al. (29) und die genannten Unterschiede in der Studie von Bellini et al. (3) im Vergleich zu Hartge et al. (96) und Laterre et al. (72) liefern eine mögliche Erklärung für die erwähnten unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien (72).

2.3.3 Gestationsalter bei Erstdiagnose und Mortalität

Aus der Literatur lässt sich ableiten, dass ein frühes GA bei Erstdiagnose häufig mit chromosomalen Anomalien und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (11, 29, 96, 105). In einer Fallstudie von Santolaya et al. wurde bei 66 Feten ein NIHF festgestellt. Fast die Hälfte derer, die vor 24 SSW diagnostiziert wurden, hatten eine Aneuploidie mit einem extrem schlechten Outcome (11). In der Studie von Sohan et al. 2001 wurden 87 Fälle eines HF untersucht und nach Auftreten vor bzw. nach 24 SSW unterteilt. Hierbei zeigte sich, dass bei einer Erstdiagnose vor 24 SSW (51 Fälle) überwiegend chromosomale Anomalien (23/51 (45%)) und Infektionen durch Parvovirus B19 Ursachen des HF waren. Im Falle einer Erstdiagnose nach 24 SSW (36 Fälle) waren zumeist pulmonale oder kardiale Erkrankungen wie ein Hydrothorax oder Tachyarrhythmien (14/36 (38%)) ursächlich. Das mediane GA, bei dem ein HF im Rahmen von chromosomalen Anomalien erstmalig auffiel, lag bei 19 SSW. Die Prognose war auch hier für die chromosomalen Fälle schlecht. Von den insgesamt 23 Fällen überlebte nur einer. In 20/23 (87%) Fällen wurde die Schwangerschaft vorzeitig beendet. In einem Fall kam es zu einer Fehlgeburt und in dem anderen Fall verstarb der Patient während der Neonatalperiode. Bei der Berechnung der Überlebensrate ließen Sohan et al. die chromosomalen Fälle nicht mit einfließen und fanden so keinen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebensrate vor und nach 24 SSW (31% vs. 48%) (105). Die Daten von Sohan et al. zeigen, dass in der Betrachtung und Beurteilung der Mortalität, nicht nur von chromosomalen Fällen eines NIHF, sondern des NIHF allgemein, eine wichtige Rolle spielt, zwischen vorzeitigem Schwangerschaftsabbruch, Spontanabort und Totgeburt zu differenzieren. Einen erheblichen Anteil scheinen vorzeitige Schwangerschaftsabbrüche auszumachen, was auch von He et al. (107) gezeigt werden konnte. In ihrer Untersuchung von 482 Fällen eines NIHF wurde bei 459/482 (95,2%) Fällen ein vorzeitiger Schwangerschaftsabbruch durchgeführt.

In der schon erwähnten Studie von Ota et al. von 2016 wurde ebenfalls gezeigt, dass eine frühe Diagnosestellung in der Schwangerschaft (< 22 SSW) häufig mit chromosomalen Anomalien und einer schlechten Prognose assoziiert ist (29).

Bei Hartge et al. wurden über die Hälfte der Aneuploidien (44/85 (51,8%)) während des Ersttrimester-Screenings (11+0 bis 13+6 SSW) diagnostiziert. Die perinatale Mortalität lag für die chromosomalen Anomalien bei über 90% (79/85 Fällen), wobei in 65/85 (76,5%) die Schwangerschaft vorzeitig beendet wurde (96). In der erst kürzlich veröffentlichten Studie von Sileo et al. stellten sich chromosomale Anomalien als häufigste Ursache aller im ersten Trimester (laut Autoren bis 13+6 SSW) diagnostizierten Fälle eines NIHF (44/63 (69,8%)) heraus. Die perinatale Mortalität war, auch nach Ausschluss aller Schwangerschaftsabbrüche, in dieser Gruppe mit 80% am höchsten (31).

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Daten unserer retrospektiven Analyse zur Erfassung aller Fälle eines NIHF, eines fetalen Aszites und aller Fälle eines transienten fetalen Aszites sowie eines transienten Hydrops fetalis stammen aus dem Schwerpunktbereich Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit und dem Pathologischen Institut der Universitätsmedizin Mainz.

Die Daten umfassen den Zeitraum Januar 2007 bis Januar 2019 in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der JGU Mainz. Weiterhin wurde das Fehlbildungsregister der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, welches in einer Excel-Tabelle geführt wird, von Januar 2007 bis Januar 2019 durchsucht. Eine zusätzliche Suche im Zeitraum von Januar 2007 bis Januar 2019 nach Fällen eines Hydrops fetalis erfolgte in der Datenbank des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. Voraussetzung für die Aufnahme in die Analyse war, dass die gefundenen Fälle in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz behandelt worden waren.

Zur Identifizierung der Fälle erfolgte unter Benutzung des elektronischen Krankenhausinformationssystems (SAP-System) des Fehlbildungsregisters der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit sowie der Datenbank des Instituts für Pathologie die Suche nach einem Hydrops fetalis unter den Diagnosen. Folgende Schlagwörter wurden für die Suche benutzt: Hydrops fetalis, Hydrops, nicht immunologischer Hydrops fetalis, Aszites, immunologischer Hydrops, transienter Hydrops, Pleuraerguss, transienter Pleuraerguss, transienter Aszites, Hydrothorax, Perikarderguss, Hautödem, generalisiertes Ödem, Polyhydramnion (wurde nur beim Fehlbildungsregister der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit angewendet).

Einschlusskriterien: Alle Fälle mit einem Hydrops fetalis oder fetalem Aszites, die in der Pränatalmedizin oder Neonatologie der Universitätsklinik Mainz behandelt wurden, wurden in die retrospektive Erfassung eingeschlossen. Ebenfalls mit aufgenommen wurden Schwangerschaftsabbrüche, Aborte oder intrauteriner Fruchttod. Die Blutgruppe der Mutter musste vorliegen. Ein nicht immunologischer Hydrops fetalis ist in dieser Studie definiert als: Eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in mindestens zwei fetalen Körperhöhlen oder im interstitiellen Gewebe ohne Nachweis von gegen fetale Erythrozyten gerichtete maternale Antikörper.

Die Flüssigkeitsansammlungen können als Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss, generalisiertes Hautödem oder in Form eines Hydrops placentae und Polyhydramnion auftreten.

Ausschlusskriterien:

Fälle, die lediglich ein Symptom der Hydrops-Definition, z.B. Pleuraergüsse bei Tachykardie, zeigten, wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Fälle mit fehlender Dokumentation der Blutgruppe der Mutter und nicht vorliegenden Daten aus dem Mutterpass und Fälle von Hydrops fetalis, die ausschließlich in der Pathologie untersucht wurden, nicht berücksichtigt.

Für die Erhebung der Daten wurde die Kurvendokumentation (inkl. Laborparameter und Anordnungsbögen) der Patienten sowie Angaben aus dem Mutterpass ausgewertet. Weiterhin wurden pränatale sonographische Befunde, humangenetische Befunde, Stoffwechsellaborbefunde, mikrobiologische und virologische Befunde sowie pathologische Befunde von Kind und Plazenta ermittelt.

Die erhobenen Daten wurden in einen Fragebogen eingetragen. Mit Hilfe einer Excel-Tabelle erfolgte die Auflistung der Ergebnisse.

3.2 Fragebogen

Der Fragebogen besteht aus 10 Teilen. Im ersten Teil werden folgende Angaben zur Mutter sowie die Initialen der Mutter erfasst: das Geburtsdatum der Mutter, die Blutgruppe, das Ergebnis des Antikörpersuchtests und ob es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft handelt. Im Falle einer Mehrlingsschwangerschaft wurde zusätzlich gefragt, ob sie monochorial war.

1. Angaben zur Mutter

- a) Initialen Name
- b) Geburtsdatum Mutter
- c) Blutgruppe
- d) Rhesusfaktor
- e) Antikörpersuchtest
- f) Mehrlingsschwangerschaft – Chorionizität

Der zweite Teil erfasst die Familienanamnese. Er ermittelt die ethnische Herkunft und erfragt, ob eine Konsanguinität vorliegt. Abschließend werden Fragen zu vorangegangenen Schwangerschaften gestellt.

2. Familienanamnese

- a) Ethnische Herkunft von Mutter und Vater (europäisch, asiatisch, afrikanisch, sonstiges)
- b) Eltern konsanguin?
- c) Gibt es vorangegangene Aborte? Wenn ja, wie viele?
- d) Ist bereits früher ein NIHF in der Familie aufgetreten? Falls ja, wie viele?

Der dritte Teil umfasst Fragen zur pränatalen Ultraschalluntersuchung: Zeitpunkt der Erstdiagnose, Daten zu Befunden der Ultraschalluntersuchung sowie Informationen zu einer möglichen Verdachtsdiagnose. Zusätzlich wurde ermittelt, ob es sich um einen transienten Hydrops fetalis handelt, wann dieser auftrat und wann er regredient war.

3. Pränatale Ultraschalluntersuchung

- a) Nackentransparenz in der untersuchten Schwangerschaftswoche
- b) Aszites
- c) Pleuraerguss
- d) Perikarderguss
- e) Hautödem
- f) Zystisches Hygrom
- g) Nasenbein angelegt?
- h) Fruchtwasserindex > 20
- i) Plazentomegalie
- j) Sonstige Auffälligkeiten (z.B. Arthrogryposis, laterale Halszyste)
- k) Verdachtsdiagnose (z.B. Vitium, Raumforderung etc.)
- l) Ultraschall erstmals auffällig bei welcher SSW
- m) Transienter Hydrops fetalis, wenn ja, Zeitpunkt der Erstdiagnose und Zeitpunkt der Regredienz

Im vierten Teil werden weitere detaillierte Schwangerschaftsdaten zu möglichen Erkrankungen, Medikamenten und familiären Grunderkrankungen sowie weiteren pränatalen Befunden erfragt.

4. Schwangerschaftsdaten

- a) Art der Konzeption (spontan, IVF, ICSI, andere)
- b) Maternale Erkrankungen in der Schwangerschaft
- c) Familiäre Grunderkrankungen
- d) Maternale Medikamente
- e) War eine der folgenden Untersuchungen in der Schwangerschaft pathologisch? – Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Cordozentese, Kleihauer-Betke-Test, Nicht-invasive molekulare Pränataldiagnostik
- f) Karyotyp
- g) Genetischer Befund

Der fünfte Teil dokumentiert mögliche mütterliche Infektionen.

5. Infektion der Mutter während der Schwangerschaft

- a) Toxoplasmose
- b) Röteln
- c) Zytomegalie
- d) Hepatitis B
- e) Listerien
- f) Lues
- g) Parvovirus B19
- h) Herpes simplex Virus
- i) Coxsackie Virus
- j) Sonstige Infektionen

Der sechste Teil erfasst Geburtsdaten des Kindes wie Apgar-Score, Nabelarterien-pH (NapH), Geschlecht und die Frage, ob das Kind lebend geboren ist oder ob es sich um einen Abort, einen Schwangerschaftsabbruch oder eine Totgeburt handelt.

6. Angaben zum Kind

- a) Schwangerschaftswoche bei Entbindung
- b) Geschlecht
- c) Apgar-Score, Nabelarterien pH, Hämoglobingehalt (Hb in g/dl)
- d) Blutgruppe
- e) Rhesusfaktor
- f) Coombstest
- g) Lebendgeborenes

- h) Totgeburt
- i) Abort
- j) Abbruch
- k) Zeichen des Hydrops (Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss, Hautödem, Sonstiges)
- l) Dismorphiezeichen (z.B. Gaumenspalte)
- m) Sonstige klinische funktionelle Auffälligkeiten (z.B. pulmonale, kardial etc.)

Der siebte Teil gibt Informationen zur Untersuchung auf Stoffwechselerkrankungen mit der Frage, welche Diagnostik diesbezüglich durchgeführt wurde.

7. Untersuchung des Stoffwechsels

- a) Untersuchung durchgeführt?
- b) Hautbiopsie
- c) Neugeborenenstoffwechselscreening
- d) Enzymatik und biochemische Tests untersucht in Serum, Leukozyten, Urin, Fibroblasten, Fruchtwasser, Amnionzellen, Chorionzotten
- e) Wurde eine der folgenden lysosomalen Stoffwechselerkrankungen prä- oder postnatal diagnostiziert?

MPS VII (Morbus Sly) (β -Glucuronidase)

MPS IV (Morbus Morquio) (β -Galaktosidase)

Morbus Gaucher (β -Glucosidase + Chitotriosidase)

Morbus Niemann Pick A (Sphingomyelinase)

Morbus Niemann Pick C (Genetik, Filipintest)

GM1 Gangliosidose (β -Galactosidase + Oligosaccharide i.U)

Mucopolipidose Typ II (I cell disease) (I-cell screen)

Sialidose (α -Neuraminidase+ Oligosaccharide)

Galactosialidose (β -Galaktosidase und α -Neuraminidase + Oligosacchide im Urin)

Sialinsäurespeichererkrankung (ISSD, freie Neuraminsäure in Fibroblasten + Genetik)

Morbus Wolman (saure Lipase)

Morbus Farber (Ceramidase, Fibroblasten + Genetik)

Multipler Sulfatase Mangel

- f) Sonstige Stoffwechselerkrankungen
- g) Besteht eine lysosomale Stoffwechselerkrankung?
- h) Besteht eine nicht-lysosomale Stoffwechselerkrankung?

Der achte Teil umfasst weitere pathologische Untersuchungen wie fetale Radiologie, Elektronenmikroskopie und Zytogenetik. Es wurde erfragt, ob die Plazenta histologisch aufgearbeitet worden ist.

8. Pathologische Untersuchungen

- a) Untersuchung der Plazenta
- b) Fetale Obduktion
- c) Elektronenmikroskopie Plazenta/Fetus
- d) Fetale Radiologie
- e) Hydrops-relevante Auffälligkeiten
- f) Hinweise für Speichererkrankung
- g) Lag eine Plazentomegalie/ ein Hydrops placentae vor?

Der neunte Teil erfragt in Analogie zum fünften Teil das Vorliegen einer Infektion beim Kind.

9. Infektion beim Kind

- a) Toxoplasmose
- b) Röteln
- c) Zytomegalie
- d) Hepatitis B
- e) Listerien
- f) Lues
- g) Parvovirus B19
- h) Herpes simplex Virus
- i) Coxsackie Virus
- j) Sonstige Infektionen

Im zehnten Teil wurde die endgültige Diagnose erfasst und eine kurze Umschreibung des Krankheitsbildes erfragt.

10. Endgültige Diagnose

- a) Immunologischer Hydrops fetalis
- b) Nicht-immunologischer Hydrops fetalis
- c) Aszites
- d) Transienter Hydrops fetalis
- e) Einteilung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe dieses standardisierten Erfassungsbogens einheitlich und systematisch. Anhand der endgültigen Diagnosen wurden - in Anlehnung an die Einteilung von Bellini und Co-Autoren in ihrer Übersichtsarbeit von 2009 - die Fälle in 13 mögliche Kategorien eingeteilt. Einzig die Kategorie „Verschiedene Ursachen“, also Diagnosen, die keiner Gruppe klar zuzuordnen sind, wurde in unserer Studie nicht verwendet. In dieser Einteilung wird die Ätiologie des NIHF zugrunde gelegt und beinhaltet folgende Kategorien:

1. Kardiovaskulär
2. Hämatologisch
3. Chromosomal
4. Syndromal
5. Lymphatische Dysplasie
6. Stoffwechselerkrankung
7. Infektion
8. Thorakale Raumforderung, Fehlbildung
9. Extrathorakale Raumforderung, Fehlbildung
10. Urogenitaltrakt, Erkrankungen oder Fehlbildungen
11. Mütterlich/plazentar
12. Magen-Darm-Trakt, Erkrankungen oder Fehlbildungen
13. Unklar (idiopathisch)

Im Anhang ist der Fragebogen abgebildet.

3.3 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse in das Statistikprogramm SPSS Version 23 übertragen. Kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Der Anteil der Schwangerschaften mit einem bestimmten Ergebnis (Abort, vorzeitiger Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt, lebend geboren) bezogen auf die Zeit (Gesta-

tionsalter) wurde durch kumulative Inzidenzen beschrieben (108). Kumulative Inzidenzen wurden auch verwendet, um das Gestationsalter zu beschreiben, in dem NIHF zum ersten Mal diagnostiziert wurde. Alle Analysen wurden in SPSS-Version 23 (IBM SPSS Statistics, Version 23.0 Armonk, NY, USA) durchgeführt.

3.4 Next-Generation- Sequencing und virtuelles Hydrops-Panel

Basierend auf den Ergebnissen der Datenerhebung wurden in 4 der 29 neueren Fälle von 2016 bis 2019 genomische DNAs extrahiert und durch das virtuelle Hydrops-Panel mit Exom-Sequenzierung sequenziert.

In einem ersten Schritt wird zunächst das ganze Exom sequenziert. In einem zweiten Schritt werden die Gene in den Exons analysiert, die auf dem virtuellen Hydrops-Panel abgebildet sind. Sollten sich hierbei keine pathologischen Varianten in den vorselektierten Genen zeigen, dann kann unmittelbar danach mit der Analyse der restlichen Gene des schon sequenzierten Exoms begonnen werden. Bei den Untersuchungen wird der Trio-Ansatz verfolgt und die elterliche DNA parallel sequenziert.

Das virtuelle Hydrops-Panel wurde seit seiner Etablierung 2016 stetig auf der Grundlage aktueller publizierter Daten zu monogenetischen Ursachen eines NIHF überarbeitet und erweitert. Zum Ende des Erfassungszeitraums dieser Studie bestand das virtuelle Hydrops-Panel aus 119 Genen, die mit angeborenen Stoffwechselstörungen, hämatologischen Erkrankungen, RASopathien, Mitochondriopathien, Muskelerkrankungen, Skelettdysplasien, Nierenerkrankungen, Lymphdysplasien und kardiovaskulären Fehlbildungen in Verbindung mit einem Hydrops fetalis vergesellschaftet sind. Aktuell (April 2023) besteht das virtuelle Hydrops Panel aus 192 Genen. Die Aktualisierung und Weiterentwicklung des Panels wird durch das Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt (109).

Die gezielte Anreicherung aller kodierenden Exons einschließlich flankierender Intronsequenzen von Genen wurde mit Hilfe des SureSelect QXT Exome V7 Anreicherungssystems (Agilent, Santa Clara, USA) bis zu Position +/- 20 durchgeführt. Die 2x125 bp (paired-end) NGS wurde auf dem NextSeq 500 System (Illumina, San Diego, USA) unter Verwendung der NextSeq 500/550 High-Output v2-Kits (300 Zyklen) Reagenzien (Illumina, San Diego, USA) vorgenommen. Zur Auswertung der Daten wurden die hauseigene Pipeline und das humane Referenzgenom (Genome Reference Consortium GCA_000001405.1 GCF_000001405.13; HG19) verwendet.

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller 119 Gene mit den dazugehörigen typischen Erkrankungen, die bis zum Januar 2019 verwendet wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine klinische Daten zum Studienkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Januar 2019 wurden in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit und im Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 90 Fälle mit Hydrops fetalis, Aszites, transientem Hydrops fetalis und transientem Aszites identifiziert.

Die folgende Tabelle gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten demographischen und klinischen Daten der gesamten Kohorte (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Demographische und klinische Daten aller in dieser Studie aufgenommenen Patienten

Demographische und klinische Charakteristika²	Fallzahl (n=90)
Medianes GA bei Erstdiagnose NIHF - SSW (range)μ	13,9 (8,9-35,7)
Biologische Eltern konsanguin – Fallzahl (%)	15 (17)
Hydrops fetalis in der Familie – Fallzahl (%)	8 (9)
Aborte vor dieser Schwangerschaft – Fallzahl (%)	29 (32)
Fetales Geschlecht – Fallzahl (%)	
Weiblich	43 (48)
Männlich	33 (37)
unbekannt	14 (16)
Schwangerschaftsausgang – Fallzahl (%)	
Abort	20 (22)
Interruptio	27 (30)
Totgeburt	12 (13)
Lebendgeburt	25 (28)
unbekannt	6 (7)
Medianes GA bei Geburt – SSW (range) II	34,3 (29,4-41,1)

²Prozentangaben summieren sich nicht immer auf 100% aufgrund von Rundung

μ, in 8/90 Fällen konnte das GA bei Erstdiagnose nicht ermittelt werden

II Berechnung des medianen GA bei Geburt nur bei den Lebendgeborenen

4.2 Ätiologische Klassifizierung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Eine immunologische Ursache als Grund für den Hydrops fetalis lag bei keinem der Patienten vor. Alle 90 Patienten mit nicht-immunologischem Hydrops fetalis wurden entsprechend ihrer Ätiologie in Anlehnung an die Einteilung von Bellini und Co-Autoren in ihrer Übersichtsarbeit von 2009 (1) in 13 verschiedene Kategorien (siehe Tab. 5 und Abb. 3) eingeteilt.

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Ätiologie des NIHF

Diagnostische Kategorien	Anzahl (n=90)	(%)
1. chromosomal	35	(39%)
2. idiopathisch	15	(17%)
3. syndromal	11	(12%)
4. kardiovaskulär	9	(10%)
5. angeborene Stoffwechselerkrankung	6	(7%)
6. lymphatische Dysplasie	3	(3%)
7. Fehlbildungen des Thorax	3	(3%)
8. Infektion	3	(3%)
9. gastrointestinal	3	(3%)
10. hämatologisch	2	(2%)
11. extra-thorakale Tumore	0	
12. Fehlbildungen der Harnwege	0	
13. fetofetales Transfusionssyndrom	0	

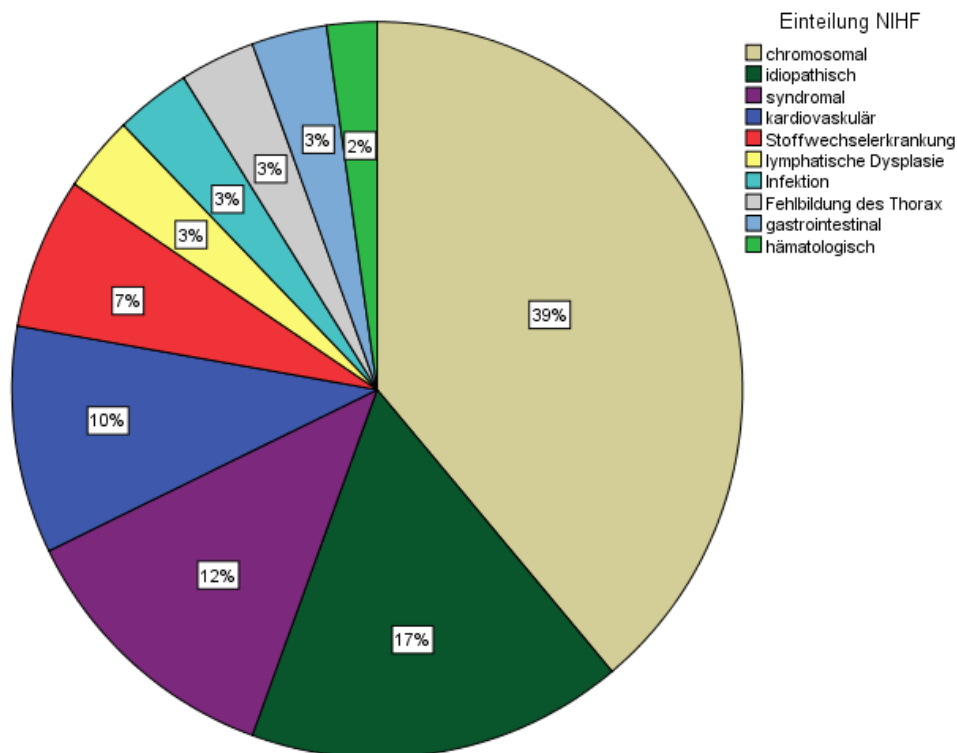


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der diagnostischen Kategorien

Nicht abgebildet: Fehlbildungen der Harnwege (0 Fälle), extra-thorakale Tumore (0 Fälle), fetofetales Transfusionssyndrom (0 Fälle) In der folgenden Tabelle findet sich eine Auflistung der verschiedenen Kategorien mit den einzelnen spezifischen Krankheitsbildern und deren Outcome.

Tabelle 6: Auflistung der unterschiedlichen Kategorien mit den entsprechenden Krankheitsbildern und Outcomes. Nicht aufgeführt sind die Kategorien Fehlbildungen der Harnwege, extra-thorakale Tumore und fetofetales Transfusionssyndrom, da keine Fälle vorlagen. Die Kategorien chromosomal und idiopathisch sind nicht abgebildet, da sie separat behandelt werden.

Kategorie	Fallzahl	Erkrankung	Fallzahl	Outcome	Fallzahl		
syndromal	11	Heterotaxie-Syndrom	2	Interruptio	1		
				Lebendgeburt	1		
		DiGeorge-Syndrom	1	Lebendgeburt	1		
		Noonan-Syndrom	4	Lebendgeburt	1		
				Interruptio	1		
				Abort	1		
				Totgeburt	1		
		Ellis Van Creveld-Syndrom	1	Unbekannt	1		
		Fryns-Syndrom	1	Totgeburt	1		
		Letales multiples Pterygium Syndrom	2	Totgeburt	2		
kardiovas-kulär	9	Pulmonalstenose	1	Lebendgeburt	1		
		Hypoplastischer Aortenbogen	1	Unbekannt	1		
				Kardiomyopathie	2	Lebendgeburt	2
		Atrium commune, Mesocardia	1	Interruptio	1		
		Aortenatresie	1	Totgeburt	1		
		Truncus arteriosus communis	1	Lebendgeburt	1		
		Supraventrikuläre Tachykardie	2	Unbekannt	1		
				Lebendgeburt	1		
Stoffwechselerkrankung	6	Mukolipidose Typ II	2	Totgeburt	1		
				Abort	1		
		Mukopolysaccharidose Typ VII	3	Totgeburt	3		
		Mitochondriopathie	1	Lebendgeburt	1		
Lymphatische Dysplasie	3	Kongenitale lymphatische Dysplasie	3	Totgeburt	1		
				Lebendgeburt	2		
Fehlbildungen des Thorax	3	Kongenitale zystische adenomatoide Malformation	2	Interruptio	1		
				Unbekannt	1		
		Chylothorax	1	Lebendgeburt	1		
Infektion	3	Chorioamnionitis	1	Abort	1		
		Parvo B19	1	Abort	1		
		CMV	1	Lebendgeburt	1		
gastrointestinal	3	Dünndarmduplikatur und Lymphangiom	1	Lebendgeburt	1		
		Intrauterine Dünndarmperforation	2	Lebendgeburt	2		
hämatologisch	2	Fetomaternale Transfusion	1	Lebendgeburt	1		
		Knochenmarksdepression	1	Lebendgeburt	1		

4.3 Chromosomale Anomalien als Ursache des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

Im gesamten Studienkollektiv wurde eine Karyotypisierung in 69/90 (77%) Fällen durchgeführt. Von den 69 Patienten wurde in 34/69 (49%) Fällen eine chromosomale Störung diagnostiziert. Chromosomale Anomalien traten mit 35/90 (39%) in der gesamten Kohorte am häufigsten auf. Es wurden ausschließlich numerische Chromosomenaberrationen identifiziert. 34 Fälle wurden durch Aneuploidie und ein Fall durch eine Triploidie verursacht. Bei 16/35 (46%) lag eine Trisomie 21 vor. Eine Trisomie 18 trat in 7/35 (20%) Fällen auf. Das Turner-Syndrom (Monosomie X) wurde ebenfalls in 7/35 (20%) diagnostiziert. Eine Trisomie 13 war in 3/35 (9%) die zugrundeliegende chromosomale Anomalie. In 1/35 (3%) lag eine Trisomie 21+18 und in einem 1/35 (3%) Fall eine Triploidie 69 XXX vor (siehe Abb. 4). Die Feststellung einer Chromosomenaberration erfolgte in 20 Fällen durch eine Chorionzottenbiopsie, in 7 Fällen durch eine Amniozentese und in einem Fall durch eine Chordozentese. In 4 Fällen führte eine zytogenetische Untersuchung des Abortmaterials zur Diagnose. In 2 Fällen fand eine zytogenetische Untersuchung postnatal statt. In einem Fall erfolgte keine zytogenetische Untersuchung, jedoch wurden in den pathologischen und histopathologischen Untersuchungen des verstorbenen Fetus und der Plazenta Veränderungen gesehen, welche vereinbar mit der Verdachtsdiagnose einer Trisomie 18 waren.

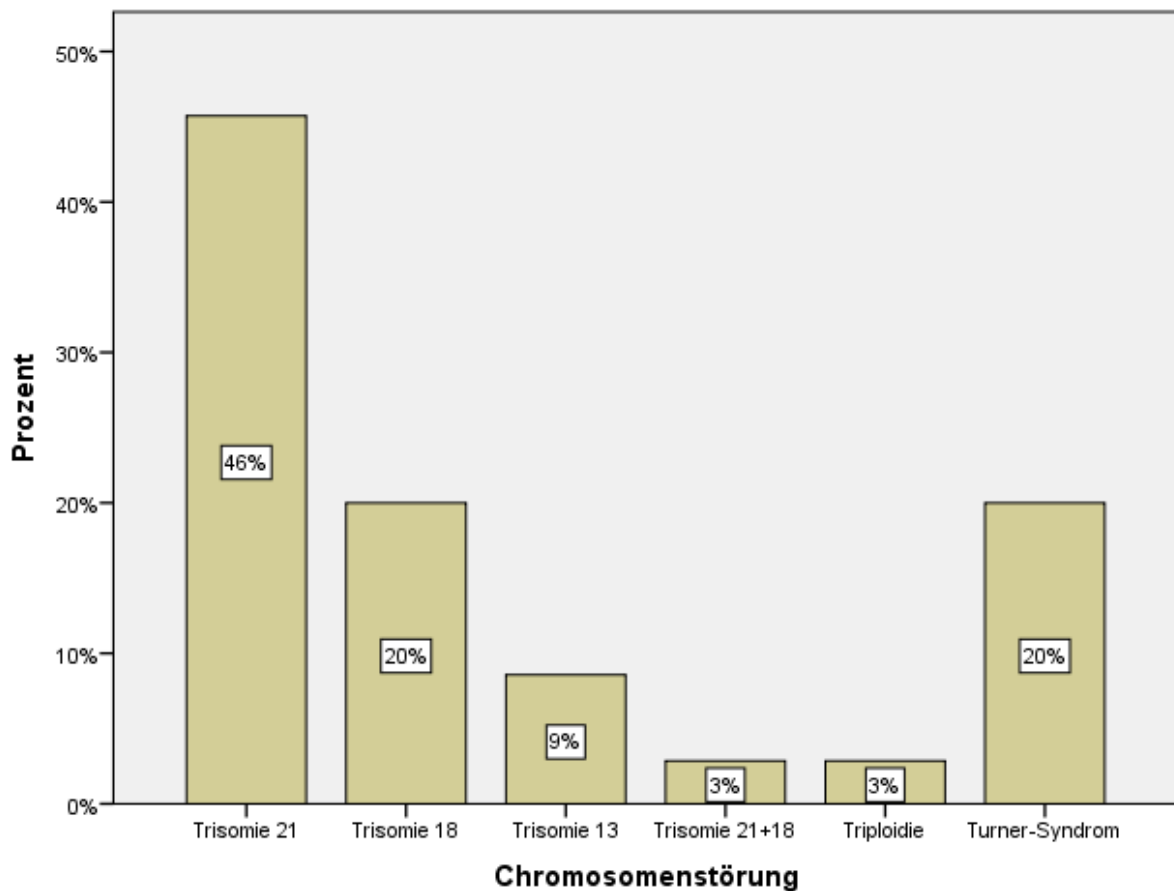


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen chromosomalen Störungen

4.3.1 Chromosomale Anomalien - Gestationsalter bei Erstdiagnose und Outcome

Das Gestationsalter bei Erstdiagnose eines NIHF konnte bei 3/35 (9%) Fällen in der Gruppe der chromosomalen Störungen aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Das mediane Gestationsalter bei Erstdiagnose eines NIHF betrug bei den restlichen 32/35 (91%) Fällen 12 SSW (Minimum 9 SSW, Maximum 32 SSW). Bei 30/32 (94%) Fällen innerhalb der Gruppe der chromosomalen Störungen erfolgte die Erstdiagnose des NIHF bei einem Gestationsalter von weniger als 18 SSW. Bei 12/30 (40%) Fällen wurde eine Trisomie 21, bei 7/30 (23%) Fällen jeweils eine Trisomie 18 und ein Turner-Syndrom, bei 2/30 (7%) Fällen eine Trisomie 13 und einmal eine Trisomie 21+18 sowie eine Triploidie diagnostiziert. Bei 2/32 (6%) ergab sich die Diagnose eines NIHF nach 18 SSW. In beiden Fällen wurde eine Trisomie 21 festgestellt.

Das Outcome konnte bei 34/35 (97%) Fällen innerhalb der Gruppe der chromosomalen Störungen ermittelt werden. In einem Fall ist der Ausgang der Schwangerschaft unklar. 2/35 (6%) Kindern wurden lebend geboren. In beiden Fällen wurde die Diagnose einer Trisomie 21 mit-

tels zytogenetischer Untersuchungen postnatal gestellt. In 1/35 (3%) Fällen kam es zur Totgeburt. In 10/35 (29%) Fällen kam es zum Abort. In 21/35 (60%) Fällen wurde die Schwangerschaft vorzeitig mittels Interruption beendet (siehe Abb. 5). Bei den Schwangerschaftsabbrüchen lagen folgende Diagnosen vor: in 7/21 (33%) Fällen bestanden eine Trisomie 21, in 7/21 (33%) Fällen eine Trisomie 18, in 3/21 (14%) Fällen eine Trisomie 13, in 3/21 (14%) Fällen ein Turner Syndrom und bei 1/21 (5%) Fällen eine Trisomie 21+18.

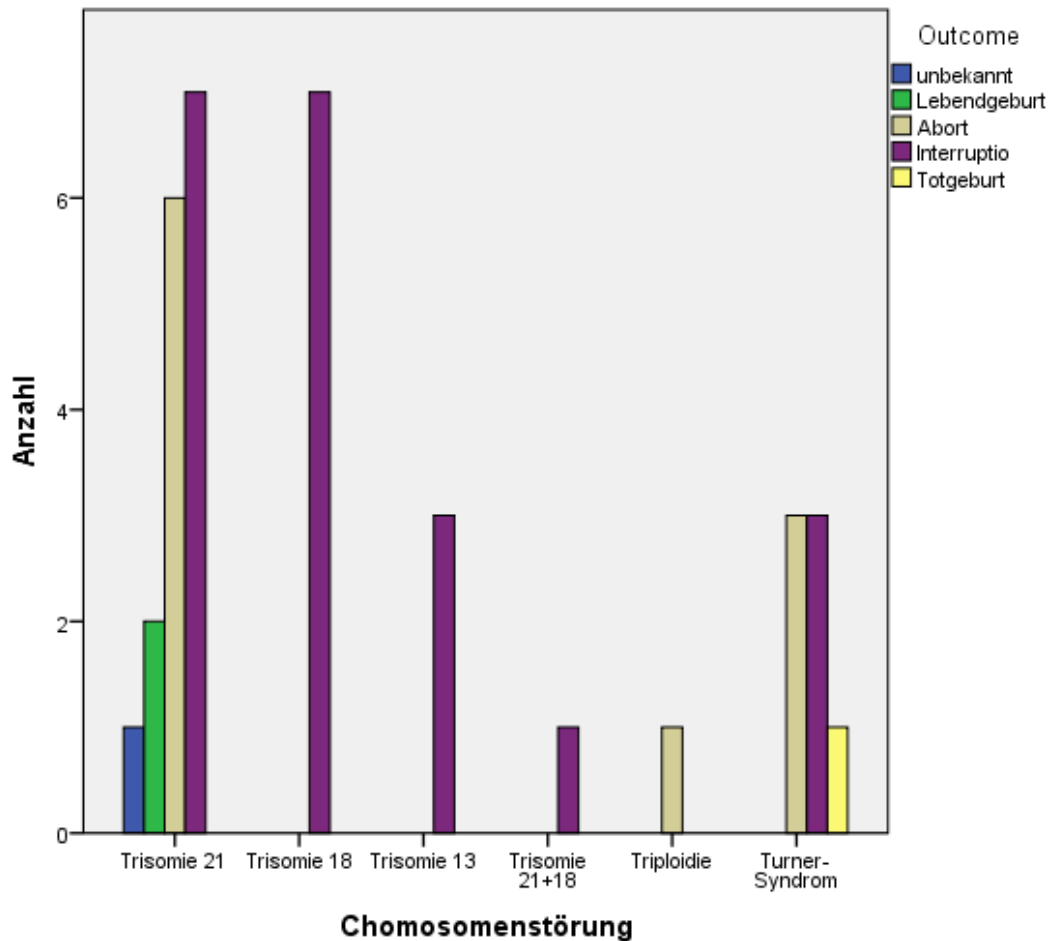


Abbildung 5: Outcome der unterschiedlichen chromosomalen Störungen

4.4 Idiopathische Ursachen – Gestationsalter bei Erstdiagnose und Diagnostik

In der Gruppe mit den meisten Fällen abgesehen von chromosomalen Ursachen konnte im Rahmen der primären Diagnostik und der späteren retrospektiven Datenerhebung bei insgesamt 15/90 (17%) Fällen keine Ursache für den NIHF ermittelt werden. Bei 10/14 (71%) Fällen fiel der Hydrops fetalis erstmalig bei einem Gestationsalter von weniger als 18 SSW auf. In einem Fall konnte das Gestationsalter bei Erstdiagnose retrospektiv nicht ermittelt werden. Das mediane Gestationsalter, in dem der Hydrops fetalis erstmalig auffiel, betrug in dieser Gruppe 15 SSW.

Zunächst wurde bei allen 15 Fällen ein pränataler Ultraschall mit zusätzlicher Echokardiographie durchgeführt. Weiterhin wurde eine Karyotypisierung in 10/15 (67%) Fällen initiiert. Eine zusätzliche weiterführende Stoffwechseldiagnostik wurde in 4/15 (27%) Fällen vorgenommen. In 4/15 (27%) Fällen wurde eine Obduktion veranlasst. Neben fehlender oder inkompletter Diagnostik zeigte die retrospektive Datenanalyse, dass weitere Gründe für eine fehlende Diagnose ein unvollständiger oder fehlender Verlauf sowie für eine postnatale Ursachenforschung unbrauchbares Abortmaterial waren.

Von 2007 bis 2015 wurden 14 Fälle eines NIHF mit idiopathischer Ursache dokumentiert. Seit der Einführung der speziellen genetischen Diagnostik mittels des in unserem Zentrum etablierten virtuellen Hydrops-Panels im Jahr 2016 und der zusätzlich verbesserten Diagnostik gab es bis zum September 2020 nur einen Fall, in dem keine Ursache für den Hydrops fetalis gefunden werden konnte. Bedauerlicherweise wurde in diesem Fall keine genetische Untersuchung mit dem virtuellem Hydrops-Panel durchgeführt.

4.4.1 Outcome bei den idiopathischen Ursachen

Bei 6/15 (40%) Fällen in der Gruppe der idiopathischen Ursachen kam es zum Abort. 4/15 (27%) Kinder wurden lebend geboren. In 2/15 (13%) Fällen wurde die Schwangerschaft vorzeitig mittels Interruptio beendet. In 1/15 (7%) Fällen kam es zu einer Totgeburt. In 2/15 (13%) Fällen blieb der Ausgang der Schwangerschaft ungeklärt (siehe Abb. 6).

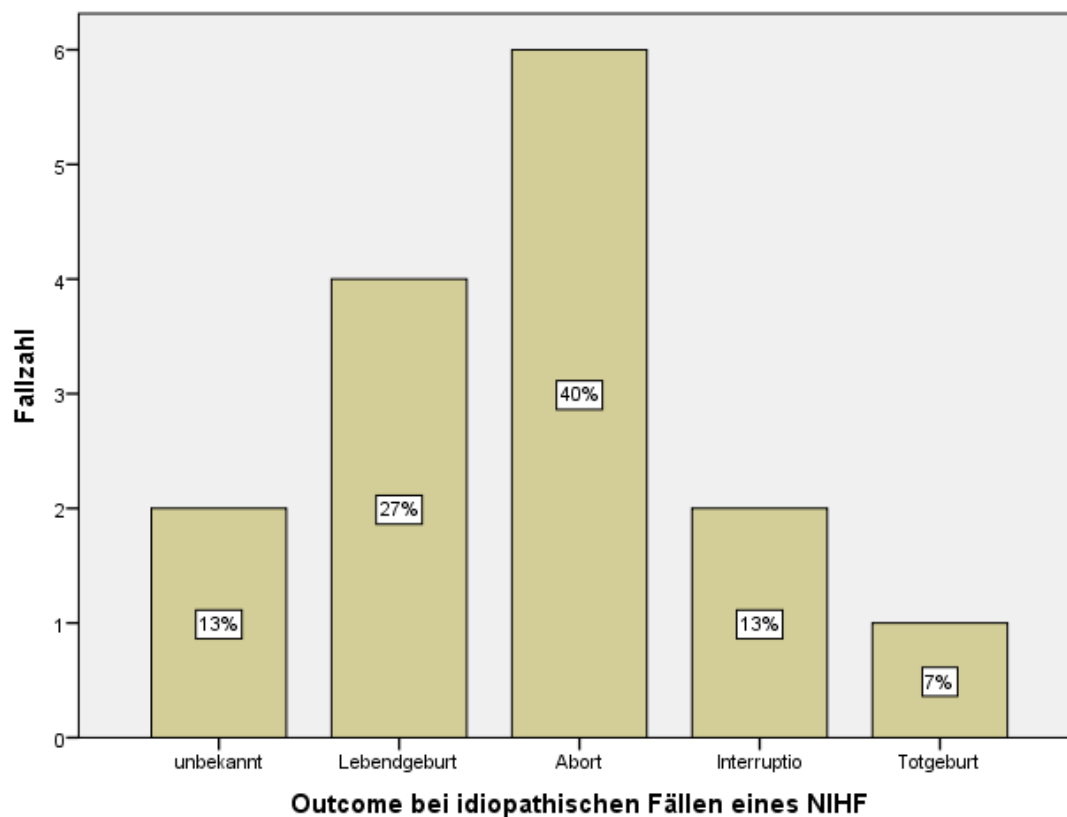


Abbildung 6: Outcome bei idiopathischen Fällen eines NIHF

4.5 Gestationsalter bei der Erstdiagnose im gesamten Studienkollektiv

In 8/90 Fällen konnte das Gestationsalter bei Erstdiagnose des NIHF nicht nachträglich festgestellt werden. Bei den verbleibenden 82 Fällen betrug das mediane Gestationsalter bei der Erstdiagnose eines NIHF 13,9 SSW (Minimum 8,9 SSW und Maximum 35,7 SSW).

In 51/82 (62%) Fällen wurde die Erstdiagnose eines NIHF bei einem Gestationsalter von weniger als 18 SSW gestellt. Alle Diagnosen eines NIHF traten bis zur SSW 35 auf. Dieser Zusammenhang ist in Form der errechneten kumulativen Inzidenz (kumulative Eins minus Überlebensfunktion) graphisch in Abbildung 7 dargestellt. Auf der Y-Achse ist die Wahrscheinlichkeit angegeben (z.B. 0,6=60%), mit der die Diagnose eines NIHF bis zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft (X-Achse entspricht GA in SSW) gestellt wird.

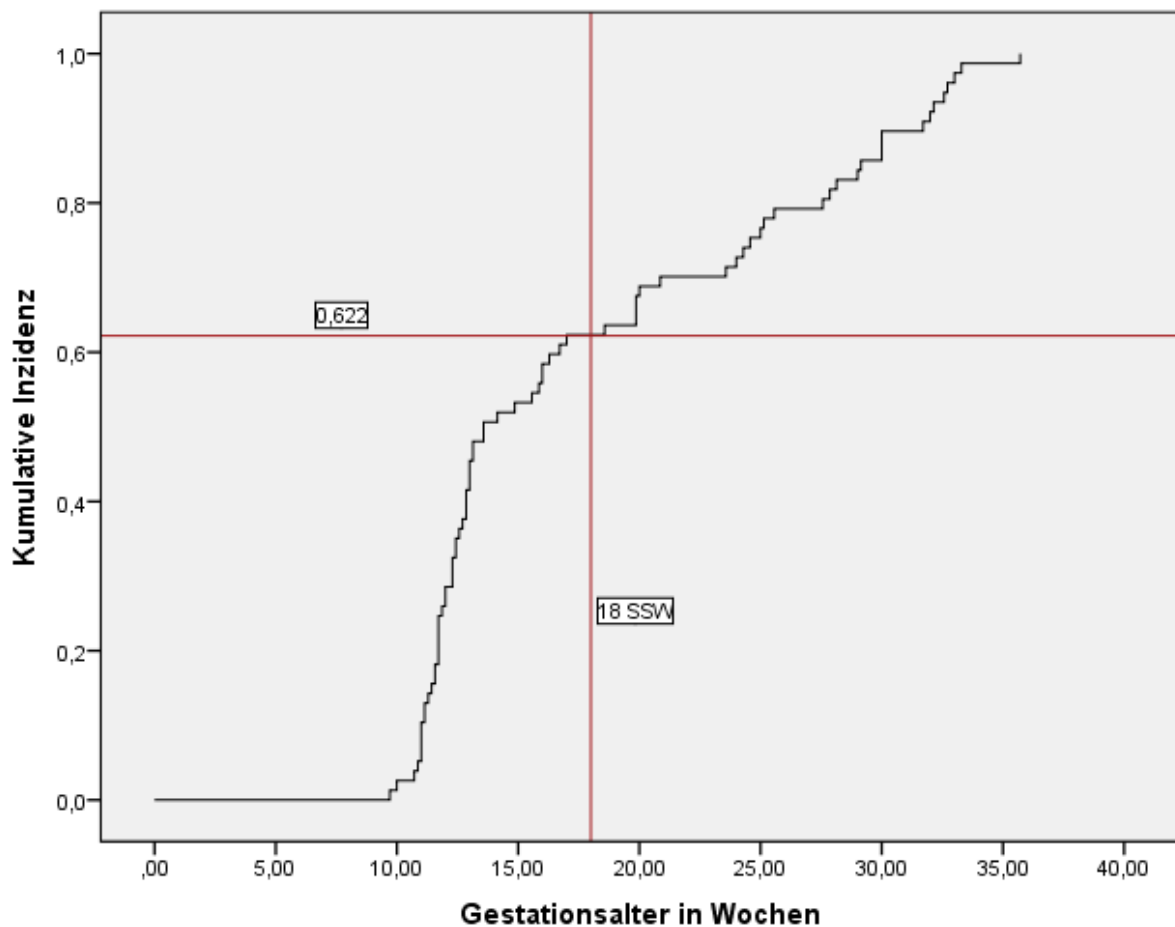


Abbildung 7: Erstdiagnose NIHF: kumulative Inzidenz (y-Achse) und Gestationsalter in Wochen (x-Achse)

Am häufigsten wurde die Diagnose eines NIHF vor 18 SSW bei Patienten mit einer chromosomalen Anomalie 30/32 (94%) gestellt. Mit 10/14 (71%) Fällen innerhalb der Gruppe der idiopathischen Ursachen war die Anzahl an Fällen, die vor 18 SSW diagnostiziert wurden, ebenfalls hoch. Auch in der Gruppe der syndromalen Ursachen wurde in der Mehrzahl der Fälle 5/9 (56%) die Diagnose NIHF vor 18 SSW gestellt. Im Vergleich wurde ein NIHF in der Gruppe der kardiovaskulären Ursachen (7/9 Fälle) sowie bei Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (4/5) häufiger bei einem Gestationsalter von über 18 SSW diagnostiziert (siehe Tabelle 7 und Abbildung 8).

Tabelle 7: Häufigkeit und Verteilung der Fälle mit einem GA < 18 SSW und > 18 SSW bei Erstdiagnose eines NIHF. In 8 Fällen war retrospektiv das GA bei ED eines NIHF nicht feststellbar

	NIHF erstmalig aufgefallen		Gesamt
	<18 SSW	> 18 SSW	
Einteilung NIHF kardiovaskulär	2	7	9
hämatologisch	0	2	2
chromosomal	30	2	32
syndromal	5	4	9
lymphatische Dysplasie	0	3	3
Stoffwechselerkrankung	1	4	5
Infektion	1	2	3
Fehlbildung des Thorax	2	1	3
gastrointestinal	0	2	2
idiopathisch	10	4	14
Gesamt	51	31	82

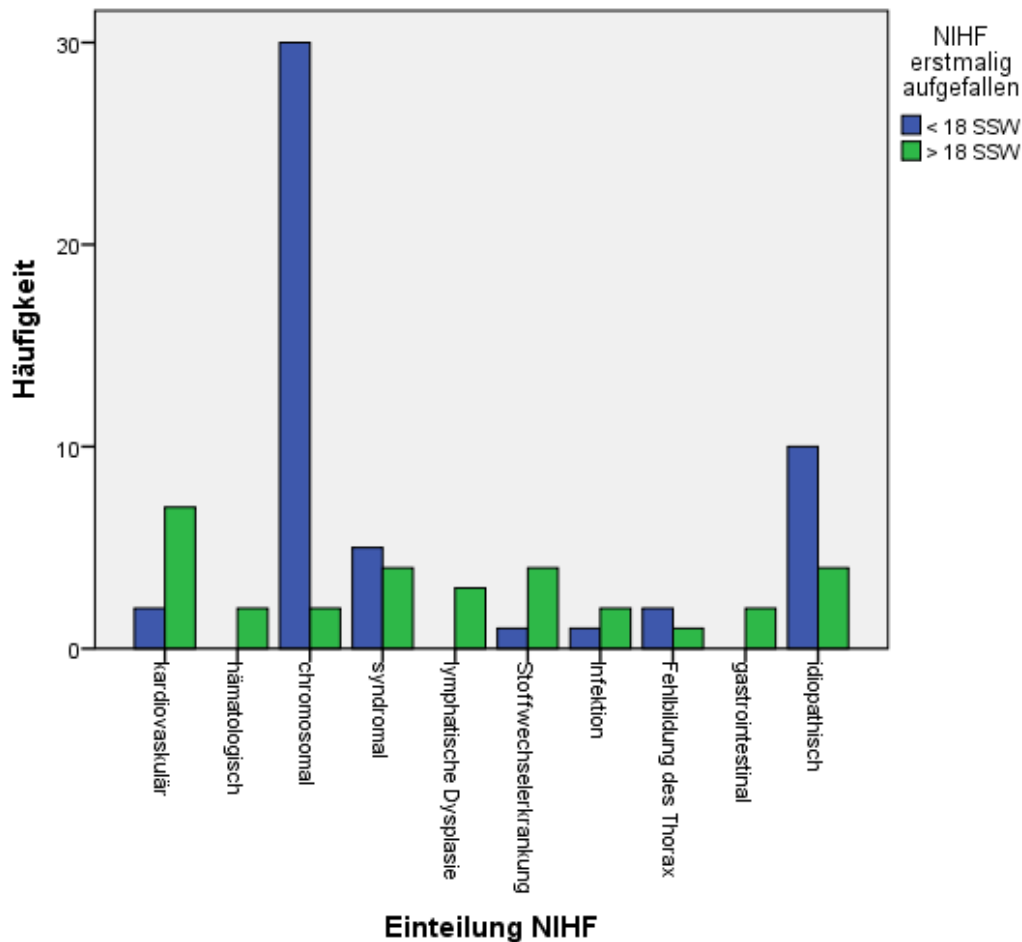


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit und Verteilung der Fälle mit einem GA < 18 SSW und > 18 SSW bei Erstdiagnose NIHF

4.6 Outcome im gesamten Studienkollektiv

Von den 90 untersuchten Fällen mit Hydrops fetalis, Aszites, transientem Hydrops fetalis und transientem Aszites konnte in 6/90 (7%) Fällen der Ausgang der Schwangerschaft retrospektiv nicht ermittelt werden. 25/90 (28%) Kinder wurden lebend geborenen. Das mediane Gestationsalter, bei dem diese Kinder geboren wurden, lag bei 34 SSW (Minimum 29 SSW, Maximum 41 SSW). Bei 20/90 (22%) Feten mit NIHF kam es zu einem Abort zwischen 11 SSW und 24 SSW. Das mediane Gestationsalter, bei dem es zum Abort kam, lag bei 15 SSW. In 27/90 (30%) Fällen wurde die Schwangerschaft vorzeitig mittels Interruptio beendet. Hier lag das mediane Gestationsalter bei 15 SSW (Minimum 13 SSW, Maximum 21 SSW). Zur Totgeburt kam es in 12/90 (13%) Fällen mit einem medianen Gestationsalter von 26 SSW (Minimum 22 SSW, Maximum 30 SSW) (siehe Tabelle 8).

Die perinatale Mortalität in unserem Studienkollektiv lag mit 59/84 Fällen bei 70%. Fast die Hälfte dieser Fälle (27/59 (45%)) ist auf vorzeitige Schwangerschaftsabbrüche zurückzuführen. Klammert man diese bei der Berechnung der perinatalen Mortalität aus, verringert sich die

perinatale Mortalität auf 56% (32/57 Fälle). Die Gesamtmortalität liegt nach einem postnatalen Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr bei 76% (64/84 Fälle).

Tabelle 8: Outcome im gesamten Studienkollektiv

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	Lebendge- burt	25	27,8	29,8	29,8
	Abort	20	22,2	23,8	53,6
	Interruptio	27	30,0	32,1	85,7
	Totgeburt	12	13,3	14,3	100,0
	Gesamt	84	93,3	100,0	
Fehlend	System	6	6,7		
Gesamt		90	100,0		

Im gesamten Studienkollektiv lag die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Ende der Schwangerschaft vor 20 SSW kommt, bei 50% (siehe Abbildung 9). Auf der Y-Achse ist die Wahrscheinlichkeit angegeben (z.B. ,30=30%), mit der es zu einem bestimmten Endpunkt (Outcome, z.B. Abort) zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Schwangerschaft (X-Achse entspricht GA in SSW) kam.

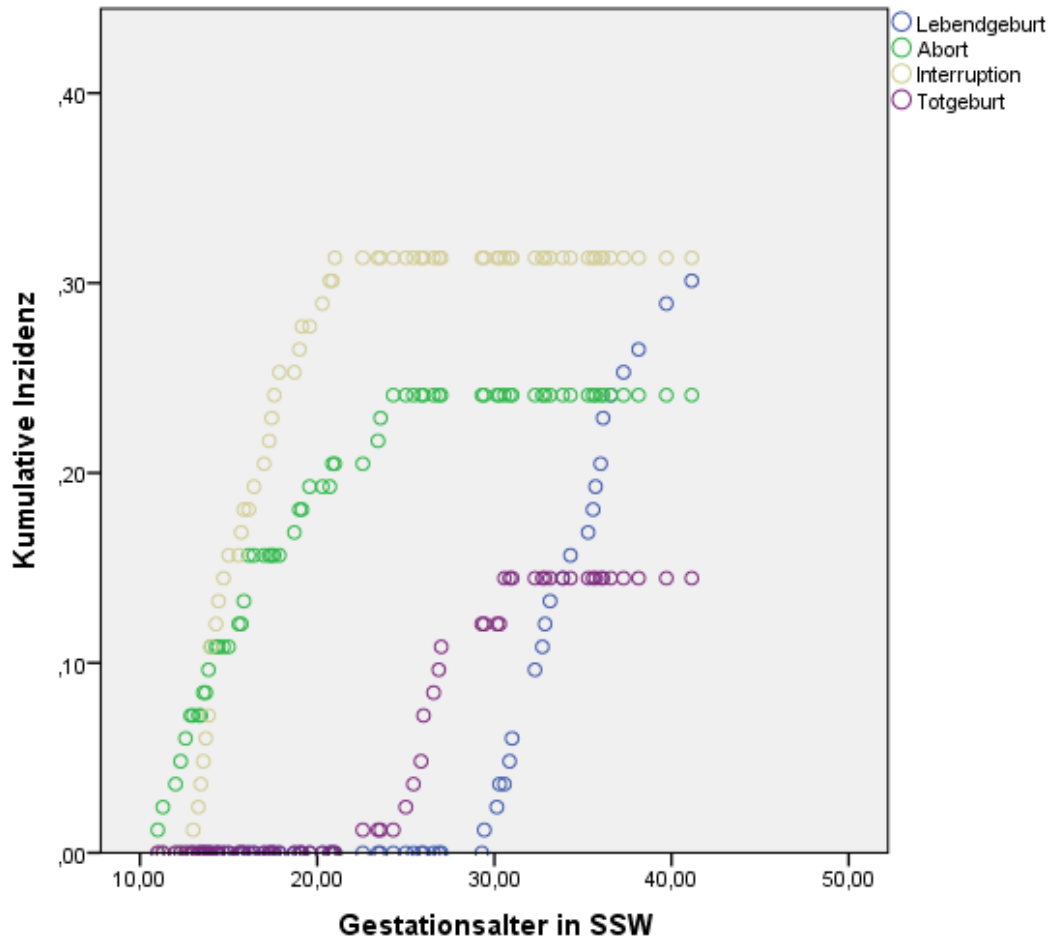


Abbildung 9: Kumulative Inzidenz für verschiedene Endpunkte: kumulative Inzidenz (y-Achse) und Gestationsalter in Wochen (x-Achse)

4.6.1 Outcome bezogen auf Gestationsalter bei Erstdiagnose

Bei 8/90 (8,9%) Patienten konnte das GA bei Erstdiagnose retrospektiv nicht festgestellt werden. Von den 25 lebend geborenen Kindern konnte in zwei Fällen das GA bei der Erstdiagnose eines NIHF retrospektiv nicht ermittelt werden. Bei den restlichen 23/25 (92%) Patienten betrug das mediane GA bei Erstdiagnose 29 SSW (Minimum 10 SSW, Maximum 35 SSW).

Bei 2/25 (8%) Fällen, bei denen es zu einem Abort kam, konnte das GA bei Erstdiagnose eines NIHF nachträglich nicht festgestellt werden. Das mediane GA bei Erstdiagnose lag bei den übrigen 18/25 (72%) Fällen bei 11 SSW (Minimum 9 SSW, Maximum 20 SSW). Von den 27 Fällen, in denen die Schwangerschaft vorzeitig beendet wurde, konnte in einem Fall das GA bei der Erstdiagnose eines NIHF retrospektiv nicht festgestellt werden. Bei den restlichen 26 Fällen betrug das mediane GA bei Erstdiagnose eines NIHF 12 SSW (Minimum 10 SSW, Maximum 17 SSW) (siehe Abb. 10). In 2 Fällen, bei denen es zu einer Totgeburt kam, konnte das GA bei Erstdiagnose eines NIHF nachträglich nicht festgestellt werden. Das mediane GA bei

Erstdiagnose lag bei den übrigen 10 Fällen bei 19 SSW (Minimum 11 SSW, Maximum 27 SSW). In einem Fall blieb sowohl Outcome als auch GA bei Erstdiagnose unklar.

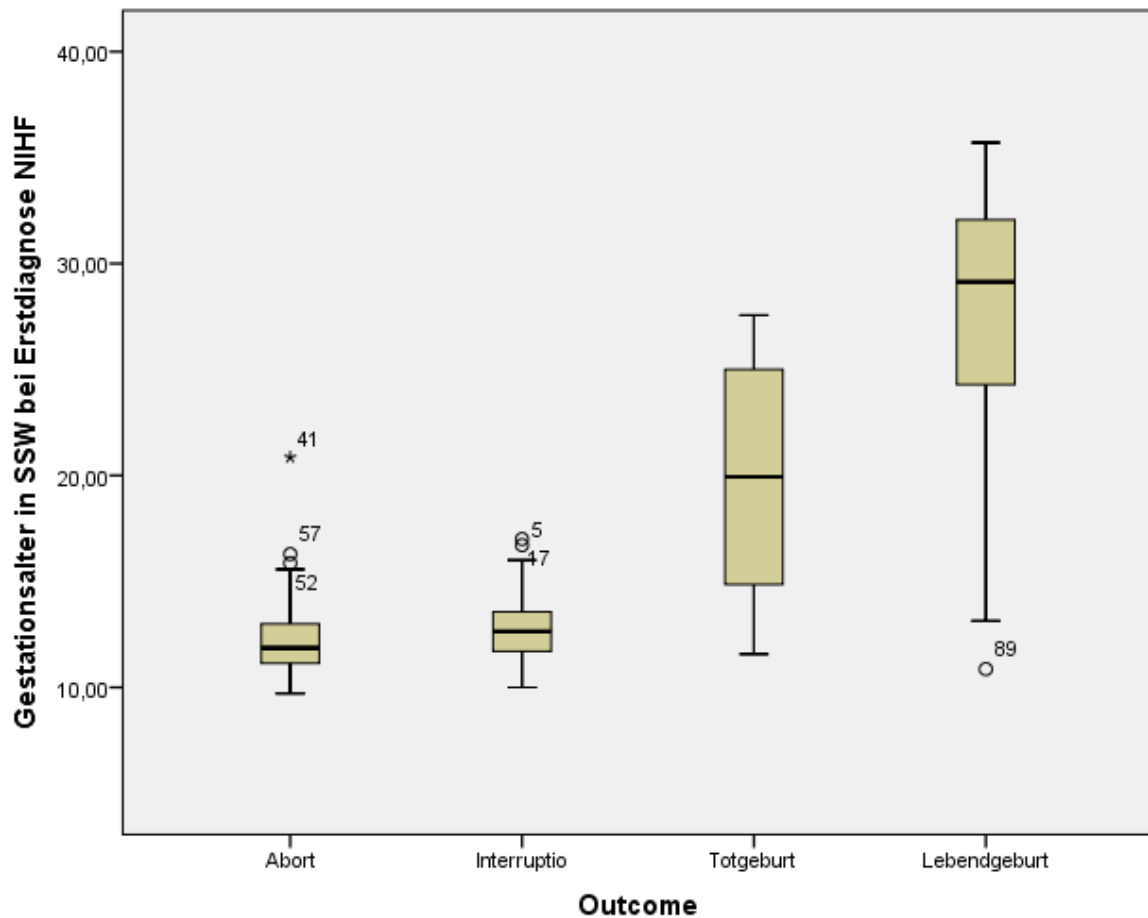


Abbildung 10: Ausgang der Schwangerschaft bezogen auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NIHF

Von den 51 Feten, bei denen der NIHF vor 18 SSW diagnostiziert wurde, verstarben 46/51 (90%) und 2/51 (4%) wurden lebend geboren. Bei den verstorbenen Feten wurde in 26/46 (57%) Fällen die Schwangerschaft vorzeitig beendet. In 17/46 (37%) Fällen kam es zum Abort und in 3/46 (7%) Fällen zur Totgeburt.

Von den insgesamt 27 Schwangerschaftsabbrüchen im gesamten Studienkollektiv wurden 26/27 (96%) bei Patienten durchgeführt, bei denen der NIHF vor 18 SSW diagnostiziert wurde. Wie bei den Schwangerschaftsabbrüchen kam es zu den meisten Aborten (17/20 (85%)) ebenfalls bei Patienten, bei denen der NIHF vor 18 SSW diagnostiziert wurde.

Von den 31 Feten, bei denen der NIHF nach 18 SSW diagnostiziert wurde, verstarben 8/31 (26%) und 21/31 (68%) wurden lebend geboren. Bei einer Gesamtzahl von 25 Lebendgebür-

ten im gesamten Studienkollektiv entspricht das einem Anteil von 84% (21/25 Lebendgeburten). Bei den verstorbenen Feten kam es in 1/8 Fällen zum Abort und in 7/8 der Fälle zu einer Totgeburt. Schwangerschaftsabbrüche wurden in der Gruppe nicht durchgeführt.

Im direkten Vergleich der unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge zeigt sich, dass die Erstdiagnose eines NIHF bei Lebendgeborenen deutlich später gestellt wurde als bei den anderen Feten. Je früher die Diagnose eines NIHF erfolgte, desto eher kam es zu einem Ende der Schwangerschaft durch Abort, Interruptio oder Totgeburt (siehe Abb. 11).

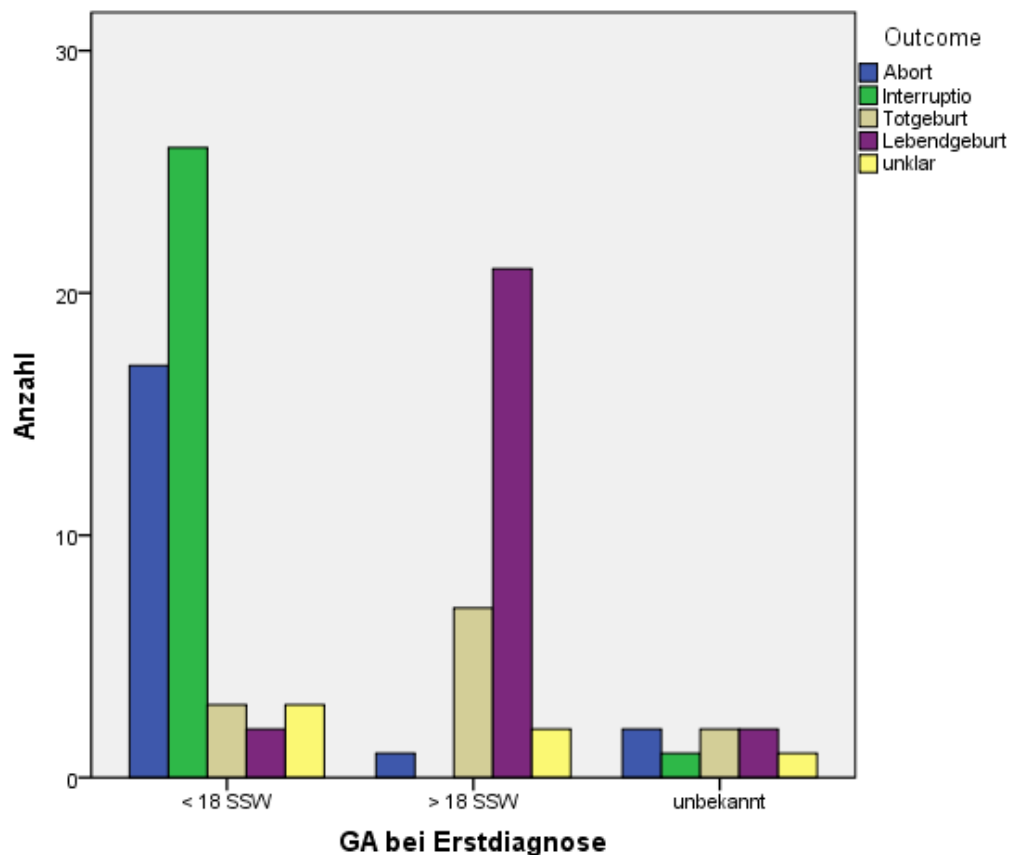


Abbildung 11: Outcome bezogen auf das GA bei Erstdiagnose eines NIHF

4.6.2 Outcome bezogen auf die Ätiologie des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

In der Gruppe der chromosomalen Erkrankungen traten die meisten Fälle eines spontanen Abortes (10/35 (29%)) sowie einer Interruptio (21/35 (60%)) auf. Bei einem Fetus kam es zur Totgeburt. Zwei Kinder wurden lebend geboren. In einem Fall ist der Ausgang der Schwangerschaft unklar. Die höchste Anzahl an Lebendgeburten innerhalb einer diagnostischen Kategorie trat mit 6/9 Fällen in der Gruppe der kardiovaskulären Ursachen auf. In jeweils 1/9 Fällen kam es zur Interruptio und zur Totgeburt. In einem Fall konnte der Ausgang der Schwangerschaft retrospektiv nicht ermittelt werden. In der Gruppe der syndromalen Erkrankungen

und in der Gruppe der Stoffwechselerkrankungen wurde mit 4/11 (36%) und 4/6 die höchste Anzahl an Totgeburten innerhalb einer diagnostischen Kategorie identifiziert.

Bei 2/11 (18%) Feten mit einer syndromalen Erkrankung wurde eine Interruptio durchgeführt. In 1/11 (9%) Fällen kam es zu einem spontanen Abort und in 3/11 (27%) Fällen wurden die Kinder lebend geboren. In einem Fall blieb der Ausgang der Schwangerschaft ungeklärt. In der Gruppe der Stoffwechselerkrankungen wurde 1/6 Kindern lebend geboren und in 1/6 Fällen kam es zum spontanen Abort. Die zweithöchste Anzahl an Fällen eines spontanen Abortes innerhalb einer diagnostischen Kategorie fand sich mit 6/15 (40%) Fällen in der Gruppe der idiopathischen Ursachen. In dieser Gruppe kam es weiterhin in 4/15 (27%) Fällen zu einer Lebendgeburt, in 2/15 (13%) Fällen zu einer Interruptio und in 1/15 (7%) Fällen zur Totgeburt. In zwei Fällen blieb der Ausgang der Schwangerschaft unklar. In der Gruppe der gastrointestinalen Ursachen wurden 3/3 Kindern lebend geboren. Bei Feten, bei denen eine Fehlbildung des Thorax ursächlich für den NIHF war, kam es in 1/3 Fällen zu einer Lebendgeburt und in 1/3 Fällen zu einer Interruptio. In einem Fall konnte der Ausgang der Schwangerschaft retrospektiv nicht geklärt werden. Innerhalb der Gruppe der infektiösen Ursachen kam es in 2/3 Fällen zu einem spontanen Abort und in 1/3 Fällen zur Lebendgeburt. 2/3 Feten, bei denen eine lymphatische Dysplasie als Ursachen für den NIHF diagnostiziert wurde, kamen lebend zur Welt. In 1/3 Fällen in dieser Gruppe kam es zur Totgeburt. 2/2 der Kinder, bei denen eine hämatologische Erkrankung ursächlich für den NIHF war, wurden lebend geboren.

10/20 (50%) Aborten traten in der Gruppe der chromosomalen Ursachen auf. 21 der 27 (78%) Interruptiones wurden ebenfalls bei Patienten mit chromosomalen Anomalien durchgeführt. Jeweils 4/12 (33%) Totgeburten traten in der Gruppe der syndromalen Erkrankungen und in der Gruppe der Stoffwechselerkrankungen auf. Von den 25 lebend geborenen Kindern war bei 6/25 (24%) eine kardiovaskuläre Erkrankung ursächlich für den NIHF (siehe Abb. 12).

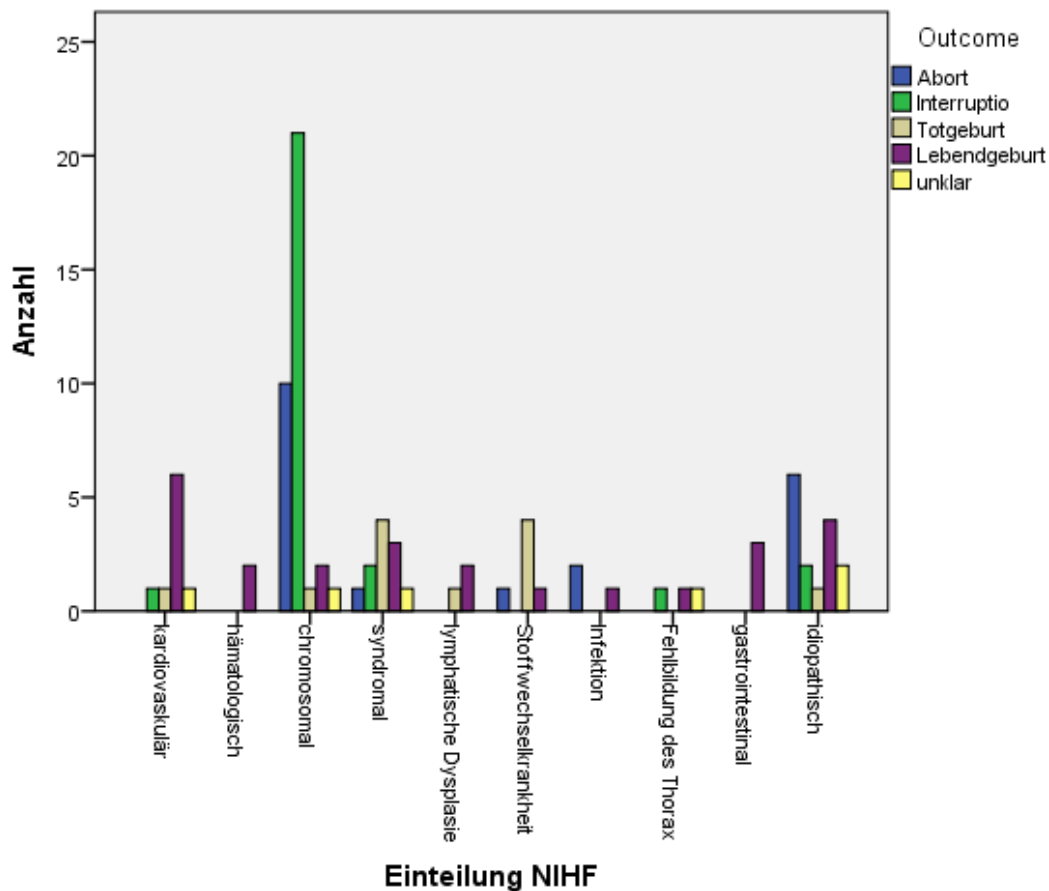


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Verteilung des unterschiedlichen Outcomes innerhalb der einzelnen diagnostischen Kategorien.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass die Diagnose eines NIHF, welche vor 18 SSW gestellt wurde, am häufigsten auf eine chromosomale Anomalie zurückzuführen und mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet ist. Die Diagnose eines NIHF, die nach 18 SSW gestellt wurde, war am häufigsten mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert und hatte ein deutlich besseres Outcome. In den Abbildungen 13 und 14 sind diese Beobachtungen in Form von Balkendiagrammen veranschaulicht.

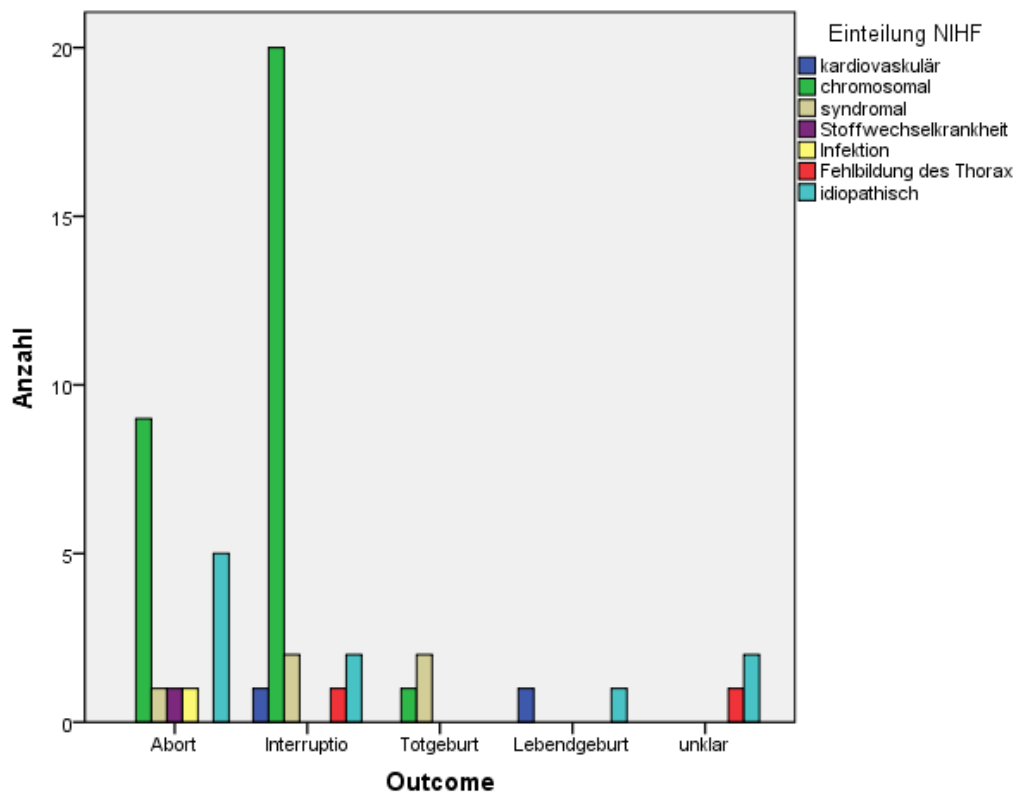


Abbildung 13: Ätiologie und Outcome bei Fällen mit einer Erstdiagnose < 18 SSW

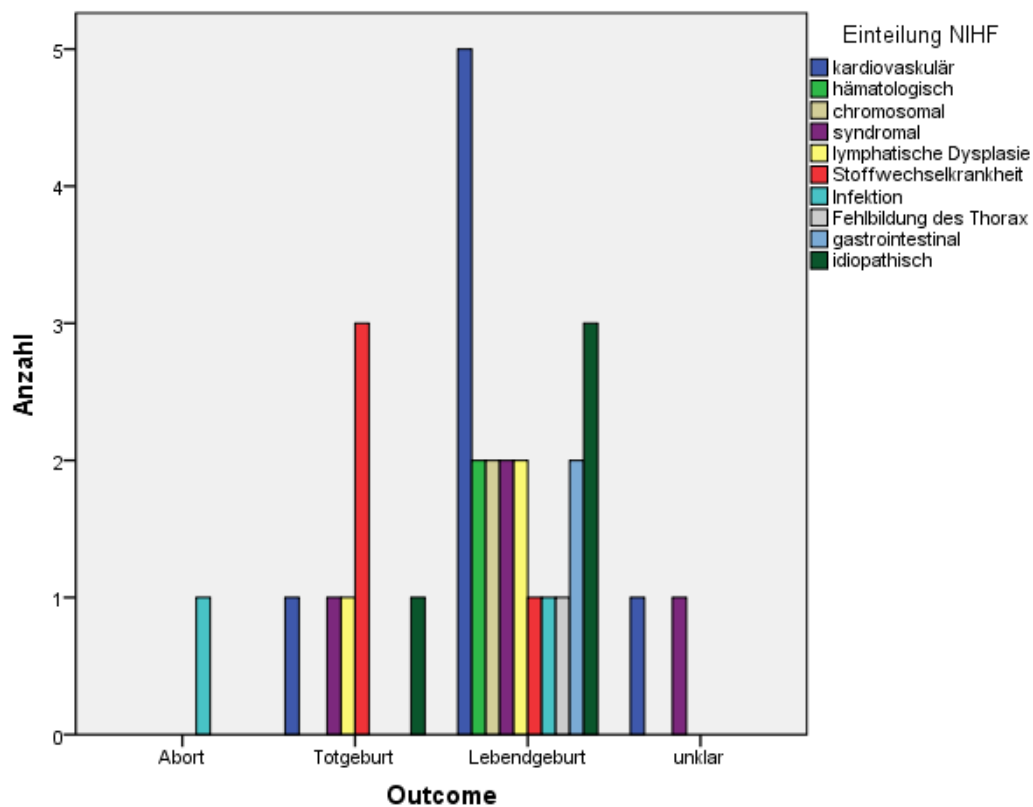


Abbildung 14: Ätiologie und Outcome bei Fällen mit einer Erstdiagnose > 18 SSW

4.6.3 Perinatales Überleben

Insgesamt 25/90 (28%) Kindern wurden lebend geboren. In 5 Fällen konnten keine Daten zum Verlauf nach der Geburt erhoben werden. Alle anderen 20 lebend geborenen Kinder überlebten die Neonatalperiode (von Geburt bis vollendetem 28. Lebenstag). 16/20 (80%) dieser Kinder überlebten die ersten 6 Monate und 15/20 (75%) das erste Lebensjahr (siehe Abbildung 15). 14 Kinder sind (Stand Dezember 2021) noch am Leben. Das mediane Gestationsalter bei Geburt der 25 lebend geborenen Kinder lag bei 33 SSW. Bei 3/25 lebend geborenen Kindern trat ein transients Hydrops fetalis auf. Dieser war bei Geburt nicht mehr nachweisbar. Alle 3 Patienten konnten lebend entlassen werden.

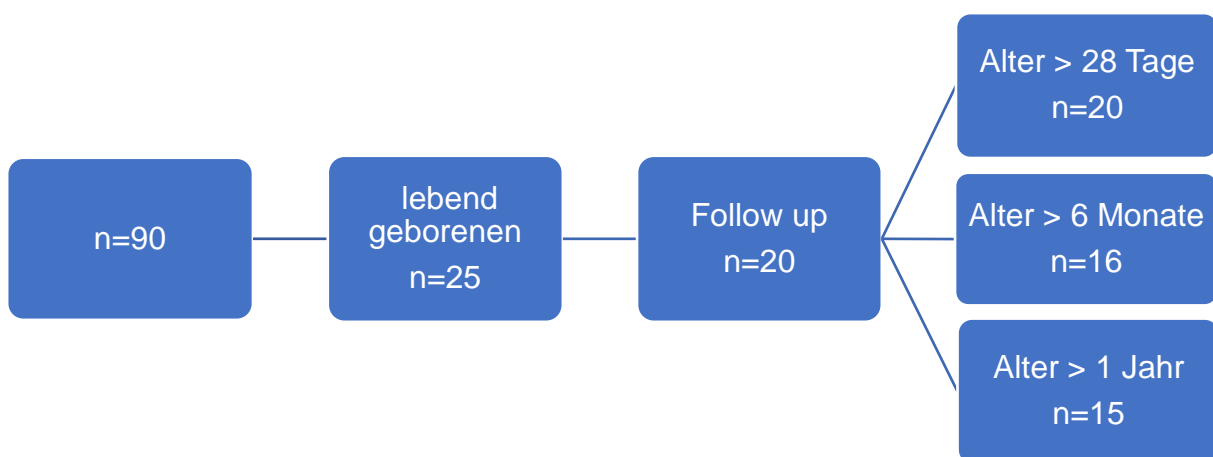


Abbildung 15: Perinatales Überleben

4.7 Next-Generation-Sequencing und virtuelles Hydrops-Panel

Im Jahr 2016 führten wir im Rahmen der molekulargenetischen Abklärung eines NIHF die Genpaneldiagnostik (virtuelles Hydrops-Panel) mittels NGS ein. Von Januar 2016 bis Januar 2019 wurden 29 Fälle eines NIHF erfasst. Davon wurden vier Fälle mittels virtuellem Hydrops-Panel untersucht. In allen vier Fällen konnte mittels virtuellem Hydrops-Panel innerhalb von 2-3 Wochen eine Diagnose gestellt werden. In 3/4 Fällen wurden Varianten in Genen für das Noonan-Syndrom detektiert und in 1/4 Fällen ergab die Genpaneldiagnostik das gleichzeitige Vorliegen eines Farber-Syndroms und eines Ellis-van-Crefeld Syndroms (siehe Abb. 16). In allen Fällen wurde eine genetische Aufklärung durchgeführt und das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt. Im Anschluss wurde allen Familien eine genetische Beratung angeboten.

Bei den anderen 25 Fällen konnte, bis auf einen, eine Diagnose mittels Routinediagnostik gestellt und eine entsprechende ätiologische Klassifizierung vorgenommen werden. In dem einen Fall, in dem sich keine Ursache für den NIHF finden ließ, wurde leider keine Diagnostik mittels virtuellem Hydrops-Panel durchgeführt.

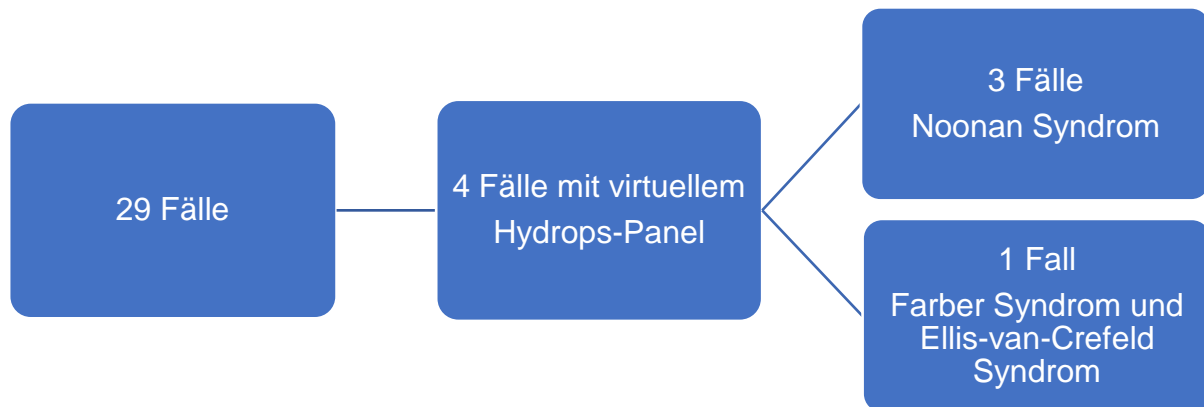


Abbildung 16: Ergebnisse der Paneldiagnostik in 4 von 29 Fällen eines NIHF von 2016 bis 2019

4.7.1 Fallberichte

Fall 1

Bei dem männlichen Fetus fiel bei 12+2 SSW erstmalig ein Hydrops fetalis mit Pleuraergüssen, Aszites und generalisiertem Hautödem auf. Aus der mütterlichen Anamnese ging hervor, dass aus den drei bisherigen Schwangerschaften ein gesundes Kind hervorgegangen war und es zweimal zu einem Abort kam. Die Mutter selber war an einer Multiplen Sklerose erkrankt.

Nach Ausschluss einer immunologischen Ursache erfolgte eine Chorionzottenbiopsie zur weiterführenden Diagnostik. Die zytogenetische Untersuchung aus dem gewonnenen Material ergab einen unauffälligen männlichen Karyotyp. Nach Aufklärung und Einwilligung der Eltern wurde eine erweiterte molekulargenetische Untersuchung des Fetus mittels virtuellem Hydrops-Panel und parallel eine zusätzliche molekulargenetische Untersuchung beider Eltern durchgeführt. Hierbei ergab sich eine eindeutige pathologische Missense-Variante c.182A>T (p.Asp61Val) im kodierten Exon 3, des für das Noonan-Syndrom bekannten *PTPN11*-Gens. Bei den Eltern wurden keine Auffälligkeiten festgestellt, so dass es sich bei dem Fetus um eine Neumutation (De-novo-Mutation) handelte. Im weiteren Verlauf kam es bei 19+0 SSW zum Abort. Eine Obduktion wurde von den Eltern nicht gewünscht.

Fall 2

In diesem Fall fiel während einer routinemäßigen pränatalen Ultraschalluntersuchung bei 11+5 SSW ein ausgeprägter Hydrops fetalis mit Pleuraergüssen, Aszites und generalisiertem Hautödem auf. Weitere Fehlbildungen wurden nicht gesehen. Eine immunologische Ursache wurde ausgeschlossen. Hinweise auf eine infektiologische Genese ergaben sich laborchemisch nicht. Es erfolgte eine weiterführende invasive Diagnostik mittels Chorionzottenbiopsie. Ein unauffälliger weiblicher Karyotyp wurde in der zytogenetischen Untersuchung ermittelt. Aufgrund der weiterhin unklaren Ursache des NIHF erfolgte nach Aufklärung und Zustimmung der Eltern eine erweiterte molekulargenetische Untersuchung mittels Genpanelndiagnostik. Hierbei wurde eine pathogene Mutation c.244T>C (p.Phe82Leu) im kodierten Exon 5, des für das Noonan Syndroms typischen *RIT1*-Gens, in heterozygoter Form diagnostiziert. Auch hier lag eine Neumutation vor. Bei 21+0 SSW wurde ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen.

Fall 3

Bei einem weiblichen Fetus fiel bei 20+5 SSW in der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung ein Hydrops fetalis mit Aszites, Pleura- und Perikarderguss sowie einem generalisierten Hautödem auf. Es zeigten sich weitere Fehlbildungen wie verkürzte Extremitäten, ein schmaler Thorax und eine Hexadaktylie an einem Fuß. Ein Herzfehler wurde nicht beschrieben. Die Eltern waren beide gesund und konsanguin. Zur weiteren Diagnostik erfolgte eine Amniozentese mit Karyotypisierung, bei der sich ein unauffälliger weiblicher Karyotyp 46 XX zeigte. Aufgrund der sonomorphologischen Befunde und dem dringenden Verdacht auf eine syndromale Störung führten wir nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Eltern eine molekulargenetische Untersuchung mit dem virtuellem Hydrops-Panel durch, bei der sich zwei homozygote Varianten in unterschiedlichen Genen zeigten. Die erste homozygote Variante in Exon 9 des *ASAH1*-Gens c.725G>C (p.(Arg242Pro)) ist mit dem Farber-Syndrom, einer seltenen lysomalen Erkrankung, assoziiert. Die zweite homozygote Variante in Exon 3 des *EVC*-Gens c.375G>C (p.(Gln125His)) ist mit dem Ellis-Van-Crefeld-Syndrom assoziiert, das zu den chondroektodermalen Dysplasien gehört. Die molekulargenetischen Untersuchungen der Mutter und des Vaters ergaben, dass sie die jeweiligen Varianten im heterozygoten Zustand trugen. Über den weiteren Verlauf ist nichts bekannt, da die Eltern sich zur weiteren Beratung und Betreuung bei einer anderen Klinik vorstellten.

Fall 4

Das weibliche Frühgeborene wurde bei 30+1 SSW per Notsectio aufgrund einer bradykarden Kardiotokografie (CTG) bei schnell zunehmendem Hydrops fetalis (erstmalig bei 30+0 SSW

festgestellt) geboren. Die Patientin präsentierte unmittelbar postnatal einen hypovolämischen Schock, eine schwere Anämie (Hämoglobinwert 7.7 g/dl), eine Thrombozytopenie (8/nl) sowie eine disseminierte intravasale Gerinnung, blutige Pleuraergüsse und Aszites. Nach entsprechenden Reanimationsmaßnahmen und anschließender Stabilisierung wurde die Patientin auf der Intensivstation aufgenommen.

In den pränatalen Ultraschalluntersuchungen hatte man zuvor den Verdacht auf einen angeborenen Herzfehler geäußert. Jedoch waren andere, für das Noonan-Syndrom typische Fehlbildungen oder Auffälligkeiten, wie eine erhöhte Nackentransparenz, Polyhydramnion oder ein kurzer Femur, nicht dokumentiert worden. Beide Eltern waren gesund und nicht konsanguin. In der körperlichen Untersuchung der Patientin fielen eine muskuläre Hypotonie, ein Hypertelorismus, ein hoher spitzer Gaumen, ein kurzer Hals und ein Pterygium colli auf. Die Echokardiographie zeigte einen DORV in Kombination mit einem VSD und einer Pulmonalstenose. Sonographisch fiel unmittelbar postnatal ein einseitiger Hirninfarkt links sowie eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) ^oII beidseits auf. Die zytogenetische Diagnostik erbrachte einen regelrechten weiblichen Karyotyp 46 XX. Nach dem Ausschluss von bakteriellen und viralen Infektionen, Gerinnungsstörungen und einer familiären beziehungsweise Alloimmun-Thrombozytopenie erfolgte die spezifische Genpanel diagnostik mittels NGS. Die Untersuchung ergab eine heterozygote gain-of-function Variante in Exon 3 des *PTPN11*-Gens c.218C>T (p.(Thr73Ile)). Die genetische Diagnostik bei den Eltern war unauffällig. In der Literatur wurden bisher nur wenige Fälle mit dieser Mutation in Zusammenhang mit Herzfehlern, einem Noonan-Syndrom und einer persistierenden Thrombozytopenie beschrieben. Keiner dieser Fälle wies bisher einen NIHF auf (22). Darüber hinaus besteht bei Patienten mit dieser Mutation das Risiko einer myeloproliferativen Erkrankung oder einer juvenilen myelomonozytären Leukämie (JMML) (110).

Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin eine hypertrophe Kardiomyopathie und benötigte in regelmäßigen Abständen die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Im Alter von 264 Lebenstagen wurde die Patientin ohne Sauerstoffbedarf, jedoch mit einer persistierenden transfusionspflichtigen Thrombozytopenie entlassen. Sie zeigte Zeichen einer schweren globalen Entwicklungsverzögerung. Im Alter von 18 Monaten verstarb die Patientin nach einer schweren intrazerebralen Blutung mit Hirnödemen aufgrund einer erneuten schweren Thrombozytopenie.

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Genpanelanalysen zusammengefasst. Anhand dieser lässt sich auf der Grundlage der Mendelschen Regeln das Wiederholungsrisiko ermitteln, welche für Neumutationen 1-2% und bei autosomal dominant vererbten Varianten bei 50% liegt (111).

Tabelle 9: Molekulargenetische Ergebnisse der Genpanelanalyse in 4 Fällen

Fall	Gen	Genetische Erkrankung	Proteinveränderung	Erbgang	Wiederholungsrisiko %
1RASopathie	PTPN11	Noonan Syndrom	c.182A>T (p.Asp61Val)	De-novo-Mutation (autosomal-dominant)	1-2
2RASopathie	RIT1	Noonan Syndrom	c.244T>C (p.Phe82Leu)	De-novo-Mutation (autosomal-dominant)	1-2
3Skelettdysplasie und Stoffwechselerkrankung	EVC	Ellis von Crefeld Syndrom	c.375G>C (p.(Gln125His))	mütterlich und väterlich (autosomal-rezessiv)	25
	ASAH1	Farber Syndrom	c.725G>C (p.(Arg242Pro))	mütterlich und väterlich (autosomal-rezessiv)	25
4 RASopathie	PTPN11	Noonan Syndrom	c.218C>T (p.(Thr73Ile))	De-novo-Mutation (autosomal-dominant)	1-2

5 Diskussion

5.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

5.1.1 Einteilung des nicht-immunologischen Hydrops fetalis

90 Fälle eines NIHF an der Universitätsmedizin der JGU Mainz wurden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv analysiert. Die ätiologische Klassifizierung erfolgte nach modifizierten Kriterien in Anlehnung an die Metaanalyse von Bellini et al. (1) in 13 diagnostische Kategorien. Die häufigsten Ursachen eines NIHF in unserer Kohorte waren **chromosomale Anomalien (39%), idiopathische Ursachen (17%), syndromale Ursachen (12%) und kardiovaskuläre Ursachen (10%)**. Auch in der Literatur finden sich die genannten Kategorien mit den entsprechenden Erkrankungen unter den häufigsten Ursachen eines NIHF wieder. Jedoch gibt es bei der Verteilung von Diagnosen in die einzelnen Kategorien Unterschiede, was im Vergleich zu unseren Ergebnissen zu einem anderen Verteilungsmuster dieser Kategorien führt. In dem großen systematischen Review von Bellini et al. (3) und der Metaanalyse der SMFM et al. (4) waren die häufigsten Ursachen eines NIHF kardiovaskuläre Erkrankungen (21,4% bzw. 17-35%), idiopathische Ursachen (18,2% bzw. 15-35%), chromosomale Anomalien (12,5% bzw. 7-16%) und hämatologische Erkrankungen (10,1% bzw. 4-12%). Der Unterschied in der Anzahl von chromosomalen und kardiovaskulären Fällen zwischen unseren Ergebnissen und denen von Bellini et al. bzw. der SMFM et al. zeigt, wie schwierig eine eindeutige Zuordnung von Patienten mit chromosomalen Störungen sein kann, besonders wenn neben den chromosomalen Anomalien weitere Fehlbildungen, wie angeborene Herzfehler, vorliegen. Dieser Umstand wird auch von den Autoren diskutiert. Ein Patient mit einem NIHF, bei dem eine chromosomale Störung und gleichzeitig eine kardiale Fehlbildung vorliegt, kann entweder zur Kategorie der chromosomalen Ursachen oder entsprechend dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismus, der am ehesten zum NIHF führt, einer anderen Kategorie zugeordnet werden. Somit ist es möglich, Patienten mit Trisomie 21 oder 18, bei denen häufig ein Herzfehler vorhanden ist, entweder der Kategorie der chromosomalen oder der kardiovaskulären Störungen zuzuordnen. Bellini et al. (3) orientierten sich bei der Einteilung in die unterschiedlichen Kategorien an dem vermuteten pathophysiologischen Mechanismus, der zum NIHF führt. Somit wurden alle Patienten mit Trisomie 21 und einem Herzfehler der Kategorie kardiovaskulärer Ursachen zugeordnet. Nur wenn keine zusätzliche Fehlbildung, deren Pathomechanismus den NIHF erklären könnte, vorlag, wurde der Patient der Kategorie der chromosomalen Störungen zugeordnet.

Bei unserem Kollektiv gingen wir anders vor und ordneten alle Patienten, bei denen eine chromosomale Auffälligkeit diagnostiziert wurde, der Kategorie chromosomaler Ursachen zu, unabhängig davon, ob z.B. ein Herzfehler vorlag oder nicht. So gingen auch Hartge et al. (96) und Laterre et al. (72) vor und kamen, bezogen auf die Häufigkeit von chromosomalen (39% bzw. 32,4%) und kardiovaskulären (15,1% bzw. 9,8%) Störungen, zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Sowohl Bellini et al. (3) als auch Laterre et al. (72) diskutieren, wie schon zuvor beschrieben, dieses unterschiedliche Vorgehen bei der Verteilung der Diagnosen als eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse ihrer Studien. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Vermutung.

Weitere Ursachen für die genannten Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen von Laterre et al.(72) im Vergleich zu Bellini et al.(3) werden von den Autoren in Hinblick auf unterschiedliche Einschlusskriterien diskutiert.

So wurden in der Metaanalyse von Bellini et al.(3) Studien eingeschlossen, bei denen entweder nur lebendgeborene Patienten mit NIHF untersucht (30, 60) oder Fälle eines fetalen NIHF, welche vor 20 SSW verstarben, ausgeschlossen wurden. (63). Das könnte dazu führen, dass ein Großteil der chromosomalen Fälle nicht eingeschlossen wurde. Denn wie unsere Ergebnisse zeigen, wurde in 30/35 (85,7%) Fällen innerhalb der Gruppe der chromosomalen Störungen die Erstdiagnose eines NIHF bei einem GA von weniger als 18 SSW gestellt. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen von Ota et al.(29), die in ihrer Studie zeigen konnten, dass die häufigste Ursache eines NIHF, die vor 22 SSW diagnostiziert wurde, eine chromosomale Anomalie (16/34 (47%)) war. Auch Wafelman et al.(25) beschreiben, dass die Diagnose NIHF vor 22 SSW häufiger mit Aneuploidien assoziiert ist. Auf der anderen Seite wurde in unserem Studienkollektiv eine kardiovaskuläre Erkrankung in Zusammenhang mit einem NIHF häufiger nach 18 SSW diagnostiziert (7/9 (77,7%)). Das bestätigen auch die Ergebnisse von Ota et al. (29). Kardiovaskuläre Erkrankungen wurden in ihrem Studienkollektiv am häufigsten nach 22 SSW ermittelt (13/13 (100%)).

In unserer retrospektiven Analyse sowie in der Übersichtsarbeit von Laterre et al. wurden im Gegensatz zu Bellini et al. alle Fälle eines NIHF, unabhängig vom Gestationsalter und vom fetalen und/ oder neonatalem Outcome, eingeschlossen. Somit liegt hier eine weitere mögliche Erklärung der Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen von Bellini et al. (3).

5.1.2 Idiopathische Fälle und Diagnostik mittels virtuellem Hydrops-Panel

Die zweitgrößte Kategorie in unserem Studienkollektiv umfasst die idiopathischen Fälle (17%), bei denen keine eindeutige Ursache für den NIHF gefunden werden konnte. Dieses Ergebnis deckt sich zum überwiegenden Teil mit der Literatur und insbesondere mit den Ergebnissen von Bellini et al. (3), die eine idiopathische Ursache in 18,2% der Fälle eines NIHF feststellten.

Gleichzeitig zeigen die publizierten Daten von idiopathischen Fällen eines NIHF eine große Spannweite (4, 33, 61, 63). Einige Autoren machten in ihren Analysen sogar einen Anteil von 28,6% (13) bis 46% (69) aus.

Insgesamt ist der Anteil an Fällen, in denen die Ursache eines NIHF nicht abschließend geklärt werden konnte, trotz Fortschritten in der prä- und postnatalen Diagnostik sowohl in unserem Studienkollektiv als auch in der Literatur unverändert hoch. Das unterstreicht auf der einen Seite die Vermutung, dass die verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen, die zum NIHF führen, immer noch nicht vollständig verstanden sind. Es ist weiterhin nicht bekannt, warum nicht alle kardiovaskulären Fehlbildungen und nicht jeder Patient mit einer Aneuploidie einen Hydrops entwickelt (3, 5, 40, 42, 69). Auf der anderen Seite scheint das bisherige empfohlene diagnostische Vorgehen (4, 66) und die dafür zu Verfügung stehenden Tests, besonders in Hinblick auf genetische Untersuchungen, unzureichend zu sein (69).

In unserer Kohorte könnte der hohe Anteil an idiopathischen Fällen zum einen an einer fehlenden oder inkompletten Diagnostik sowie an unbrauchbarem Abortmaterial zur postnatalen Ursachenforschung liegen. Zum anderen stand bis zur Einführung des in unserem Zentrum etablierten virtuellen Hydrops-Panels im Jahr 2016 nur eine limitierte zyto- bzw. molekulargenetische Diagnostik mittels Karyotypisierung oder CMA zur Verfügung. Aus diesem Grund könnte eine Vielzahl an monogenetischen Ursachen, die nicht mit Karyotypisierung und/oder CMA detektiert werden können, wie zum Beispiel angeborene Stoffwechselerkrankungen oder syndromale Erkrankungen, womöglich nicht diagnostiziert worden sein (3, 35, 38, 98). Aus diesem Grund begannen wir 2016 mit der Anwendung und Evaluation eines selbstentwickelten virtuellen Hydrops-Panels zur Abklärung des NIHF. Der Fokus lag zunächst auf lysosomalen Speichererkrankungen als Ursache eines NIHF.

Insgesamt wurde die prospektive molekulargenetische Diagnostik mittels virtuellem Hydrops-Panel bei 4 Patienten, bei denen nach einer Routinediagnostik die Ursache des NIHF weiterhin unklar war, durchgeführt. In allen 4 Fällen konnte zeitnah eine Diagnose (3x Noonan-Syndrom und 1x Farber-Syndrom und Ellis-van-Crefeld Syndrom) gestellt werden. Das zu den RASopathien zählende Noonan-Syndrom war die häufigste Diagnose, die durch das Hydrops-Panel ermittelt wurde. In der Literatur fanden sich in den Veröffentlichungen von Sparks et al. (21) und Mone et al. (19) ebenfalls die RASopathien mit ca. 30% als häufigste genetische Ursache eines NIHF, die mittels NGS basierendem Test diagnostiziert wurde, wieder.

Seit der Einführung des virtuellen Hydrops-Panels im Jahr 2016 und einer strukturierteren Erfassung und Diagnostik des NIHF in unserem Zentrum wurde bis Januar 2019 nur ein weiterer Fall eines idiopathischen NIHF im Vergleich zu 14 Fällen im Zeitraum von 2007 bis 2015 dokumentiert.

Auch wenn es sich nur um eine kleine Fallzahl handelt, sind unsere Ergebnisse dennoch erfreulich und geben einen Hinweis darauf, wie effektiv die spezialisierte Genpanel Diagnostik mittels NGS zur Abklärung eines NIHF sein kann. Zu dieser Schlussfolgerung kommen auch Sudrié-Arnaud et al. (34), die mittels eines eigens entwickelten Hydrops-Panels mit 41 Genen zur Abklärung von Stoffwechselerkrankungen als Ursache eines NIHF in 5/6 (83%) Fällen eine Stoffwechselerkrankung sicher diagnostizieren konnten. Die spezialisierten Genpanelanalysen sind schnell und kostengünstig. Sie zeigen, bezogen auf die untersuchten Gene, eine hohe Spezifität und Sensitivität. Somit werden im Vergleich zum ES oder GS weniger genetische Auffälligkeiten diagnostiziert, bei denen der Zusammenhang zum NIHF unklar ist (2, 102). Auf der anderen Seite scheint es eine große Anzahl zum Teil seltener monogenetischer Veränderungen zu geben, die mit einem NIHF assoziiert sind (18, 69, 70, 102). Obwohl es mittlerweile eine Vielzahl von Genpanels für die Abklärung eines NIHF gibt, hat die Übersichtsarbeit von Quinn et al. (102) gezeigt, dass ein Großteil von Genen, die sehr stark mit einem NIHF assoziiert sind, auf vielen aktuellen Panels nicht erfasst werden. Gleichzeitig würde es zu anderen Genen, denen eine starke Assoziation zum NIHF zugesprochen werden, keine veröffentlichten Fälle in Zusammenhang mit einem NIHF in der Literatur geben. Somit wären eine stetige Aktualisierung und Anpassung der Panels notwendig. Vor diesem Hintergrund und auf der Grundlage ihrer Ergebnisse argumentieren Mone et al. (19). und Quinn et al. (102), dass aufgrund der vielen monogenetischen Ursachen eines NIHF eine umfassendere und unvoreingenommene molekulargenetische Diagnostik mittels WES im Vergleich zur Genpanel Diagnostik in Betracht gezogen werden sollte. Eine Stufendiagnostik, in der erst einzelne Kandidatengene durch spezielle Panels untersucht werden und erst, wenn diese unauffällig sind, ein WES durchgeführt wird, würde laut den Autoren zu viel Zeit kosten. Unterstützt werden diese Aussagen durch die Ergebnisse von Sparks et al. (21) und Norton et al. (68), die auf der einen Seite zeigen, dass durch die Anwendung von WES in 37/127(29%) Fällen eines idiopathischen NIHF eine Diagnose gestellt werden konnte (21), und auf der anderen Seite eine Überlegenheit des WES gegenüber der Genpanel Diagnostik proklamieren (Diagnostische Ausbeute mittels ES: 37/127 (29%) vs. diagnostische Ausbeute mittels Genpanel: 23/127 (18%)) (68).

Das von uns verwendete virtuelle Hydrops-Panel verbindet die Methode des WES und der speziellen Genpanel Diagnostik, wodurch die Vorteile dieser beiden Tests genutzt werden können. In einem ersten Schritt wird das komplette Exom sequenziert und in einem zweiten Schritt das virtuelle Hydrops-Panel mit den 119 vorselektierten Kandidatengenen über das komplett sequenzierte Exom gelegt. Nun werden zuerst gezielt die vorselektierten Gene des virtuellen Hydrops-Panels analysiert. Der Zeitaufwand für diesen Schritt ist geringer, als direkt das ganze Exom zu analysieren. Denn bei einer Analyse des kompletten Exoms können VUS entdeckt

werden, deren Interpretation schwierig sein kann und mehr Zeit kostet. Gleichzeitig wird die Spezifität dieser Untersuchungsmethode erhöht, da zunächst nur Gene untersucht werden, bei denen eine Assoziation zum NIHF schon bekannt ist. Im Falle, dass die durch das virtuelle Hydrops-Panel untersuchten Gene unauffällig sind, können direkt im Anschluss weitere Gene auf krankheitsverursachende Varianten untersucht werden. Zusätzlich kann bei Bedarf eine Analyse des gesamten Exoms erfolgen, da dieses schon im ersten Schritt vollständig sequenziert wurde. Durch die Anwendung des Trio-WES wird die Datenauswertung effizienter und kann die Diagnosestellung beschleunigt werden (90).

Die korrekte Interpretation der genetischen und klinischen Befunde ist aufgrund der vielen verschiedenen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beim NIHF eine der schwierigsten Aufgaben (2, 70). Diese Herausforderung besteht unabhängig davon, welcher NGS-basierte Test zur Anwendung kommt. Es erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Humangenetikern, Bioinformatikern und Klinikern der involvierten Fachdisziplinen. Das Sammeln und Aktualisieren von Daten zu genotypischen Veränderungen und phänotypischen Ausprägungen vor dem Hintergrund epigenetischer Faktoren ist ein wichtiger Baustein für die Integration und Weiterentwicklung dieser gendiagnostischen Instrumente in der Abklärung des NIHF.

Eine verbesserte molekulargenetische Diagnostik durch NGS-basierte Tests kann zu mehr genetischen Diagnosen eines NIHF führen und die Fälle eines idiopathischen NIHF verringern (21). Eine höhere Anzahl an schon pränatal gestellten Diagnosen ermöglicht es, das Management und Outcome der Patienten durch eine mögliche pränatale Therapie oder gezielte Diagnostik sowie durch eine optimale postnatale Versorgung und Betreuung positiv zu beeinflussen. Darüber hinaus kann durch diese Diagnostik mehr Wissen zur Vererbung und somit zum Wiederholungsrisiko für erneute Schwangerschaften generiert werden (2, 19, 21, 102). Gemeinsam mit einer Diagnose ist dies für die Betreuung und Beratung der betroffenen Familien wichtig.

5.1.3 Perinatale Mortalität

In unserem Studienkollektiv verstarben von 84 Patienten, bei denen das Outcome retrospektiv ermittelt werden konnte, 59 (70%). Die perinatale Mortalität ist mit 70% in unserem Studienkollektiv im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Kohortenstudie von Fukushima et al. (28) (56%) höher, deckt sich aber mit der ermittelten perinatalen Mortalität von 72% aus der Übersichtsarbeit von Randenberg (27). Auch die Gesamtmortalität bis zum ersten Lebensjahr war mit 76% Fällen bei uns höher als die von Fukushima et al. ermittelten 63% (28). Eine Ursache für die Unterschiede zwischen unseren Ergebnissen und denen von Fukushima et al. (28)

könnte die hohe Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen (27/84 (32%)) sein. Fast die Hälfte aller Todesfälle in unserem Studienkollektiv (27/59 (45%)) ist auf diese zurückzuführen. Eine hohe Zahl an Schwangerschaftsabbrüchen bei Fällen eines NIHF im Zusammenhang mit einer hohen perinatalen Mortalität beschreiben auch Sohan et al. (105), He et al. (107) und Sileo et al. (31). In der Arbeit von Fukushima et al. (28) wurden alle Fälle eines NIHF, bei denen die Schwangerschaft vorzeitig beendet wurde (26 Fälle), nicht in das Studienkollektiv eingeschlossen. Vernachlässigt man in unserem Studienkollektiv die Schwangerschaftsabbrüche bei der Betrachtung der perinatalen Mortalität, verringert sich diese auf 56%, passend zu den Ergebnissen von Fukushima et al. (28). Ein Argument, welches für das Vorgehen von den Kollegen spricht, ist, dass durch die Schwangerschaftsabbrüche eine genaue Aussage zur perinatalen Mortalität schwierig ist, da das mögliche perinatale Outcome in diesen Fällen letztendlich unklar bleibt. Auf der anderen Seite ist das Vorliegen eines NIHF zum Beispiel im Falle einer Aneuploidie, wie der Trisomie 21, ein schwerwiegendes Symptom und eine ernstzunehmende Komplikation, was zu einem deutlich schlechteren Verlauf und somit zu einer schlechteren Prognose führen kann. Wir entschieden uns alle Fälle eines NIHF, unabhängig vom pränatalen und postnatalen Ausgang einzubeziehen, da unserer Meinung nach so eine umfassendere Beurteilung und ein besseres Verständnis des Verlaufes und der Prognose möglich sind. Das wiederum kann zu einem optimierten pränatalen Management und einer besseren Beratung der betroffenen Eltern führen.

Letztendlich bleibt ein Vergleich der Daten aufgrund unterschiedlicher Fallzahlen und Studiendesigns sowie unterschiedlicher Definitionen (perinatale Mortalität) und Beobachtungszeiträume oft schwierig. Beispielsweise werden aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiträume spätere Todesfälle nicht registriert, was zu einer niedrigeren Mortalitätsrate führen kann. Weiterhin unterliegen vor allem Fallstudien aus einzelnen spezialisierten Referenzzentren einem „referral bias“ (Empfehlungsverzerrung oder Voreingenommenheit durch Zuweisung). Im Vergleich zur gesamten Population werden ihnen aufgrund ihrer Spezialisierung mehr Patienten mit NIHF und vor allem schwerere Fälle zugewiesen, was zum einen im Vergleich zur gesamten Population sowohl zu einer erhöhten Inzidenz, aber auch zu einer erhöhten perinatalen Mortalität führen kann (16, 17). Aus diesem Grund scheinen populationsbasierte Studien anhand von großen Datenbanken (z.B. Geburten- und Fehlbildungsregister) wie von Steurer et al. (16) und Whybra et al. (17) aussagekräftiger zu sein, da ein geografisch definierter Bevölkerungsanteil, unabhängig von der Versorgung in weniger spezialisierten Krankenhäusern oder spezialisierten Zentren, betrachtet wird. Ein Nachteil der bisher vorliegenden populationsbasierten Studien ist allerdings, dass nur Lebendgeburten mit NIHF (16) oder Tot- und Lebendgeburten mit NIHF (17) untersucht wurden und ein Langzeitverlauf (über

das erste Lebensjahr hinaus) nicht durchgeführt wurde. Rückschlüsse auf die gesamte Inzidenz und Mortalität sind so nicht möglich, da Schwangerschaftsabbrüche und spontane Aborte sowie spätere Todesfälle nicht erfasst werden.

Eine multizentrische und /oder multinationale Erfassung von NIHF-Fällen in Form von einem NIHF-Register könnte das Verständnis zur Epidemiologie und Pathophysiologie weiter verbessern. Eine zusätzliche Möglichkeit ist die Erfassung und Auswertung von Daten, die prospektiv im Rahmen des Monitorings von Früh- und Neugeborenen in großen Datenbanken dokumentiert werden (13, 69, 70). Zusätzlich könnten große multizentrische und/oder multinationale prospektive Studien mit einer langen Nachbeobachtungszeit helfen, die Diagnostik und Therapie zu optimieren sowie das Verständnis der genetischen Ursachen des NIHF zu erweitern. Denn trotz der Fortschritte in der pränatalen Diagnostik und Therapie sowie der postnatalen Versorgung von schwerkranken Früh- und Neugeborenen in den letzten Jahrzehnten ist die perinatale Mortalität des NIHF, auch wenn man die durchgeführten Schwangerschaftsabbrüche nicht einberechnet, unverändert hoch (28, 60). Dennoch ist gerade mit der Einführung neuer molekulargenetischer Untersuchungsmethoden (NGS basierte Tests wie WES und Genpaneldiagnostik) und durch Fortschritte in der speziellen, individualisierten Genterapie eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie des NIHF zu erwarten. Immerhin zeigte eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Analyse, dass zumindest der Trend einer Reduktion der Mortalität innerhalb der letzten 20 Jahre zu erkennen sei (13).

5.1.4 Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass in unserem Studienkollektiv mehr als ein Drittel der Patienten mit NIHF eine chromosomale Anomalie in Form einer Aneuploidie hatte. Die Trisomie 21 und 18 und die Monosomie X (Turner-Syndrom) waren die häufigsten chromosomalen Anomalien, was sich mit den Daten von anderen Studien deckt (31, 72, 105). Chromosomale Anomalien wurden in unserem Studienkollektiv am häufigsten bei Patienten diagnostiziert, bei denen sich der Hydrops fetalis vor 18 SSW präsentierte. Nach 18 SSW traten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen als Ursache des NIHF in den Vordergrund. Dieser Trend deckt sich mit den Ergebnissen vieler anderer Publikationen (11, 25, 29, 31, 105).

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass eine frühe Diagnose (< 18 SSW) eines NIHF mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Von den 51 Patienten, bei denen die Diagnose NIHF vor 18. SSW gestellt wurde, verstarben 46 (90%) intrauterin und nur 2 wurden lebend geboren.

Mehr als die Hälfte dieser Todesfälle lässt sich jedoch auf Schwangerschaftsabbrüche zurückführen. Im Gegensatz dazu wurden 21/31 (67%) Patienten, bei denen der NIHF nach 18 SSW diagnostiziert wurde, lebend geboren.

5.1.5 Perinatales Überleben

Von den 25 Lebendgeborenen (30%) wurde bei 20 Patienten der Verlauf bis zum ersten Lebensjahr dokumentiert. Alle diese überlebten die Neonatalperiode. Nach dem ersten Lebensjahr lebten noch 15/20 (75%) Patienten. Das Ergebnis der Überlebensrate von lebendgeborenen Patienten mit NIHF nach einem Jahr war in unserem Studienkollektiv im Vergleich zur Literatur etwas höher. So berichten Fukushima et al. (28), dass 54% der Patienten das erste Lebensjahr überlebten. Bei Gilby et al. (112) überlebten 55% das erste Lebensjahr. In den großen populationsbasierten Studien von Steurer et al. (16) und Whybra et al. (17) lebten nach 12 Monaten noch 56,8% bzw. 58,7% der lebendgeborenen Patienten mit NIHF.

Die Ergebnisse deuten auf bessere Chancen von Patienten mit NIHF hin, die lebend zur Welt gekommen sind.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden im April 2022 im Journal of Perinatal Medicine veröffentlicht (113).

6 Zusammenfassung

Beim NIHF handelt es sich um einen schwerwiegenden Symptomkomplex mit einer exzessiven Flüssigkeitsansammlung in verschiedenen fetalen Kompartimenten, dessen Ursache ein Ungleichgewicht in der Verteilung von Flüssigkeit zwischen intravasalem und interstitiellem Raum ist. Der NIHF tritt als Endstadium einer Vielzahl von sehr unterschiedlichen maternalen, fetalen oder plazentaren Erkrankungen auf. Trotz Fortschritten in der pränatalen Diagnostik und postnatalen Ursachenforschung ist die zugrundeliegende Erkrankung in bis zu einem Drittel der Fälle nicht zu ermitteln (3, 13). Zur Einschätzung der Prognose und des Wiederholungsrisikos bei einer erneuten Schwangerschaft, aber auch zur Optimierung der prä- und postnatalen Therapie ist die Kenntnis der ursächlichen Ätiologie jedoch ausgesprochen wichtig. Ein weiteres Problem stellt die seit Jahrzehnten gleichbleibende hohe perinatale Mortalität von 43% bis 80% dar (15, 24-29).

Zentrale Fragestellungen dieser Arbeit waren, inwieweit sich die Ergebnisse der ätiologischen Klassifizierung aus unserer Kohorte mit denen der Literatur decken und welchen Einfluss das Gestationsalter bei Erstdiagnose eines NIHF sowie die zugrundeliegende Ätiologie auf das Outcome haben. Eine weitere Überlegung war, dass durch ein optimiertes standardisiertes

diagnostisches Vorgehen mit einer Implementierung neuer molekulargenetischer Untersuchungsmethoden, wie z.B. der Genpanel Diagnostik mittels NGS, mehr Ursachen eines NIHF diagnostiziert werden können und somit die Anzahl unklarer Fälle reduziert werden kann.

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die Daten von 90 Fällen eines NIHF aus dem Zeitraum von 2007 bis 2019 retrospektiv erfasst und ausgewertet. Die ätiologische Klassifizierung erfolgte in Anlehnung an die Einteilung einer großen Metaanalyse in 13 verschiedene Kategorien (1). Bei 4 Fällen eines NIHF im Zeitraum zwischen 2016 und 2019 führten wir eine prospektive molekulargenetische Diagnostik mittels eines selbstentwickelten, auf NGS basierenden Genpanels durch.

In unserer Kohorte waren die häufigsten Ursachen eines NIHF chromosomale Anomalien (39%), idiopathische (17%), syndromale (12%) und kardiovaskuläre Ursachen (10%). Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit denen der Literatur, wobei es im Vergleich zu größeren Übersichtsarbeiten (1, 4) Unterschiede vor allem in den Kategorien chromosomaler und kardiovaskulärer Ursachen gibt. Dort zeigt sich im Vergleich zu unseren Ergebnissen eine größere Anzahl an kardiovaskulären und eine geringere Anzahl an chromosomalen Ursachen. Diese Unterschiede zeigen zum einen, wie schwierig eine korrekte Zuordnung von Patienten mit chromosomalen Störungen sein kann, wenn zusätzlich weitere Fehlbildungen bestehen. Zum anderen spielen Studiendesign und Einschlusskriterien eine wichtige Rolle. In unserem Studienkollektiv wurden im Gegensatz zu den genannten Übersichtsarbeiten alle Fälle eines NIHF, unabhängig vom GA und vom fetalen und/ oder neonatalen Outcome, eingeschlossen. Somit konnten wir mit unseren Daten zeigen, dass der NIHF, der früh in der Schwangerschaft (vor 18 SSW) diagnostiziert wird, in den meisten Fällen auf eine chromosomale Ursache zurückzuführen und mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Dabei beruht ein großer Teil dieser Todesfälle auf Schwangerschaftsabbrüchen. Damit bestätigen unsere Ergebnisse Beobachtungen aus anderen Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Ätiologie des NIHF, dem GA bei Erstdiagnose und der Mortalität untersuchten (11, 29, 31, 107). Des Weiteren sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass für ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen Ätiologie des NIHF sowie des GA bei Erstdiagnose und des Outcomes alle Fälle eines NIHF betrachtet werden sollten, unabhängig vom Gestationsalter und fetalem und/ oder neonatalem Outcome. Limitationen in der Bewertung dieser Ergebnisse stellen die kleine Fallzahl und fehlende Daten dar, welche sich bei der retrospektiven Auswertung nicht mehr eruieren ließen. Bei vier Fällen eines NIHF, bei denen mittels Routinediagnostik zunächst keine Ursache des NIHF gefunden werden konnte, führten wir mittels eines selbstentwickelten virtuellen Genpanels eine erweiterte molekulargenetische Diagnostik durch. In allen vier Fällen konnte so eine Diagnose gestellt werden. Trotz der kleinen Fallzahl sind diese Ergebnisse wegweisend und

geben einen Hinweis darauf, wie effektiv eine erweiterte molekulargenetische Diagnostik mittels NGS basierten Genpaneltests in der Abklärung eines NIHF sein kann. NGS basierte molekulargenetische Untersuchungsmethoden in der Abklärung des NIHF sind Gegenstand aktueller Forschung und könnten dazu beitragen, die Anzahl ungeklärter/ idiopathischer Fälle zu minimieren (18, 19, 21, 34, 68, 102).

Eine multizentrische und /oder multinationale Erfassung von NIHF-Fällen in Form eines NIHF-Registers könnte das Verständnis zur Epidemiologie und Pathophysiologie verbessern. Zusätzlich könnten große multizentrische und/oder multinationale prospektive Studien, welche NGS-basierte molekulargenetische Tests, wie zum Beispiel spezialisierte Genpanels, in ihren diagnostischen Algorithmus implementieren, helfen, die Diagnostik und Therapie zu optimieren sowie das Verständnis der genetischen Ursachen des NIHF zu vertiefen. Das könnte zu einer Verbesserung der Einschätzung der Prognose sowie zu einer besseren genetischen Beratung der Eltern führen.

7 Literaturverzeichnis

1. Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):844-51.
2. Adams DR, Eng CM. Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1353-62.
3. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(5):1082-8.
4. Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):127-39.
5. Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. *Neonatal network : NN*. 2010;29(5):281-95.
6. Sosa MEB. Nonimmune Hydrops Fetalis. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 1999;13(3):33-44.
7. Mascaretti RS, Falcão MC, Silva AM, Vaz FA, Leone CR. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit. *Revista do Hospital das Clinicas*. 2003;58(3):125-32.
8. Apkon M. Pathophysiology of hydrops fetalis. *Seminars in perinatology*. 1995;19(6):437-46.
9. Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1943;46:130-4.
10. Poeschmann RP, Verheijen RH, Van Dongen PW. Differential diagnosis and causes of nonimmunological hydrops fetalis: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1991;46(4):223-31.
11. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(2):256-9.
12. Bukowski R, Saade GR. Hydrops fetalis. *Clin Perinatol*. 2000;27(4):1007-31.
13. Tolia VN, Hunter Clark R, Jr., Perelmuter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME, et al. Hydrops fetalis-trends in associated diagnoses and mortality from 1997-2018. *J Perinatol*. 2021;41(10):2537-43.
14. Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *American journal of medical genetics*. 1989;34(3):366-90.
15. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(1):15-8.
16. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME, et al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*. 2017;187:182-8 e3.
17. Whybra C, Källén K, Hansson SR, Gunnarsson R. Non-immune hydrops fetalis was rare in Sweden during 1997-2015, but cases were associated with complications and poor prognosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2020.
18. Wagner T, Fahham D, Frumkin A, Shaag A, Yagel S, Yanai N, et al. The many etiologies of nonimmune hydrops fetalis diagnosed by exome sequencing. *Prenat Diagn*. 2021.

19. Mone F, Eberhardt RY, Hurles ME, McMullan DJ, Maher ER, Lord J, 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):509-18.
20. Al-Kouatly HB, Makhamreh MM, Rice SM, Smith K, Harman C, Quinn A, et al. High diagnosis rate for nonimmune hydrops fetalis with prenatal clinical exome from the Hydrops-Yielding Diagnostic Results of Prenatal Sequencing (HYDROPS) Study. *Genet Med.* 2021;23(7):1325-33.
21. Sparks TN, Lianoglou BR, Adami RR, Pluym ID, Holliman K, Duffy J, et al. Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis in Nonimmune Hydrops Fetalis. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1746-56.
22. Schonfeld M, Selig M, Russo A, Lindner C, Kampmann C, Mildemberger E, et al. Rapid detection by hydrops panel of Noonan syndrome with PTPN11 mutation (p.Thr73Ile) and persistent thrombocytopenia. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(5):e1174.
23. Lunke S, Eggers S, Wilson M, Patel C, Barnett CP, Pinner J, et al. Feasibility of Ultra-Rapid Exome Sequencing in Critically Ill Infants and Children With Suspected Monogenic Conditions in the Australian Public Health Care System. *Jama.* 2020;323(24):2503-11.
24. Graves GR, Baskett TF. Nonimmune hydrops fetalis: antenatal diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(5):563-5.
25. Wafelman LS, Pollock BH, Kreutzer J, Richards DS, Hutchison AA. Nonimmune hydrops fetalis: fetal and neonatal outcome during 1983-1992. *Biology of the neonate.* 1999;75(2):73-81.
26. Watanabe N, Hosono T, Chiba Y, Kanagawa T. Outcomes of Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis Born after 22 Weeks' Gestation — Our Experience between 1982 and 2000. *Journal of Medical Ultrasound.* 2002;10(2):80-5.
27. Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality? *Neonatal network : NN.* 2010;29(6):367-80.
28. Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, et al. Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis. *Early human development.* 2011;87(8):571-5.
29. Ota S, Sahara J, Mabuchi A, Yamamoto R, Ishii K, Mitsuda N. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(4):385-91.
30. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. 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):84-9.
31. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, et al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
32. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 1997;90(3):321-5.
33. Moreno CA, Kanazawa T, Barini R, Nomura ML, Andrade KC, Gomes CP, et al. Non-immune hydrops fetalis: A prospective study of 53 cases. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(12):3078-86.

34. Sudrie-Arnaud B, Marguet F, Patrier S, Martinovic J, Louillet F, Broux F, et al. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta*. 2018;481:1-8.
35. Whybra C, Mengel E, Russo A, Bahlmann F, Kampmann C, Beck M, 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;7:86.
36. Kooper AJ, Janssens PM, de Groot AN, Liebrand-van Sambeek ML, van den Berg CJ, Tan-Sindhunata GB, et al. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1-2):176-82.
37. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MT, Fritsh A, Magalhaes JA, et al. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2004;24(8):653-7.
38. Gimovsky AC, Luzi P, Berghella V. Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):281-90.
39. Anandakumar C, Biswas A, Wong YC, Chia D, Annapoorna V, Arulkumaran S, et al. Management of non-immune hydrops: 8 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(3):196-200.
40. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):597-605.
41. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896;19(4):312-26.
42. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020;47(1):105-21.
43. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198-210.
44. Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(3):101-5.
45. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*. 2007;24(1):33-8.
46. Williams IA, Kleinman CS. Is hydrops fetalis a manifestation of fetal pulmonary edema caused by impaired lymphatic drainage? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(1):96-9.
47. Brace RA. Effects of outflow pressure on fetal lymph flow. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(2):494-7.
48. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2006;19(7):407-13.
49. Knilans TK. Cardiac abnormalities associated with hydrops fetalis. *Seminars in perinatology*. 1995;19(6):483-92.
50. Moodley S, Sanatani S, Potts JE, Sandor GG. Postnatal outcome in patients with fetal tachycardia. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(1):81-7.
51. Ban JE. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment, and clinical outcome. *Korean J Pediatr*. 2017;60(11):344-52.
52. Arcasoy MO, Gallagher PG. Hematologic disorders and nonimmune hydrops fetalis. *Seminars in perinatology*. 1995;19(6):502-15.
53. Murphy JH. Nonimmune Hydrops Fetalis. *NeoReviews*. 2004;5(1):e5-e15.

54. Xu J, Raff TC, Muallem NS, Neubert AG. Hydrops fetalis secondary to parvovirus B19 infections. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(1):63-8.
55. Jones DC. Nonimmune fetal hydrops: Diagnosis and obstetrical management. *Seminars in perinatology.* 1995;19(6):447-61.
56. Harkness UF, Crombleholme TM. Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Seminars in perinatology.* 2005;29(5):296-304.
57. Robin NH, Curtis MT, Mulla W, Reynolds CA, Anday E, Rorke LB, et al. Non-immune hydrops fetalis associated with impaired fetal movement: a case report and review. *American journal of medical genetics.* 1994;53(3):251-4.
58. Grossglauser LK. Nonimmune hydrops fetalis: an overview. *Neonatal network : NN.* 1989;8(1):67-74.
59. Haan TRd, Oepkes D, Beersma MFC, Walther FJ. Aetiology, Diagnosis and Treatment of Hydrops Foetalis. *Current Pediatric Reviews.* 2005;1:63-72.
60. Czernik C, Proquitté H, Metze B, Bühner C. Hydrops fetalis--has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2011;24(2):258-63.
61. Takci S, Gharibzadeh M, Yurdakok M, Ozyuncu O, Korkmaz A, Akcoren Z, et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis: report of 62 cases. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):108-13.
62. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Influence of referral bias on the clinical characteristics of patients with Gram-negative bloodstream infection. *Epidemiol Infect.* 2011;139(11):1750-6.
63. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, Papageorghiou A, Calvert S, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn.* 2011;31(2):186-95.
64. Wy CA, Sajous CH, Loberiza F, Weiss MG. Outcome of infants with a diagnosis of hydrops fetalis in the 1990s. *Am J Perinatol.* 1999;16(10):561-7.
65. McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstetrics and gynecology.* 1995;85(4):578-82.
66. Bellini C, Hennekam RC, Bonioli E. A diagnostic flow chart for non-immune hydrops fetalis. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):852-3.
67. Désilets V, Audibert F. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(10):923-38.
68. Norton ME, Ziffle JV, Lianoglou BR, Hodogluligil U, Devine WP, Sparks TN. Exome sequencing vs targeted gene panels for the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021.
69. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med.* 2019;21(6):1339-44.
70. Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2019;39(9):732-50.
71. Wainwright HC. My approach to performing a perinatal or neonatal autopsy. *J Clin Pathol.* 2006;59(7):673-80.
72. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y. Improved diagnosis in nonimmune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn.* 2018;38(5):337-43.

73. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, Duprez L, De Maertelaer V, Devreker F, et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn.* 2005;25(7):567-73.
74. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004;36(9):949-51.
75. Talkowski ME, Rehm HL. Introduction of genomics into prenatal diagnostics. *Lancet.* 2019;393(10173):719-21.
76. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstetrics and gynecology.* 2013;122(6):1374-7.
77. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-84.
78. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(2):201-12.
79. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *Bmj.* 2017;357:j2249.
80. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature.* 2009;461(7261):272-6.
81. Gnirke A, Melnikov A, Maguire J, Rogov P, LeProust EM, Brockman W, et al. Solution hybrid selection with ultra-long oligonucleotides for massively parallel targeted sequencing. *Nat Biotechnol.* 2009;27(2):182-9.
82. Beck TF, Mullikin JC, Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. *Clin Chem.* 2016;62(4):647-54.
83. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):e173438.
84. Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, Carew C, Adam MP, Belmont J, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med.* 2016;18(11):1075-84.
85. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and gynecology.* 2016;127(5):e108-e22.
86. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793-5.
87. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):758-67.
88. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):747-57.
89. Peter J Hulick M, MMSc, FACMG. Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications 2021, November 16 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/next-generation-dna-sequencing-ngs-principles-and-clinical-applications?search=next%20generation%20sequen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].

90. Scholz T, Dufke A, Haack T, Elbracht M, Eggermann T, Roggia C, et al. Exomsequenzierung bei Kindern und Jugendlichen mit seltenen Erkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2022;170(1):21-8.
91. Olbrich H, Omran H. Angewandte genetische Diagnostik in der Pädiatrie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2020;168(1):10-20.
92. Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, Yeung A, Thorne N, Gaff C, et al. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(5):644-51.
93. Kohlmann W, MS, CGC, Anne Slavotinek, MBBS, PhD. Genetic testing - UpToDate 2022 [updated Oct 07, 2022; cited 2023 Apr 01, 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing?search=genetic%20testing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
94. Lott S, Rost I, Hörtnagel K. Exom-/Genom-Sequenzierung: Labor & Diagnostik: MVZ Martinsried GmbH Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) Dr. Klein, Dr. rost und Kollegen; 2023 [cited 2023 Apr 01, 2023]. Available from: <https://www.medizinische-genetik.de/diagnostik/humangenetik/exom-/genom-sequenzierung>.
95. Selig M. Einleitung Molekulargenetische Diagnostik von mit kongenitaler Myopathie assoziierten Genen mittels Next Generation Sequencing: Ein Fallbericht Bachelorarbeit 2019.
96. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:128-32.
97. Mardy AH, Rangwala N, Hernandez-Cruz Y, Gosnell KA, Gonzalez JM, Norton ME, et al. Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2020;40(4):492-6.
98. Hellmund A, Berg C, Geipel A, Müller A, Gembruch U. Prenatal diagnosis of fetal akinesia deformation sequence (FADS): a study of 79 consecutive cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(4):697-707.
99. Vora NL, Powell B, Brandt A, Strande N, Hardisty E, Gilmore K, et al. Prenatal exome sequencing in anomalous fetuses: new opportunities and challenges. *Genet Med*. 2017;19(11):1207-16.
100. Fu F, Li R, Li Y, Nie ZQ, Lei T, Wang D, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in fetuses with structural abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(4):493-502.
101. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al. Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med*. 2019;21(6):1339-44.
102. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021;23(1):3-12.
103. Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, Moscoso G, Gillerot Y. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(3 Pt 2):568-72.
104. Beke A, Joó JG, Csaba A, Lázár L, Bán Z, Papp C, et al. Incidence of chromosomal abnormalities in the presence of fetal subcutaneous oedema, such as nuchal oedema, cystic hygroma and non-immune hydrops. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(1):83-92.

105. Sohan K, Carroll SG, De La Fuente S, Soothill P, Kyle P. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(8):726-30.
106. Bellini C, Fulcheri E, Rutigliani M, Calevo MG, Boccardo F, Campisi C, et al. Immunohistochemistry in non-immune hydrops fetalis: a single center experience in 79 fetuses. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1189-96.
107. He S, Wang L, Pan P, Wei H, Meng D, Du J, et al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China. *AJP Rep.* 2017;7(2):e111-e5.
108. Verduijn M, Grootendorst DC, Dekker FW, Jager KJ, le Cessie S. The analysis of competing events like cause-specific mortality--beware of the Kaplan-Meier method. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):56-61.
109. Humangenetik If. Hydrops fetalis Noonan-Syndrom / Noonan-ähnlich (RASopathien) 2022 [updated 09.11.2020; cited 2023 21.04.2023]. Available from: <https://www.unimedizin-mainz.de/humangenetik/diagnostik/gen-panels-und-einzelgendiagnostik/hydrops-fetalis.html>.
110. Ganapathi KA, Schafernak KT, Rao VK, Calvo KR. Pediatric myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms and related diseases. *Journal of Hematopathology.* 2015;8(3):159-67.
111. Campbell IM, Stewart JR, James RA, Lupski JR, Stankiewicz P, Olofsson P, et al. Parent of origin, mosaicism, and recurrence risk: probabilistic modeling explains the broken symmetry of transmission genetics. *Am J Hum Genet.* 2014;95(4):345-59.
112. Gilby DM, Mee JB, Kamlin COF, Kornman LH, Davis PG, Manley BJ. Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: a single-centre experience from 2001 to 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(3):F253-F8.
113. Sturm J, Milera H, Essmann S, Fruth A, Jahn-Eimermacher A, Selig M, et al. A single center experience in 90 cases with nonimmune hydrops fetalis: diagnostic categories – mostly aneuploidy and still often idiopathic. *J Perinat Med.* 2022;50(7):985-92.

8 Anhang

8.1 Fragebogen

Datum: ___ / ___ / _____

Probandennummer: ___

1. Angaben der Mutter

Initialen Namen (1. Buchstabe von Vor- und Zunamen): ___

Geburtsdatum: ___ / ___ / _____

Blutgruppe	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> AB	<input type="checkbox"/> 0
Rhesusfaktor		<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ	
Antikörpersuchtest		<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ	
Art und maximaler Titer des Antikörpersuchtests: _____				

Mehrlingsschwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Monochorial	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

2. Familienanamnese

Ethnische Herkunft Mutter	<input type="checkbox"/> Türkei	<input type="checkbox"/> Afghanistan	
	<input type="checkbox"/> Pakistan	<input type="checkbox"/> Deutschland	
	<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____		
Ethnische Herkunft Vater	<input type="checkbox"/> Türkei	<input type="checkbox"/> Afghanistan	
	<input type="checkbox"/> Pakistan	<input type="checkbox"/> Deutschland	
	<input type="checkbox"/> Unbekannt/Sonstiges: _____		
Eltern consanguin	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Aborte vor dieser Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Anzahl: ____
Hydrops fetalis in der Familie?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	Anzahl: ____
	<input type="checkbox"/> unbekannt		

3. Pränatale Ultraschalluntersuchung

Nackentransparenz __ __, __ mm, in Schwangerschaftswoche (SSW): __ __+ __			
Aszites	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Perikarderguss	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Hautödem	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Zystisches Hygrom	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Nasenbein angelegt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Fruchtwasserindex > 20	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Plazentomegalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige Auffälligkeiten (z. B. Arthrogyposis, laterale Halszysten):			

Verdachtsdiagnose (z.B. Vitium, Raumforderung etc.): _____
Ultraschall erstmals auffällig mit: ___ ___ + ___ SSW
Transienter Hydrops fetalis <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, welche SSW: ___ ___ + ___ erstmals aufgefallen?
Regredient in SSW: ___ ___ + ___

4. Schwangerschaftsdaten

Art der Konzeption	<input type="checkbox"/> spontan	<input type="checkbox"/> IVF	<input type="checkbox"/> ICSI
	<input type="checkbox"/> Andere: _____		
Maternale Erkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Wenn ja, welche?:			
Familiäre Grunderkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Wenn ja, welche?:			
Maternale Medikamente	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Wenn ja, welche?:			
War eine der folgenden Untersuchungen in der Schwangerschaft pathologisch?			
Chorionzottenbiopsie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Amniozentese	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Chordozentese	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Kleihauer-Betke-Test	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Nicht-invasive molekulare Pränataldiagnostik	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Karyotyp (z.B. 46 XY) __ __ __ __	<input type="checkbox"/> unbekannt		
Genetischer Befund (z.B. Trisomie 21): _____			

5. Infektion bei der Mutter während der Schwangerschaft

Toxoplasmose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
--------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Röteln	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Zytomegalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Hepatitis B	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Listerien	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Lues	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Parvovirus B 19	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Herpes Simplex Virus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Coxsackie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige Infektion bitte eintragen: _____			

6. Angaben zum Kind

Schwangerschaftswoche bei Entbindung: ___ + ___			
Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> unbekannt			
Apgar-Score ___ / ___ / ___ Nabelarterien pH: __, __ Hämoglobin: __ __, __ g/dl			
Blutgruppe	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> 0
Rhesusfaktor	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ	
Coombs Test	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ	
Lebendgeboren	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Totgeburt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Abort	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Abbruch	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Zeichen des Hydrops?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Wenn ja, welche?			
<input type="checkbox"/> Aszites	<input type="checkbox"/> Pleuraerguss	<input type="checkbox"/> Perikarderguss	
<input type="checkbox"/> Hautödem	<input type="checkbox"/> Sonstige: _____		
Dysmorphiezeichen (z.B. Gaumenspalte, Syndaktylie): _____			

Sonstige klinische funktionelle Auffälligkeiten (z.B. pulmonal, kardial, endokrinologisch, renal):

7. Untersuchung des Stoffwechsels

Untersuchung Stoffwechsel durchgeführt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Hautbiopsie durchgeführt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Neugeborenenstoffwechselscreening	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Wenn ja, auffälliger Befund?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Befund:	_____		

Enzymatik und biochemische Tests untersucht in:

- | | | | |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Serum | <input type="checkbox"/> Fruchtwasser | <input type="checkbox"/> Leukozyten | <input type="checkbox"/> Amnionzellen |
| <input type="checkbox"/> Urin | <input type="checkbox"/> Chorionzotten | <input type="checkbox"/> Fibroblasten | |

Wurde eine der folgenden lysosomalen Stoffwechselerkrankungen prä- oder postnatal diagnostiziert? (Erläuterung siehe Glossar)

MPS VII	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
MPS IV a	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Morbus Gaucher	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Morbus Niemann Pick A	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Morbus Niemann Pick C	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
GM1-Gangliosidose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Mukopolipidose Typ II	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt

Sialidose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Galactosialidose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Salla disease = ISSD	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Morbus Wolman	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Morbus Farber	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Multipler Sulfatase Mangel	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige Stoffwechselerkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Erkrankung bitte eintragen: _____			

Lysosomale Stoffwechselerkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Nicht-lysosomale Stoffwechselerkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt

8. Pathologische Untersuchung

Untersuchung der Plazenta *)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Fetale Obduktion *)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Elektronenmikroskopie Plazenta/Fetus *)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Fetale Radiologie *)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hydrops-relevante Auffälligkeiten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hinweise für Speichererkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
*) Bitte Kopie von Befund hinzufügen		

9. Infektion beim Kind

Toxoplasmose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Röteln	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Zytomegalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Hepatitis B	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt

Listerien	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Lues	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Parvovirus B 19	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Herpes Simplex Virus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Coxsackie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sonstige Infektion bitte eintragen: _____			

10. Endgültige Diagnose

Immunologischer Hydrops fetalis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Nicht-immunologischer Hydrops fetalis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Aszites	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Transienter Hydrops fetalis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Bitte kurze Umschreibung des Krankheitsbildes: (siehe Studienprotokoll Seite....)

1. Kardiovaskulär:
2. Hämatologisch:
3. Chromosomal:
4. Syndromal:
5. Lymphatische Dysplasie:
6. Stoffwechselerkrankung:
7. Infektion:
8. Thorakale Raumforderung, Fehlbildung:
9. Extrathorakale Raumforderung, Fehlbildung:
10. Urogenitaltrakt, Erkrankung oder Fehlbildung:
11. Mütterlich/plazentar:
12. Magen-Darm-Trakt, Erkrankung oder Fehlbildung:
13. Unklar:
14. Sonstiges:

8.2 Virtuelles Hydrops-Panel

Gen	Transkript	Omim	Erkrankung
ALG1	ENST00000262374.5	*605907	#608540 CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION, TYPE 1k; CDG1K
AP3B1	ENST00000255194.6	*603401	#608233 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 2; HPS2
ARSA	ENST00000216124.5	*607574	#250100. METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY; MLD
ARSB	ENST00000264914.4	*611542	#253200 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI; MPS6
ASAH1	ENST00000262097.6	*613468	#228000 FARBER LIPOGRANULOMATOSIS; FRBRL
BLOC1S3	ENST00000433642.2	*609762	#614077 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 8; HPS8
BRAF	ENST00000288602.6	*164757	#613706 Noonan
CALCRL	ENST00000409998.1	*114190	new disease; Duncan <i>et al.</i> J.Exp.Med 2018 Vol.215 No.9
CBL	ENST00000264033.4	*165360	#613563 NOONAN SYNDROME-LIKE DISORDER WITH OR WITHOUT JUVENILE MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA; NSLL
CCBE1	ENST00000439986.4	*612753	#235510 HENNEKAM LYMPHANGIECTASIA-LYMPHEDEMA SYNDROME 1; HKLLS1
CLN3	ENST00000568224.1	*607042	#204200 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 3; CLN3
CLN5	ENST00000377453.3	*608102	#256731 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 5; CLN5
CLN6	ENST00000249806.5	*606725	#601780 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 6; CLN6 #204300 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 4A, AUTOSOMAL RECESSIVE; CLN4A

CLN8	ENST00000331222.4	*607837	#600143 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 8; CLN8 #610003 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 8, NORTHERN EPILEPSY VARIANT
CTNS	ENST00000046640.3	*606272	#219800 CYSTINOSIS, NEPHROPATHIC; CTNS;
CTSA	ENST00000372484.3	*613111	#256540 GALACTOSIALIDOSIS; GSL
CTSD	ENST00000236671.2	*116840	#610127. CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 10; CLN10
CTSK	ENST00000271651.3	*601105	#265800 PYCNODYSTOSIS
DHCR7	ENST00000355527.3	*602858	#270400 SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME; SLOS
DTNBP1	ENST00000338950.5	*607145	#614076 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 7; HPS7
EBP	ENST00000495186.1	*300205	#300960 MEND SYNDROME; MEND #302960 CHONDRODYSPLASIA PUNCTATA 2, X-LINKED DOMINANT; CDPX2
EPHB4	ENST00000358173.3	*600011	#617300 LYMPHATIC MALFORMATION 7; LMPHM7
FAT4	ENST00000394329.3	*612411	#615546 VAN MALDERGEM SYNDROME 2; VMLDS2; #616006 HENNEKAM LYMPHANGIECTASIA-LYMPHEDEMA SYNDROME 2; HKLLS2
FLT4	ENST00000261937.6	*136352	#602089 HEMANGIOMA, CAPILLARY INFANTILE; #153100 LYMPHEDEMA, HEREDITARY, IA; LMPH1A
FOXC2	ENST00000320354.4	*602402	#153400 LYMPHEDEMA-DISTICHIASIS SYNDROME; LPHDST

FOXP3	ENST00000376207.4	*300292	#304790 IMMUNODYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY, AND ENTEROPATHY, X-LINKED; IPEX
FUCA1	ENST00000374479.3	*612280	#230000 FUCOSIDOSIS
GAA	ENST00000302262.3	*606829	#232300 GLYCOGEN STORAGE DISEASE II; GSD2
GALC	ENST00000261304.2	*606890	#245200 KRABBE DISEASE
GALNS	ENST00000268695.5	*612222	#253000 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE IVA; MPS4A
GBA	ENST00000327247.5	*606463	#230800 GAUCHER DISEASE, TYPE I #230900 GAUCHER DISEASE, TYPE II #608013 GAUCHER DISEASE, PERINATAL LETHAL
GBE1	ENST00000429644.2	*607839	#232500 GLYCOGEN STORAGE DISEASE IV; GSD4;
GLA	ENST00000218516.3	*300644	#301500 FABRY DISEASE
GLB1	ENST00000307363.5	*611458	#230500 GM1-GANGLIOSIDOSIS, TYPE I; #230600 GM1-GANGLIOSIDOSIS, TYPE II; #230650 GM1-GANGLIOSIDOSIS, TYPE III; #253010 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE IVB; MPS4B
GM2A	ENST00000357164.3	*613109	#272750 GM2-GANGLIOSIDOSIS, AB VARIANT
GNPTAB	ENST00000299314.7	*607840	#252500 MUCOLIPIDOSIS II ALPHA/BETA; #252600 MUCOLIPIDOSIS III ALPHA/BETA

GNPTG	ENST00000204679.4	*607838	#252605 MUCOLIPIDOSIS III GAMMA
GNS	ENST00000258145.3	*607664	#252940 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE IIID; MPS3D
GUSB	ENST00000304895.4	*611499	#253220 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE VII; MPS7
HADHA	ENST00000380649.3	*600890	#609015 MITOCHONDRIAL TRIFUNCTIONAL PROTEIN DEFICIENCY; MTPD #609016 LONG-CHAIN 3-HYDROXYACYL-CoA DEHYDROGENASE DEFICIENCY
HBA1	ENST00000320868.5	*141800	#301040 ALPHA-THALASSEMIA/MENTAL RETARDATION SYNDROME, X-LINKED; ATRX
HBA2	ENST00000251595.6	*141850	#236750 HYDROPS FETALIS, NONIMMUNE; NIHF
HEXA	ENST00000566304.5	*606869	#272800 TAY-SACHS DISEAS
HEXB	ENST00000261416.11	*606873	#268800 SANDHOFF DISEASE
HFE	ENST00000357618.9	*613609	#235200 HEMOCHROMATOSIS, TYPE 1
HGSNAT	ENST00000379644.8	*610453	#252930 MPS IIIC; SANFILIPPO SYNDROME C; ACETYL-CoA: ALPHA-GLU- COSAMINIDE N-ACETYLTRANSFERASE DEFICIENCY
HPS1	ENST00000325103.6	*604982	#203300 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 1; HPS1
HPS3	ENST00000296051.2	*606118	#614072 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 3; HPS3
HPS4	ENST00000398145.2	*606682	#614073 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 4; HPS4
HPS5	ENST00000396253.3	*607524	#614074 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 5; HPS5
HPS6	ENST00000299238.5	*607522	#614075 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 6; HPS6

HRAS	ENST00000417302.1	*190020	#218040 COSTELLO SYNDROME; CSTLO
HYAL1	ENST00000395144.6	*607071	#601492 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE IX; MPS9
IDS	ENST00000340855.10	*300823	#309900 MPS II; HUNTER SYNDROME; IDURONATE 2-SULFATASE DEFICIENCY; IDS DEFICIENCY; SULFOIDURONATE SULFATASE DEFICIENCY; SIDS DEFICIENCY
IDUA	ENST00000247933.8	*252800	#607014 MPS1-H; HURLER SYNDROME
ITGA9	ENST00000264741.5	*603963	Ma G.C. <i>et al.</i> Prenat Diagn. 2008 Nov;28(11):1057-63. doi: 10.1002/pd.2130.
KIF11	ENST00000260731.3	*148760	#152950 MICROCEPHALY WITH OR WITHOUT CHORIORETINOPATHY, LYMPHEDEMA, OR MENTAL RETARDATION; MCLMR
KLF1	ENST00000264834.4	*600599	#613673 ANEMIA, CONGENITAL DYSERYTHROPOIETIC, TYPE IV; CDAN4
KRAS	ENST00000311936.3	*190070	#609942 NOONAN SYNDROME 3; NS3
LAMP2	ENST00000434600.2	*309060	#300257 Danon Disease
LAMP3	ENST00000265598.3	*605883	#614075 HERMANSKY-PUDLAK SYNDROME 6; HPS6
LBR	ENST00000338179.6	*600024	#215140 REYNOLDS SYNDROME #613471; GREENBERG DYSPLASIA #169400 PELGER-HUET ANOMALY
LIPA	ENST00000336233.9	*613497	#278000 LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY
LMOD3	ENST00000420581.2	*616112	#616165 NEMALINE MYOPATHY 10; NEM10
LZTR1	ENST00000215739.8	*600574	#616564 NOONAN SYNDROME 10; NS10
MAN1B1	ENST00000371589.8	*604346	#614202 MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL RECESSIVE 15

MAN2B1	ENST00000456935.6	*609458	#248500 MANNOSIDOSIS, ALPHA B, LYSOSOMAL
MANBA	ENST00000226578.8	*609489	#248510 MANNOSIDOSIS, BETA A, LYSOSOMAL
MAP2K2	ENST00000262948.5	*601263	#115150 CARDIOFACIOCUTANEOUS SYNDROME 1; CFC1
MAP2K1	ENST00000307102.5	*176872	#615279 CARDIOFACIOCUTANEOUS SYNDROME 3; CFC3
MCOLN1	ENST00000264079.10	*605248	#252650 MUCOLIPIDOSIS IV
MFSD8	ENST00000296468.3	*611124	# 610951. CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 7; CLN7
NAGA	ENST00000396398.7	*104170	# 609241 SCHINDLER DISEASE, TYPE I #609242 KANZAKI DISEASE
NAGLU	ENST00000225927.6	*252920	#609701 MPS IIIB; SANFILIPPO SYNDROME B; N-ACETYL-ALPHA-D-GLUCOSAMINI- DASE DEFICIENCY; NAGLU DEFICIENCY
NEU1	ENST00000375631.4	*608272	#256550 NEURAMINIDASE DEFICIENCY
NF1	ENST00000358273.4	*613113	#162200 NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I; NF1
NPC1	ENST00000269228.9	*607623	#257220 NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE C1
NPC2	ENST00000555619.5	*601015	#607625 NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE C2
NRAS	ENST00000369535.4	*164790	# 613224 NOONAN SYNDROME 6; NS6
PEX1	ENST00000248633.8	*602136	#214100 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 1A (ZELLWEGER) #234580 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 1B #601539; HEIMLER SYN- DROME 1

PEX10	ENST00000288774.7	*602859	#614870 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 6A (ZELLWEGER) #614871 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 6B
PEX11B	ENST00000369306.7	*603867	#614920 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 14B
PEX12	ENST00000225873	*601758	#614859 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 3A (ZELLWEGER) #266510 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 3B
PEX13	ENST00000295030.5	*601789	#614883 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 11A (ZELLWEGER) #614885 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 11B
PEX14	ENST00000356607.8	*601791	#614887 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 13A (ZELLWEGER)
PEX16	ENST00000241041.7	*603360	#614877 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 8B #614876 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 8A (ZELLWEGER)
PEX19	ENST00000368072.9	*600279	#614886 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 12A (ZELLWEGER)
PEX2	ENST00000357039.8	*170993	#614867 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 5B #614866 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 5A (ZELLWEGER)
PEX26	ENST00000329627.11	*608666	#614872 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 7A (ZELLWEGER) #614873 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 7B
PEX3	ENST00000367591.4	*603164	#614882 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 10A (ZELLWEGER) #617370 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 10B

PEX5	ENST00000412720.6	*600414	#616716 RHIZOMELIC CHONDRODYSPLASIA PUNCTATA, TYPE 5 #202370 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 2B #214110 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 2A (ZELLWEGER)
PEX6	ENST00000304611.12	*601498	#614863 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 4B #614862 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 4A (ZELLWEGER)
PEX7	ENST00000318471.4	*601757	#215100 RHIZOMELIC CHONDRODYSPLASIA PUNCTATA, TYPE 1; #614879 PEROXISOME BIOGENESIS DISORDER 9B
PIEZO1	ENST00000301015.9	*611184	#194380 DEHYDRATED HEREDITARY STOMATOCYTOSIS 1 WITH OR WITHOUT PSEUDOHYPERKALEMIA AND/OR PERINATAL EDEMA; DHS1 #616843 LYMPHEDEMA, HEREDITARY, III; LMPH3
PIK3CA	ENST00000263967.3	*171834	#602501 MEGALENCEPHALY-CAPILLARY MALFORMATION-POLYMICROGYRIA SYNDROME; MCAP
PMM2	ENST00000268261.4	*601785	#212065 CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION, TYPE Ia; CDG1A
PPT1	ENST00000433473.3	*600722	#256730 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 1
PSAP	ENST00000394936.7	*176801	#610539 GAUCHER DISEASE, ATYPICAL, DUE TO SAPOSIN C DEFICIENCY #249900 METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY DUE TO SAPOSIN B DEFICIENCY #611721 COMBINED SAPOSIN DEFICIENCY
PTPN11	ENST00000351677.2	*176876	#163950 NOONAN SYNDROME 1; NS1; # 151100. LEOPARD SYNDROME 1; LPRD1

RAF1	ENST00000251849.4	*164760	#611553 NOONAN SYNDROME 5; NS5
RASA1	ENST00000456692.2	*139150	#608354. CAPILLARY MALFORMATION-ARTERIOVENOUS MALFORMATION; CMAVM # 608355 PARKES WEBER SYNDROME; PKWS
RIT1	ENST00000368323.3	*609591	#615355 NOONAN SYNDROME 8; NS8
RPL15	ENST00000307839.5	*604174	#615550 DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA 12; DBA12
RYR1	ENST00000359596.3	*180901	Lethal multiple pterygium syndrome; Kariminejad <i>et al.</i> BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:109
SGSH	ENST00000326317.10	*605270	#252900 MPS IIIA; SANFILIPPO SYNDROME A; HEPARAN SULFATE SULFATASE DEFICIENCY; SULFAMIDASE DEFICIENCY
SHOC2	ENST00000369452.4	*602775	#607721 NOONAN SYNDROME-LIKE DISORDER WITH LOOSE ANAGEN HAIR 1; NSLH1
SLC17A5	ENST00000355773.5	*604322	#604369 SALLA DISEASE #269920 INFANTILE SIALIC ACID STORAGE DISEASE
SLC22A5	ENST00000435065.6	*603377	#212140 CARNITINE DEFICIENCY, SYSTEMIC PRIMARY
SMPD1	ENST00000342245.8	*607608	#257200 NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE A #607616 NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE B
SOS1	ENST00000426016.1	*182530	#610733 NOONAN SYNDROME 4; NS4
SOS2	ENST00000216373.5	*601247	#616559 NOONAN SYNDROME 9; NS9

SOX18	ENST00000340356.7	*601618	#607823 HYPOTRICHOSIS-LYMPHEDEMA-TELANGIECTASIA SYNDROME; HLTS #137940 HYPOTRICHOSIS-LYMPHEDEMA-TELANGIECTASIA-RENAL DEFECT SYNDROME; HLTRS
SPRED1	ENST00000299084.4	*609291	#611431 LEGIUS SYNDROME; LGSS
SUMF1	ENST00000272902.9	*607939	#272200 MULTIPLE SULFATASE DEFICIENCY
TALDO	ENST00000319006.3	*602063	#606003 TRANSALDOLASE DEFICIENCY
THSD1	ENST00000349258.4	*616821	#236750 HYDROPS FETALIS, NONIMMUNE; NIHF
TPP1	ENST00000299427.10	*607998	#204500 CEROID LIPOFUSCINOSIS, NEURONAL, 2
UROS	ENST00000368797.8	*606938	#263700PORPHYRIA, CONGENITAL ERYTHROPOIETIC
VEGFC	ENST00000280193.2	*601528	#615907 LYMPHEDEMA, HEREDITARY, ID; LMPH1D

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und meiner Betreuerin für hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit. Durch ihre ständige Motivation und Hartnäckigkeit sowie das regelmäßige Setzen von Deadlines konnte ich mich in vielen schwierigen Phasen immer wieder motivieren, diese Arbeit zu vollenden.

Außerdem möchte ich mich bei allen an diesem Projekt beteiligten Mitarbeitern aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, der Pränatalabteilung der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, dem Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz, dem Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz und aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik bedanken.

Der größte Dank gebührt jedoch meiner Frau, die durch ihre Hilfe und ihren Einsatz bei der Betreuung unserer Kinder und der Organisation des Familienlebens neben ihrer eigenen beruflichen Tätigkeit es mir überhaupt erst ermöglicht hat, diese Arbeit zu diesem Zeitpunkt in unserem Leben zu Ende zu führen. Für dein Engagement und deine Geduld bin ich dir unsagbar dankbar.

10 Tabellarischer Lebenslauf

