

Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag S05-03
Version 1.0
Stand: 05.11.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.09.2005

Interne Auftragsnummer:

S05-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Sonografie, Ultraschallscreening, Schwangerschaft, Testgüte, Fehlbildungs-screening

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ultraschallscreening in der Schwangerschaft: Testgüte hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien. Vorbericht S05-03. Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
4 Methoden.....	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	6
4.1.3 Zielgrößen	6
4.1.4 Studientypen.....	7
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	7
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	7
4.2 Informationsbeschaffung.....	8
4.2.1 Literaturrecherche	8
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	9
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	9
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	10
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	10
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	12
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse	12
4.4.4 Subgruppenanalyse.....	13
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	13
4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan	13
4.5.2 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	13

5	Ergebnisse	14
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	14
5.1.2	Anfrage an Hersteller	16
5.1.3	Anfrage an Autoren (oder Fachgesellschaften).....	16
5.1.4	Resultierender Studienpool	16
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	17
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	17
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	40
5.3	Ergebnisse nach Screeningverfahren und Anomalien.....	46
5.3.1	Screening im 1. Trimester; alle fetalen Anomalien.....	46
5.3.2	Screening im 2. Trimester; alle fetalen Anomalien.....	49
5.3.3	Screening in anderen Trimestern; alle fetalen Anomalien	52
5.3.4	Screening im 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien	53
5.3.5	Screening im 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien	57
5.3.6	Screening in allen Trimestern; Trisomie 21	59
5.3.7	Screening in allen Trimestern; Trisomie 18	62
5.3.8	Screening in allen Trimestern; Trisomie 13	63
5.3.9	Screening in allen Trimestern; Lippen- Kiefer- Gaumen-Spalten (LKG)	64
5.3.10	Screening in allen Trimestern; strukturelle Fehlbildungen	65
5.3.11	Screening in allen Trimestern; kardiovaskuläre Fehlbildungen.....	68
5.4	Zusammenfassung.....	71
6	Diskussion	76
6.1	Qualifikation der Untersucher	76
6.2	Qualität der Ultraschallgeräte	78
6.3	Nackentransparenzmessung.....	79
6.4	Vorangegangene systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur diagnostischen Güte	80
6.5	Annahmen, Grenzen und Unsicherheiten dieses Berichts.....	84
6.6	Implikationen für die Forschung.....	87
6.7	Implikationen für die Praxis	88
7	Fazit	91
8	Literatur.....	93
8.1	Eingeschlossene Studien	93

8.2	Zitierte Literatur	100
Anhang A –	Suchstrategien	108
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit	Ausschlussgründen.....	124
Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA-Berichte.....		186
Anhang D – Tabellen mit Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen.....		188
Anhang E – Ergebnisse der Bewertung der Studienqualität (QUADAS).....		200
Anhang F – Studiencharakteristika und ihre Operationalisierung im Bericht		209

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien und zusätzliche Publikationen	16
Tabelle 2: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht	18
Tabelle 3: Eingeschlossene Studien mit Screening im 2. Trimester – Übersicht	22
Tabelle 4: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. bis 2. Trimester – Übersicht.....	24
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien mit Screening in anderen Trimestern – Übersicht.....	26
Tabelle 6: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester.....	27
Tabelle 7: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 2. Trimester.....	33
Tabelle 8: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. bis 2. Trimester	36
Tabelle 9: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten	39
Tabelle 10: Studienqualität der Studien im 1. Trimester	41
Tabelle 11: Studienqualität der Studien im 2. Trimester	43
Tabelle 12: Studienqualität der Studien im 1. bis 2. Trimester.....	44
Tabelle 13: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten	45
Tabelle 14: Gliederung der Ergebnisse nach Untersuchungszeitpunkt und Anomalie.....	46
Tabelle 15: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Anomalien.....	47
Tabelle 16: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien	48
Tabelle 17: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien.....	49
Tabelle 18: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. und 2. Trimester; alle Anomalien.....	50
Tabelle 19: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien	51
Tabelle 20: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien	52
Tabelle 21: Sensitivitäten und Spezifitäten; andere Trimester; alle Anomalien.....	53
Tabelle 22: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien	54
Tabelle 23: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien	56
Tabelle 24: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien	56

Tabelle 25: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien	57
Tabelle 26: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien	58
Tabelle 27: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 21	60
Tabelle 28: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21	61
Tabelle 29: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21	62
Tabelle 30: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 18	63
Tabelle 31: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 13	64
Tabelle 32: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. bis 2. Trimester; Lippen- Kiefer-Gaumen-Spalten	65
Tabelle 33: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen	66
Tabelle 34: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen	67
Tabelle 35: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen	67
Tabelle 36: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen	68
Tabelle 37: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen	70
Tabelle 38: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen	70
Tabelle 39: Detektionsraten nach untersuchter Fehlbildung und Zeitpunkt der Untersuchung	73
Tabelle 40: Zusammenhänge zwischen Detektionsraten und ausgewählten Studiencharakteristika	74
Tabelle 41: Positiv und negativ prädiktive Werte mit Prävalenzen aus dem Mainzer Modell	75
Tabelle 42: Ergebnisse anderer Übersichten zur diagnostischen Güte in Abhängigkeit von Qualifikation und Gerätequalität	83
Tabelle 43: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien	189
Tabelle 44: Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien	190
Tabelle 45: Sensitivitätsanalysen; andere Trimester; alle fetalen Anomalien	191
Tabelle 46: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien	192
Tabelle 47: Sensitivitätsanalysen; 1.- 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien	193
Tabelle 48: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 21	194
Tabelle 49: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 18	195

Tabelle 50: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 13	196
Tabelle 51: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.....	197
Tabelle 52: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen	198
Tabelle 53: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen	199
Tabelle 54: Deutsche Übersetzung der QUADAS-Items.....	200
Tabelle 55: Studienqualität der Studien im 1. Trimester	201
Tabelle 56: Studienqualität der Studien im 2. Trimester	205
Tabelle 57: Studienqualität der Studien im 1.+2. Trimester	207
Tabelle 58: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten	208

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche, Literaturscreening und endgültiger Studienpool für den Bericht.....	15
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CUBS	Clinical Utility Baseline Study
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Diagnostic Odds Ratio (diagnostisches Odds Ratio)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LKG	Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
Md	Median
MHz	Megahertz
NHS	National Health Service (GB)
NNS	Number need to screen
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NT	Nackentransparenz
PPW	Positiv prädiktiver Wert
QUADAS	QUAlity Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies
RADIUS	The Routine Antenatal Diagnostic Imaging Ultrasound Study
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität
sROC	Summary Receiver Operating Characteristics
SSW	Schwangerschaftswoche
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
SURUSS	The Serum, Urine, and Ultrasound Screening Study

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.09.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Ermittlung der Testgüte des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte abschließend am 29.05.2006. Der Auftrag bezieht sich auf die Ermittlung der diagnostischen Güte des Schwangerschafts-Ultraschallscreenings in Abhängigkeit von unterschiedlichen Screeningmodalitäten und mit besonderer Berücksichtigung der so genannten „Nackentransparenz“.

Angeborene Fehlbildungen werden in schwerwiegende/große (major) und leichte/kleine (minor) eingeteilt. Die schwerwiegenden/großen Fehlbildungen werden als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe definiert, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind [1]. Des Weiteren können Fehlbildungen je nach Ursache, Zeitpunkt und Ausmaß in die folgenden 4 Kategorien eingeteilt werden: Malformationen (mangelnde Gewebsbildung), Deformationen (durch mechanischen Stress auf normales Gewebe), Disruptionen (Destruktion von normalem Gewebe) und Dysplasien (abnorme Zell- oder Gewebsstruktur) [1,2]. Darüber hinaus werden in der Literatur Sequenzen (Muster mehrerer Anomalien, die auf eine Ursache zurückgeführt werden können) von Assoziationen (Muster mehrerer Anomalien ohne erkennbare Ursache) unterschieden [2,3]. Noch existieren in unterschiedlichen Studien bzw. Registern verschiedene Definitionen und Abgrenzungen, die eine einheitliche Erfassung erschweren. Zunehmend wird jedoch der Versuch unternommen, die Kodierungssysteme zu vereinheitlichen [4,5].

Bisher gibt es in Deutschland keine flächendeckende systematische Erhebung pränatal diagnostizierter Fehlbildungen. Darüber hinaus existiert seit dem 01.01.1997 keine Meldepflicht für Fehlbildungen mehr [2,6]. Daher liegen nur Schätzungen zu Häufigkeitsverteilungen, differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten und der Prognose angeborener Fehlbildungen vor. Diese gehen je nach Erfassungsverfahren und Berechnungsmethode sehr weit auseinander. Eine Berechnung des Mainzer Registers geht für das Jahr 1998 davon aus, dass von 770 744 Kindern, die in Deutschland zur Welt kamen, etwa 49.000 eine schwerwiegende Fehlbildung aufwiesen (5–7%) [2,5]. Eine Schätzung der Perinatalerhebung Westfalen-Lippe aus demselben Jahr geht von mindestens 3–5% Fehlbildungen aus, von denen lediglich 20% schwerwiegend waren [6]. Der Unterschied lässt sich zumindest teilweise dadurch erklären, dass im Mainzer Register jede Schwangerschaft aktiv nachverfolgt wird (aktives Register), sodass Fehlbildungen genauer erfasst werden können [7]. Bis zum Jahr 2004 hat sich die Anzahl der Lebendgeborenen auf 705 622 reduziert [8]. Aktuelle Angaben über die Zahl der Kinder mit angeborenen Fehlbildungen fehlen jedoch.

Ein Viertel aller kindlichen Todesfälle kann in Zusammenhang mit angeborenen Fehlbildungen gebracht werden. Kinder mit Fehlbildungen machen etwa ein Drittel aller stationären

pädiatrischen Aufnahmen aus [2]. Von allen Feten mit schwerwiegenden Fehlbildungen, die im Jahr 2004 im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erfasst wurden, wurden 85,1% lebend geboren, 0,7% tot geboren, 1,7% waren Spontanaborte und 11,2% induzierte Aborte [9]. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erweisen sich die Diagnose oder Prävention schwerwiegender Fehlbildungen, ihre bestmögliche Therapie sowie die Hilfe für betroffene Kinder und Eltern als zentrale Aufgaben des Gesundheitssystems [2].

Seit den 1980er-Jahren hat sich die Zahl der Gebärenden über 35 Jahren in Europa von 8% auf 14% erhöht. Zeitgleich erhöhte sich auch die Inzidenz von Chromosomenanomalien [10]. In manchen europäischen Regionen hat sich das durchschnittliche Risiko einer Schwangeren, ein Kind mit einer Trisomie 21 zu gebären, seither verdoppelt. Die Gesamtprävalenz hat jedoch über alle Regionen hinweg tendenziell abgenommen. Dies wird auch den verbesserten Screeningverfahren und der Zunahme medizinisch induzierter Aborte zugeschrieben [10,11].

Da ein beträchtlicher Teil der Fehlbildungen nicht aufgrund von Risikofaktoren, sondern im Rahmen der Routinesonografie entdeckt wird, ist eine generelle Untersuchung aller Schwangeren eher indiziert als eine gezielte Ermittlung von Risikoschwangerschaften, gefolgt von diagnostischer Absicherung [12]. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse einiger Studien darauf hin, dass durch die zunehmende Erfahrung der Untersucher und die stetige technische Verbesserung der Ultraschallgeräte immer bessere Detektionsraten erzielt werden können [13]. Man erwartet, dass durch ein verbessertes Ultraschallscreening ein Teil der invasiven Diagnoseverfahren, die mit deutlich höheren Risiken behaftet sind, überflüssig wird [14].

Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

Das Ultraschallscreening hat in den vergangenen Jahren einen „zentralen Stellenwert in der Schwangerenvorsorge“ erhalten [14]. In den Mutterschaftsrichtlinien [15] sind drei routinemäßige Ultraschalluntersuchungen vorgesehen. In jedem Trimester (Trimenon oder Drittel) der Schwangerschaft soll eine Untersuchung durchgeführt werden [15,16]. Für das Fehlbildungsscreening ist v. a. die Zweittrimesteruntersuchung relevant (19.–22. SSW). Zentrale Bestandteile dieser Untersuchung sind die Erfassung biometrischer Indikatoren, sowie die Überprüfung auf Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen [15].

Unterschiedliche Screeningprogramme

Betrachtet man die Ultraschallscreeningprogramme im internationalen Vergleich, so werden Unterschiede hinsichtlich der folgenden Charakteristika deutlich:

- Anzahl der Routineuntersuchungen
- Zeitpunkte (oder -spannen) der Untersuchungen
- Kombination mit Biomarkern (z. B. Tripletest)

- klinische Erfahrung der durchführenden Personen
- Qualität der apparativen Ausstattung
- Konsequenzen eines positiven Tests

Eine Synopse der unterschiedlichen Programme in 11 europäischen Ländern findet sich auf der Homepage des Eurocat-Registers [17]. Insbesondere anhand dieses Registers wird ersichtlich, dass sich die Detektionsraten im regionalen Vergleich deutlich unterscheiden [18]. Beispielsweise liegen die Detektionsraten für schwerwiegende strukturelle Fehlbildungen in einer Spannbreite zwischen 25 % (Zagreb, Kroatien) und 88 % (Paris, Frankreich). Da die Verfügbarkeit von Ressourcen, die Rechtsprechung bezüglich des Schwangerschaftsabbruchs und andere soziokulturelle Einflüsse ebenfalls wichtige Einflussfaktoren sind, ist es allerdings nicht möglich, aus diesem Vergleich unmittelbar Rückschlüsse auf die Effektivität der einzelnen Programme abzuleiten [17].

Qualifikation der Untersucher

In einigen Publikationen wird auf die Bedeutung der Qualifikation der Untersucher im Hinblick auf das Erreichen zufriedenstellender Detektionsraten hingewiesen [19-22]. So vergibt beispielsweise die Fetal Medicine Foundation in London Zertifikate für das Ablegen theoretischer und praktischer Prüfungen in unterschiedlichen geburtshilflichen Ultraschalluntersuchungen [23]. In analoger Weise erteilt auch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Zertifikate nach dem so genannten Stufenplan [24]. Diese Anforderungen sind mittlerweile juristisch geläufig, sodass sie auch für gutachterliche Entscheidungen an Relevanz gewinnen [20]. Die Zusammenhänge zwischen der Qualifikation der Untersucher und den Detektionsraten sind jedoch bisher nur vereinzelt empirisch untersucht worden [16,19]. Systematische Zusammenfassungen dieser Ergebnisse sind den Autoren dieses Berichtes nicht bekannt.

Nackentransparenz

Die Begriffe „Nackenfalte“, „Nackenödem“ und „Nackentransparenz“ werden in diesem Bericht synonym verwendet und beschreiben die maximale Dicke der Unterhautschicht über der zervikalen Wirbelsäule, die sich im Ultraschall als vermehrt schalldurchlässig (transparent) erweist [16,25]. Diese wird zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bei einer Scheitelsteißlänge zwischen 38 und 84 mm gemessen [16,25]. Anhand der gemessenen Nackendicke, des Alters der Mutter, der Scheitelsteißlänge und der SSW kann ein adjustiertes Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie berechnet werden. Die exakte Messung der Nackentransparenz ist derzeit nicht in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt [15,20].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der Testgüte des Schwangerschafts-Ultraschallscreenings hinsichtlich der Detektion fetaler Anomalien

- in Abhängigkeit von der Qualifikation der Untersucher und
- der Qualität der eingesetzten Geräte.

Dabei sollte insbesondere auch die Messung der Nackentransparenz berücksichtigt werden.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.09.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Ermittlung der Testgüte des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft hinsichtlich der Entdeckungsrate fetaler Anomalien beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 29.05.2006.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Ein erster Berichtsplan in der Version vom 31.07.2006 wurde am 07.08.2006 im Internet veröffentlicht und am 05.07.2007 durch ein Amendment ergänzt. Zum Berichtsplan (inklusive des Amendments konnten bis zum 03.08.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluß an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 27.08.2007) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Als Untersuchungspopulation kamen alle schwangeren Frauen in Betracht. Da davon ausgegangen wird, dass die Güte der diagnostischen Verfahren in den vergangenen 10 Jahren deutlich zugenommen hat, sollten nur Studien ab einem Publikationsdatum 01.01.1994 in den Bericht eingeschlossen werden.

Ausgeschlossen waren Untersuchungen bei Frauen mit einer spezifischen Indikation (Risikoschwangere). Untersuchungen bei Frauen über 35 Jahre wurden in die Bewertung eingeschlossen, auch wenn diese Gruppe in Deutschland als Risikoschwangere gilt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Als Intervention wurden die Untersuchungen im 1. und/oder 2. Trimenon betrachtet. Insbesondere sollte die Messung der nuchalen Transparenz im 1. Trimenon berücksichtigt werden. Der Goldstandard, mit dem das Screening verglichen werden sollte, war die Befundbestätigung post partum/post sectionem/post abortum oder die Amniozentese.

Eingeschlossen wurden alle Ultraschalluntersuchungen zur Detektion schwerwiegender/großer (major) fetaler Fehlbildungen. Ausgenommen waren die Dopplersonografie, und Kombinationen mit anderen Tests (z. B. mit Serummarkern). Im Hinblick auf die Erkennung von Chromosomenanomalien sollte nur der Softmarker nuchale Transparenz betrachtet werden. Unter Softmarkern versteht man kleinere (anatomische) Veränderungen, die bei Ultraschalluntersuchungen entdeckt werden. Diese können Hinweise auf Chromosomenanomalien oder Herzfehlbildungen liefern. Häufig verwendete Softmarker für Trisomie 21 sind beispielsweise die parietale Schädelbreite, Verkürzungen von Femur und Humerus, eine Erweiterung der Nierenbecken, die Plexus-choroideus-Zyste, eine singuläre Nabelschnurarterie, ein echogener kardialer Fokus oder das Fehlen des Nasenbeins.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden in erster Linie die Sensitivität und die Spezifität festgelegt. In den Meta-Analysen wurde als zusammenfassende Zielgröße das Diagnostic Odds Ratio (DOR) verwendet. In der zusammenfassenden Tabelle 41 wurden darüber hinaus die positiv prädiktiven Werte (PPW) und die negativ prädiktiven Werte (NPW) angegeben.

4.1.4 Studientypen

Zur Evaluation diagnostischer Verfahren liefern (Diagnose-)Studien der Phase 3 (Anwendungssituationen bei unbekanntem Krankheitsstatus) die zuverlässigsten Ergebnisse und kamen daher für die Fragestellung dieses Berichts in erster Linie in Betracht [26].

Darüber hinaus liefern randomisierte klinische Studien (RCTs) für den Vergleich zweier Screeningmodalitäten die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der diagnostischen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind [26].

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht wurden daher (Diagnose-)Studien der Phase 3 und RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur eingeschlossen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Wenn in einer Studie die diagnostische Güte des Ultraschallscreenings hinsichtlich mehrerer Fehlbildungen berichtet wurde, wurden, sofern alle Angaben zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel dokumentiert waren, alle Daten extrahiert. Auch Studien, die über ein Screening auf unterschiedliche Chromosomenanomalien berichteten, wurden auf diese Weise extrahiert. Hierbei wurden jedoch die Feten mit den jeweils anderen Chromosomenanomalien aus der Analyse herausgenommen, um nicht als falsch positiv betrachtet zu werden. Dadurch unterscheiden sich in den Auswertungen die Fallzahlen ein und derselben Studie bezüglich unterschiedlicher Chromosomenanomalien.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In den Bericht wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien	
E1	Nicht vorselektiertes Screeningkollektiv von schwangeren Frauen
E2	Untersuchungen im 1. und/oder 2. Trimester: wie unter 4.1.2 definiert
E3	Goldstandard: endgültiger Befund (wie unter 4.1.2 definiert)
E4	Alle Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel zur Bestimmung der Testgüte – Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Likelihood Ratio, DOR – sind vorhanden oder können aus vorhandenen Daten errechnet werden.
E5	Randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3 (wie unter 4.1.4 definiert)
E6	Publikationsdatum ab dem 01.01.1994

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Volltextpublikation verfügbar ^a
A4	Risikokollektiv ^b
A5	Keine Angaben über die Gerätequalitäten (z.B. Alter, technische Daten) ermittelbar
A6	Weder Angaben über die Qualifikation der Untersucher (z.B. Berufsgruppe, Erfahrung) noch Angaben zum Untersuchungssetting (z.B. Zentrum, Doppelbefundung) ^c
A7	Doppleruntersuchungen
A8	Softmarker (außer Nackenödem)
A9	Kombinationen mit biochemischen Markern
A10	Untersuchungen ausschließlich im 3. Trimenon
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. b: Studien, die Frauen über 35 Jahre einschließen, sind hiervon ausgenommen und werden berücksichtigt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im Prinzip jede schwangere Frau ein Risiko hat, ein Kind mit einer Fehlbildung zu gebären. Man würde jedoch nicht immer von einer „Risikoschwangerschaft“ sprechen. Gemeint sind hier also nur Frauen mit einem im Vergleich zum Durchschnitt erhöhten Risiko („high risk pregnancies“). c: Wenn in einer Publikation keine Angabe zur Qualifikation der Untersucher gemacht wird, es sich aber um ein Haus der Versorgungsstufe II oder III handelt, wird eine entsprechende Qualifikation angenommen.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte Studien zu identifizieren, die zur Bestimmung der diagnostischen Güte des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Bibliographische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), CINAHL)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

- Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:
- Erstrecherche am 02.10.2006 (MEDLINE und Cochrane-Datenbanken) und 11.10.2006 (EMBASE; CINAHL)
- Nachrecherche am 29.03.2007 für den Zeitraum 09/2006 bis 03/2007 nach Veröffentlichung des Berichtsplans (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane-Datenbanken)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels entsprechend adaptierter Suchstrategien (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den auf Sekundärliteratur spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Die schriftliche Anfrage bei den Herstellern von Ultraschallgeräten lieferte keine weiteren Publikationen.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die einer der beiden Reviewer als potenziell relevant erachtete, wurden bestellt und anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Anfragen bei Autoren oder Sponsoren der Studien wurden nicht gestellt, da sich hierzu keine Notwendigkeit ergab.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus dieser Anhörung kann in den Bericht einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Mehrfachpublikation derselben Studie)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand einer vorher definierten Excel-Tabelle vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung der Extraktionstabelle durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Zur qualitativen Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde die QUADAS-Checkliste verwendet (QUALity Assessment tool for Diagnostic Accuracy Studies) [27]. Inhalt dieser Liste sind Elemente zur Beurteilung der internen und externen Validität der einzelnen Studien, die als wesentlich für die Studienqualität angesehen werden. Die Entwicklung und Validierung dieses Instruments basiert auf 3 systematischen Übersichten, einer Delphi-Umfrage und einer Fokusgruppe mit Experten in diagnostischen Genauigkeitsstudien [27]. Die 14 Fragen dieses Instruments sind in Anhang E abgedruckt.

QUADAS beinhaltet Fragen bezüglich des Bias, der Variabilität und der Qualität der Studie – wobei Bias die Validität und die Variabilität sowie die Generalisierbarkeit der Resultate einschränken kann.

Die meisten Fragen in QUADAS beziehen sich auf das Bias der Studie (3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12 und 14), 2 Fragen fokussieren auf die Variabilität innerhalb der Studie (1, 2) und 3 auf die Qualität der Publikation (8, 9, 13).

Im vorliegenden Bericht wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel (QUADAS ≥ 9)
- leichte Mängel (QUADAS 4 – 8)
- grobe Mängel (QUADAS ≤ 3)
- unklar (mehr als 7 der 14 QUADAS-Fragen unklar)

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ lagen dann vor, wenn davon ausgegangen wurde, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen würde. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, sofern möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Darüber hinaus erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

Für jeden Test ist die Spannbreite der Sensitivität, Spezifität und des DOR berechnet worden sowie gegebenenfalls mögliche Spannbreiten von positiven und negativen prädiktiven Werten auf der Basis unterschiedlicher Prävalenzschätzungen.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Als zentrale Studiencharakteristika wurden im Vorfeld das Design der jeweiligen Studie (prospektiv vs. retrospektiv), die Versorgungsstufe der jeweiligen Institution, die Qualifikation der Untersucher, die Qualität der eingesetzten Geräte sowie das jeweils umgesetzte Screeningprogramm festgelegt und für die eingeschlossenen Studien extrahiert.

Für die eingeschlossenen Studien wurden die Zielgrößen wie in 4.1.3 beschrieben extrahiert oder bei fehlenden Angaben, falls möglich, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Zentrale Einflussfaktoren der Detektionsrate sowie deren Operationalisierung im Rahmen dieses Berichts sind in Anhang F zusammengefasst.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Daten zu einer Zielgröße wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Die Heterogenität der Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios und des DOR wurde mithilfe der I^2 -Statistik berechnet. Gravierende Heterogenität wurde bei einem I^2 -Wert $> 75\%$ angenommen. Da in allen Analysen eine gravierende Heterogenität vorlag, erfolgte keine gepoolte Analyse der o. g. Testgütekriterien und es wurden keine summary-Receiver-Operating-Characteristic (sROC)-Kurven, getrennt nach Studientyp, berechnet.

Bei einer ausreichenden Anzahl verfügbarer Studien wurde die Heterogenität mithilfe von Metaregressionen weiter untersucht.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software MetaDiSc durchgeführt [28].

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich der folgenden 2 Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- Studiendesign

- biometrische Qualitätsbewertung (QUADAS; siehe Abschnitt 4.3)

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten nach Trimester und Indikationen zeigte sich, dass jeweils nur wenige Studien in die einzelnen Meta-Analysen eingingen. Die Bewertung der Heterogenität der Studienergebnisse basierte primär auf dem I^2 -Maß [29].

4.4.4 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren im Berichtsplan für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Gestationsalter (Trimenon)
- Gerätequalitäten
- Qualifikation der Untersucher
- Chromosomenveränderungen versus nicht chromosomal bedingte Fehlbildungen

Bei auffälligen Heterogenitäten (I^2 -Wert $\geq 75\%$) wurden Meta-Analysen für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt. In den Fällen, in denen I^2 in der vorliegenden Nutzenbewertung über 75% lag, wurden keine gepoolten Werte für Sensitivitäten und Spezifitäten dargestellt.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Es wurden keine Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan vorgenommen.

4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan

Die Stellungnahme zum Berichtsplan resultierte in keiner Änderung des Berichtsplans.

4.5.2 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Während der Erstellung des Vorberichts wurden keine Änderungen vorgenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurden mit den in Anhang A beschriebenen Suchanfragen in 4 Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane-Datenbanken) 6704 Referenzen gefunden. Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen weitere 182 Referenzen in das Literaturscreening ein.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden 4922 Referenzen im Titel- und Abstractscreening geprüft. Davon wurden 4379 bereits in diesem Schritt ausgeschlossen, weil sie offensichtlich thematisch oder methodisch nicht der Fragestellung dieses Berichts entsprachen. Die Nachrecherche lieferte 491 Referenzen, von denen 419 bereits im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen wurden.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 615 potenziell relevante Publikationen, von denen 613 im Volltext gesichtet wurden (2 konnten nicht als Volltext beschafft werden). Aus den 20 zuvor identifizierten systematischen Übersichten und HTA-Berichten konnten keine weiteren Primärstudien eingeschlossen werden. Dies lag zum einen am Publikationsdatum der eingeschlossenen Studien; zum anderen waren in den wenigsten der in die vorangegangenen Übersichten eingeschlossenen Arbeiten Angaben sowohl zur Qualifikation der Untersucher als auch zu den Geräten zu finden. Die Zitate der 541 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Trafen auf eine Studie mehrere Ausschlussgründe zu, wurde nur einer dokumentiert.

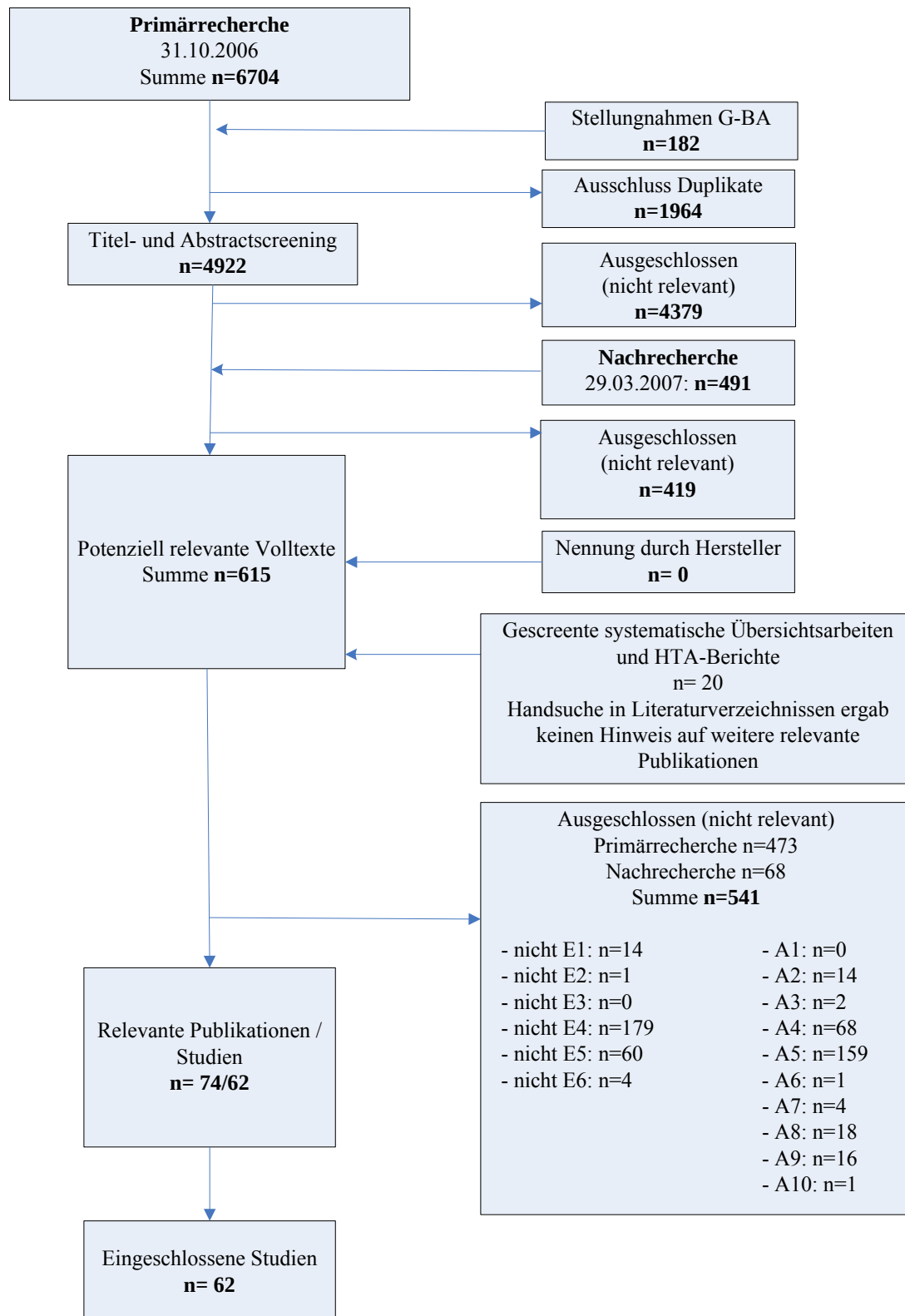


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und endgültiger Studienpool für den Bericht

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Die Anfrage an die Hersteller von Ultraschallgeräten lieferte keine weiteren Publikationen.

5.1.3 Anfrage an Autoren (oder Fachgesellschaften)

Anfragen an Autoren (oder Fachgesellschaften) wurden nicht gestellt.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 641 Arbeiten in 18 Sprachen im Volltext gesichtet. Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 62 Studien identifiziert werden, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 8.1). Für 11 der eingeschlossenen Studien lagen zusätzliche Publikationen vor, aus denen einzelne Informationen in den Bericht einfließen. Tabelle 1 enthält eine Darstellung der eingeschlossenen Studien und der dazugehörigen zusätzlichen Publikationen.

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien und zusätzliche Publikationen

Studie	zugeordnete Volltextpublikation/en	in die Bewertung eingeschlossen
Bewley (1995)	Roberts L. J. (1995)	ja
Bilardo (1998)	Pajkrt (1998)	ja
Bronshtein (1994)	Bronshtein (1991)	ja
Carvalho (2002)	Mavrides (2001)	ja
Crane (1994)	Ewigman (1993)	ja
Dimitrova (2002)	Dimitrova (2001, 2002)	ja
D'Ottavio (1998)	D'Ottavio (1997)	ja
Eurenius (1999)	Eurenius (1996)	ja
Saltvedt (2005)	Saltvedt (2006) Westin (2007)	ja ja
Saari-Kemppainen (1994)	Saari-Kemppainen (1996)	ja
Souka (2006)	Souka (2004)	ja

2 Arbeiten erschienen aufgrund des Screenings von Titel und Abstract zunächst relevant; es ist jedoch bis zur Erstellung des Vorberichts nicht gelungen, den Volltext dieser Studien zu beschaffen [33,34].

Eine Übersicht über die 541 im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Referenzen (473 aus der Primärrecherche bzw. aus den Literaturverzeichnissen der Stellungnahmen an den G-BA, 68 aus der Nachrecherche) findet sich in Anhang B. Falls für eine Publikation mehrere Ausschlussgründe vorlagen, was häufig der Fall war, ist nur einer angegeben, der aus Sicht der Autoren des vorliegenden Berichts der wichtigste war.

3 Studien, die beim Volltextscreening und bei der Datenextraktion zunächst eingeschlossen worden waren, wurden aus den nachfolgend beschriebenen Gründen wieder ausgeschlossen: Die Studie von Del Bianco et al. [30] musste ausgeschlossen werden, da sich zeigte, dass eine Doppler-Untersuchung des fetalen Herzens durchgeführt wurde (A7). Die Studie von Donnenfeld et al. [31] wurde ausgeschlossen, weil der Ausschluss von 6 Feten mit Trisomie 21 wegen anderer Anomalien nicht klar genug beschrieben war. Würde man diese Fälle – wie in anderen eingeschlossenen Studien – als richtig positiv werten, ergäbe sich insbesondere für die Sensitivität ein deutlich höherer Wert (vorher: 1/19; nachher: 7/19). Da jedoch nicht klar beschrieben war, ob diese Feten vor oder nach der Nackentransparenzmessung ausgeschlossen wurden, können die Ergebnisse dieser Studie nicht eindeutig interpretiert werden. Ein Einschluss hätte die Ergebnissicherheit des vorliegenden Berichts daher reduziert (E4). In der Studie von Weingertner et al. werden keine absoluten Zahlen für die Vier-Felder-Tafel genannt [32]. In Tabelle 5 der Publikation sind Werte für Sensitivität und Spezifität sowie positiv prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert angegeben, aus denen sich in Kombination mit der Gesamtfallzahl keine eindeutige Vier-Felder-Tafel rekonstruieren lässt (E4).

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Von den 62 in diesen Bericht eingeschlossenen Studien waren 30 prospektiv angelegt und 12 retrospektiv. In 20 Arbeiten blieb das Design unklar; da aber in den meisten dieser Studien vieles für ein retrospektives Design sprach, wurden sie in den nachfolgenden Analysen mit den retrospektiven Studien gemeinsam ausgewertet. Das Studiendesign hat daher in den Auswertungen des vorliegenden Berichts 2 Ausprägungen: „prospektiv“ und „retrospektiv“ bzw. „unklar“. 33 Studien wurden im 1. Trimester durchgeführt, 15 im 2., 8 im 1. bis 2., 2 in allen 3 Trimestern und 2 im 2. bis 3. Trimester. Die Qualifikation der Untersucher wurde bei 17 Studien als hoch, bei 43 als mittelmäßig und bei 2 als niedrig eingestuft. Die Kriterien, anhand derer die Qualifikation eingeteilt wurde, sind in Anhang F dargelegt. Die Hälfte der Studien setzte Geräte mit 256 Graustufen ein, 14 der 62 Studien benutzten Geräte, die den aktuellen Anforderungen der DEGUM genügen würden. In 28 der eingeschlossenen Studien wurde das Verfahren der Nackentransparenzmessung eingesetzt.

Aus den 62 eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 122 Vier-Felder-Tafeln extrahiert. Dies wurde ermöglicht, da mehrere Studien Daten bezüglich mehrerer Fehlbildungen berichteten. Insgesamt ergeben sich 26 Auswertungen zu allen fetalen Anomalien, 8 zu strukturellen und 13 zu kardiovaskulären Fehlbildungen, 28 zu allen chromosomalen Anomalien, 20 zu Trisomie 21, 15 zu Trisomie 18, 7 zu Trisomie 13 und 3 zu Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG). Die Studie von Carvalho konnte hinsichtlich 2 Trimester (erstes und 1. bis 2.) extrahiert werden [35]. Die Studie von Rustico konnte bezüglich 2 Untersucherqualifikationen getrennt extrahiert werden [36].

Die Tabellen 2 bis 9 fassen wesentliche Aspekte der Studiendesigns, Screeningverfahren und Studienpopulationen zusammen. Die Studien sind nach Trimestern sortiert dargestellt.

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Acacio (2001)	Brasilien	III	unklar	NT $\geq$ 2,5 mm	35,8	X	X	X					
Becker (2006)	Deutschland	III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	(35)	X	X	X	X	X		X	
Bewley (1995)	Vereinigtes Königreich	III	unklar	NT $\geq$ 3 mm	29,8	X	X	X					
Bilardo (1998)	Niederlande	III	prospektiv	NT $\geq$ 3 mm	37,1	X	X	X	X		X		
Böhmer (2003)	Deutschland	III	unklar	NT $\geq$ 95. Perzentil	22 – 43 ^f	X	X	X		X			
Bruns (2006)	Brasilien	III	unklar	NT $\geq$ 2,5 mm	32							X	
Carvalho (2002)	Vereinigtes Königreich	III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	27							X	
Chen (2004)	China	III	prospektiv	Risiko $\geq$ 1:250	37	X					X		
Cheng (2003)	Taiwan	III	k. A.	NT $\geq$ 3 mm	29	X	X	X	X				
Cunha (2002)	Portugal	III	retrospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	29	X							
Dimitrova (2005)	Bulgarien	III	prospektiv	Risiko $\geq$ 1:300	31	X	X	X					

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut- off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
D'Ottavio (1998)	Italien	III	prospektiv	NT $\geq$ 3 mm	k. A.					X			
Hafner (1998)	Österreich	II	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	28	X	X			X		X	
Has (2006)	Türkei	III	k. A.	NT $\geq$ 2,5 mm	28,2	X	X	X					
Horner (2002)	Schweiz	III	prospektiv	NT $\geq$ 95. Perzentil	k. A.	X				X			
Josefsson (1998)	Schweden	III	prospektiv	NT $\geq$ 3 mm	28					X			
Jou (2001)	Taiwan	III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	30,06		X						
Kelekci (2004)	Türkei	III	unklar	NT $\geq$ 95. Perzentil	23	X				X			
Kim (2006)	Korea	II	retrospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	29,9	X	X	X	X				
Kornman (1996)	Niederlande	II	prospektiv	NT $\geq$ 3 mm	k. A.	X				X			
Lederer (2006)	Österreich	III	unklar	NT $\geq$ 2,5 mm	35,2	X							
Maymon (1999)	Israel	III	prospektiv	NT $\geq$ 95. Perzentil	28	X							

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnitts- alter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
O'Callaghan (2000)	Australien	I + II	unklar	Risiko $\geq$ 1:300	(32)	X							
Panburana (2001)	Thailand	III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	28,71	X	X	X	X				
Pandya (1995)	Vereinigtes Königreich	II + III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	35	X	X	X	X				
Rustico (2000)	Italien	III	unklar	0	30							X	
Saltvedt (2005)	Schweden	III	prospektiv	NT $\geq$ 95. Perzentil	30,1		X			X			
Souka (2006)	Griechenland	III	unklar	NT $\geq$ 3 mm	29						X		
Srisupundit (2006)	Thailand	III	prospektiv	NT $\geq$ 95. Perzentil	29,41					X			
Taipale (1997)	Finnland	III	unklar	NT $\geq$ 3 mm	29,2	X							

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnitts- alter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Thilaganathan (1999)	Vereinigtes Königreich	III	unklar	Risiko $\geq$ 1:300	28,6	X	X						
Vimpelli (2006)	Finnland	II	unklar	NT $\geq$ 3 mm	28							X	
Wayda (2001)	Ungarn	II	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	31	X	X	X					
a: ACA = alle Chromosomenanomalien b: ACA = alle Chromosomenanomalien c: StF = strukturelle Fehlbildungen d: KvF = kardiovaskuläre Fehlbildungen e: LKG = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten f: nur Altersspanne angegeben													

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien mit Screening im 2. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Anderson (1995)	Neuseeland	I	prospektiv	–	k. A.					X			
Buskens (1996)	Niederlande	II	prospektiv	–	28,9					X		X	
Cash (2001)	Vereinigtes Königreich	II	retrospektiv	–	k. A.								X
Crane (1994)	USA	III	prospektiv	–	k. A.						X		
D'Ottavio (1998)	Italien	III	prospektiv	NT ≥ 3 mm	k. A.					X			
Jäger (1998)	Deutschland	I	retrospektiv	–	k. A.	X	X	X		X		X	
Jorgensen (1999)	Dänemark, Schweden, Norwegen	III	prospektiv	–	18 – 35 ^f		X			X	X		
Magriples (1998)	USA	II	retrospektiv	–	k. A.					X			
Rustico (1995)	Italien	II	unklar	–	15 – 39 ^f							X	
Saari- Kemppainen (1994)	Finnland	III	prospektiv	–	k. A.					X			

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit Screening im 2. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Sahinoglu (2001)	Türkei	II	prospektiv	0	k. A.					X			
Skupski (1996)	USA	II	retrospektiv	0	k. A.						X		
Stefos (1999)	Griechenland	II	unklar	0	k. A.					X			
Taipale (2004)	Finnland	II	unklar	0	29,4					X			
Tegnander (2006)	Norwegen	II	prospektiv	0	28,8							X	
Tonni (2005)	Italien	II	prospektiv	0	29								X
a: ACA = alle Chromosomenanomalien b: ACA = alle Chromosomenanomalien c: StF = strukturelle Fehlbildungen d: KvF = kardiovaskuläre Fehlbildungen e: LKG = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten f: nur Altersspanne angegeben													

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. bis 2. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Blazer (2004)	Israel	II	retrospektiv	–	31,1						X		
Bronshtein (1994)	Israel	III	retrospektiv	–	k. A.								X
Carvalho (2002)	Vereinigtes Königreich	III	prospektiv	NT $\geq$ 2,5 mm	27							X	
Comas (2002)	Spanien	III	prospektiv	NT $\geq$ 95. Perzentil	32	X							
Dimitrova (2002)	Bulgarien	I + III	unklar	–	k. A.	X	X	X					
D'Ottavio (1998)	Italien	III	prospektiv	NT $\geq$ 3 mm	k. A.	X				X			
Eurenius (1999)	Schweden	III	unklar	–	k. A.					X			
Lee (1998)	Korea	III	retrospektiv	–	k. A.					X			

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. bis 2. Trimester – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e
Nakling (2005)	Norwegen	III	unklar	–	k. A.						X		
Voigt (2001)	Deutschland	III	prospektiv	–	17 – 47 ^f	X	X	X	X				
a: ACA = alle Chromosomenanomalien b: ACA = alle Chromosomenanomalien c: StF = strukturelle Fehlbildungen d: KvF = kardiovaskuläre Fehlbildungen e: LKG = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten f: nur Altersspanne angegeben													

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien mit Screening in anderen Trimestern – Übersicht

Studie	Land	Versorgungs- stufe	Design	Grenzwert (cut-off)	Durchschnittsalter der Frauen (Median)	ACA ^a	T21	T18	T13	AFA ^b	StF ^c	KvF ^d	LKG ^e	Tri- mester
Goncalves (1994)	USA	III	retrospektiv	–	k. A.					X				2+3
Hagemann (2004)	Brasilien	I – II	prospektiv	–	25,2							X		1+2+3
Kirk (1997)	USA	II	unklar	–	29,6 ^f							X		2+3
Müller (1996)	Österreich	III	retrospektiv	–	k. A.					X				k. A.
N'Dri (1997)	Elfenbein- küste	I	retrospektiv	–	25,8					X				1+2+3
Ogge (2006)	Italien	II	prospektiv	–	k. A.							X		2+3
a: ACA = alle Chromosomenanomalien b: ACA = alle Chromosomenanomalien c: StF = strukturelle Fehlbildungen d: KvF = kardiovaskuläre Fehlbildungen e: LKG = Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten f: Durchschnittsalter der Mütter von Feten mit Fehlbildungen														

Tabelle 6: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Acacio (2001)	10-14	Kariotypisierung	hoch	Siemens Acuson Sequoia, Aspen 128XP10 und Toshiba SH140	k. A.	2	0	0
Becker (2006)	11+3 ^d - 13+3 ^e	Geburtsakte, Autopsiebericht, Ultraschalluntersuchung	hoch	Siemens Acuson 128XP10, Siemens Acuson Sequoia	8-14 MHz	2	0	1
Bewley (1995)	8-14 (56 bis 97 Tage)	versch. Register, 2 postalische Befragungen der Frauen, des Allgemeinmediziners und der Geburtsklinik (sofern bekannt); Nachfassaktion per Telefon	mittelmäßig	Siemens Acuson 128, Aloka 650 SSD, Hitachi EUB26	3,5 MHz Sektorsonde, 3,5 MHz Konvexsonde, 5 MHz Linearsonde	3	0	0
Bilardo (1998)	10-14	Kariotypisierung	mittelmäßig	Hitachi EUB, 15A, 565, Toshiba SSA 250A	3,5-5 MHz Konvexsonde	3	0	0
Böhmer (2003)	11-14	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese	hoch	GE Logiq 700	k. A.	1	1	1

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultra-schaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Bruns (2006)	11-14	Echokardiografie	mittelmäßig	Siemens Acuson XP10, Siemens Acuson Aspen, Sonoace 9900, Toshiba SSH-140A, GE Voluson 730	k. A.	5	0	0
Carvalho (2002)	10-10 bzw. 18-23 ^f	Echokardio-graphie	mittelmäßig	ATL 3000/5000, Siemens Acuson XP10	3,5 – 7,5 MHz Konvexsonde	3	0	1
Chen (2004)	12-14	Amniozentese, Nachuntersuchung	hoch	Acuson 128 XP 10 oder Sequoia	5-7 MHz Konvexsonde transabdominal 5-10 MHz Konvexsonde transvaginal	2	0	1
Cheng (2003)	10-14	Echokardiografie, Amniozentese	mittelmäßig	Siemens Acuson 128	6 MHz transabdominal	1	0	0

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Greäte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Cunha (2002)	9-15	k. A.	mittelmäßig	ALOKA SSD 2000	transvaginal	1	1	1
Dimitrova (2005)	11-14	Kariotypisierung	hoch	Kontron Sigma 44 HVCD, ALOKA SSD 1700, LOGIQ 400	k. A.	1	1	1
D'Ottavio (1998)	13-15 20-22 ^g	spätere Untersuchung mit Ultraschall, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Acuson 128 XP10 und XP4	5 MHz transvaginal oder 3,5-5 MHz transabdominal	2	0	1
Hafner (1998)	10-13	Amniozentese, Kariotypisierung, spätere Ultraschalluntersuchung, postpartiale Echokardiografie	hoch	Siemens Acuson	5 MHz Konvexsonde transabdominal	1	0	1
Has (2006)	11-14	Chorionzottenbiopsie und Amniozentese	mittelmäßig	Aloka Prosound SSD-5000	2,5-5 MHz transabdominal	1	1	1
Horner (2002)	10-14	spätere Ultraschalluntersuchung, Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Post-partum-Untersuchung	mittelmäßig	ATL HDI 3000, GE Logic 700, Kretz 530D		3	1	1

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Josefsson (1998)	12-13	Amniozentese, zusätzliche Ultraschalluntersuchung, Geburtsakte und nationales Perinatalregister, histopathologische Untersuchung	mittelmäßig	Aloka SSD 650	3,5 MHz	1	0	0
Jou (2001)	9-14	Kariotypisierung	mittelmäßig	Siemens Acuson 128XP 10	5 MHz transabdominal	1	0	1
Kelekci (2004)	11-14	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese	hoch	GE Logic 400 MD	4 – 8 MHz	1	1	1
Kim (2006)	11-14	ärztliche Untersuchung, Geburtsakte	mittelmäßig	ATL HDI 3000	k. A.	1	1	1
Kornman (1996)	≤ 13	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese	mittelmäßig	Siemens Acuson 128, Aloka 650	3,5 oder 5 MHz	1	0	0
Lederer (2006)	11-14	Kariotypisierung	mittelmäßig	GE LOGIC 9, GE VOLUSON 730 Expert		2	1	1
Maymon (1999)	10-14	Kariotypisierung	mittelmäßig	Advanced Technology (ATL) HDI 3000	4 MHz	1	1	1

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
O'Callaghan (2000)	k. A.	Kariotypisierung	mittelmäßig	Siemenas Acuson Aspen, Acuson XP-10, Toshiba sonolayer SSA-270A	k. A.	3	0	1
Panburana (2001)	10-13	Kariotypisierung, Nachbeobachtung	mittelmäßig	Toshiba 140	5 MHz transabdominal	1	0	0
Pandya (1995)	10-14	Kariotypisierung	mittelmäßig	Toshiba SSA 250A	5 MHz	2	0	0
Rustico (2000)	13-15	spätere Ultraschalluntersuchungen, Kariotypisierung, Autopsiebefund	mittelmäßig	Diasonics CV 400, Siemens Acuson XP 128	5-7,5 MHz	2	0	0
Saltvedt (2005)	12-14	Geburtsakte, schwedisches Fehlbildungsregister, pathologische Untersuchungen, Autopsie und Kariotypisierung	mittelmäßig	Aloka 1400, SSD 2000, 4000 oder 5000	3,5 – 5 MHz Konvexsonden	4	0	1
Souka (2006)	11-14	spätere Ultraschalluntersuchungen, Kariotypisierung, Nachbeobachtung	hoch	ATL Ultramark 9 HDI	5-9 MHz Konvexsonde transvaginal	1	0	1

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Srisupundit (2006)	11-14	Untersuchung der Neugeborenen bzw. Aborte	hoch	Aloka Prosound 5000	3,5 MHz Konvexsonde transabdominal	1	1	1
Taipale (1997)	10-16	Geburtsakte, Perinatalregister	mittelmäßig	Hitachi EUB	6,5 MHz transvaginal	1	0	1
Thilaganathan (1999)	< 14	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese	mittelmäßig	Toshiba SSA-250, Siemens Accuson 12XP/4, Aloka 650CL	7,5 MHz Konvexsonde	3	0	0
Vimpelli (2006)	11-13+6 ^h	zweiter Untersuchungszeitpunkt durch andere Untersucher, Geburtsakte, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Hitachi EUB-6000	5-7,5 MHz transvaginal	1	1	1
Wayda (2001)	10-12	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Kordozentese	mittelmäßig	Combison 530, 3D, Kretz Technik	6,5-7,5 MHz transvaginal	1	1	1
a: vgl. Operationalisierung im Anhang F b: 1 = Gerät erfüllt die aktuellen Anforderungen der DEGUM (oder ist auf der Altgeräteliste gelistet), 0 = Gerät erfüllt die Kriterien der DEGUM nicht c: 1 = Gerät verfügt über 256 Graustufen, 0 = Gerät verfügt über weniger als 256 Graustufen d: 11+3 = 11 Wochen, 3 Tage e: 13+3 = 13 Wochen, 3 Tage f: die Studie von Carvalho (2002) konnte bezüglich zweier Trimester ausgewertet werden: 1. bzw. 1. bis 2. g: Die Studie von D'Ottavio (1998) konnte bezüglich dreier Trimester ausgewertet werden: 1. bzw. 1. bis 2. bzw. 2. h: 13+6 = 13 Wochen, 6 Tage								

Tabelle 7: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 2. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Anderson (1995)	16-20	Geburtsakte bzw. Autopsiebericht	niedrig	Siemens Acuson 128 XP Toshiba SSA-77B, SSA-100A oder SSA-240	k. A.	4	0	0
Buskens (1996)	16-24	Nachverfolgung bis 6 Monate nach Geburt	niedrig	Hitachi EUB415/450, Aloka SSD 650/ 620/ 650CL, Toshiba SSA 240A/ 250A/90, Siemens Sonoline SLI	3,5 – 3,75 MHz	9	0	0
Cash (2001)	8-12	Nachuntersuchung, Geburtsakte, Autopsiebericht	mittelmäßig	Toshiba 140 oder 250	3,5-5 MHz	2	0	0
Crane (1994)	< 24	Geburtsakte, Nachbeobachtung bis 6 Wochen nach Geburt	mittelmäßig	Acuson 128, 128XP ATL Ultramark 4 der 8	k. A.	4	0	0
D'Ottavio (1998)	13-15 20-22 ^d	spätere Untersuchung mit Ultraschall, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Acuson 128 XP10 und XP4	5 MHz transvaginal oder 3,5-5 MHz transabdominal	2	0	1
Jäger (1998)	21-24	Diagnose nach Geburt	hoch	Acuson 128 XP-10	3,5 – 5 MHz	1	0	1

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 2. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Jorgensen (1999)	17-19	Kariotypisierung, Autopsiebericht, Nachverfolgung	mittelmäßig	Picker 7000/9000, Hitachi EUB 400/ 410/ 450/565, PIE 1150, Dornier A1, Aloka Fanasonic 190, SSD: 256/270/650/ 650CL/680/870	3,5 – 5 MHz	17	0	0
Magriples (1998)	15-26	Auffällige Befunde wurden mit detaillierteren Ultraschalluntersuchungen überprüft.	mittelmäßig	ATL Ultramark 4	3,5 MHz Konvexsonde	1	0	0
Rustico (1995)	20-22	Kariotypisierung, spätere Ultraschalluntersuchung, postnatale Echokardiografie, Autopsiebericht	mittelmäßig	Ansaldo AU 920, Siemens Acuson 128	5 MHz Konvexsonde 3,5 MHz	2	0	0
Saari-Kemppainen (1994)	16-20	genetische Beratung, Amniozentese, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Real time equipment: Kretz Combison 320, Hitachi EUB 400 and Aloka SS 13-280	k. A.	2	0	0
Sahinoglu (2001)	16-24	Untersuchung des lebendigen oder toten Fetus	mittelmäßig	Acuson 128 XP 10	3,5 – 5 MHz Konvexsonde	1	0	1

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 2. Trimester

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Skupski (1996)	18-20	spätere Ultraschalluntersuchung, Nachverfolgung, Amniozentese	1	Acuson XP-128	k.A.	1	0	1
Stefos (1999)	18-22	Geburtsakte, Nachuntersuchung, Amniozentese	1	Toshiba Sonolayer 270-SSA	3,5 – 3,75 MHz	1	0	0
Taipale (2004) ^e	18-22	Kariotypisierung, Krankenhausakte, Geburtsregister	2	Toshiba SSA-340 A	5 MHz transabdominal	1	0	1
Tegnander (2006)	18-22	Untersuchung, Echokardiographie	2	Hitachi EUB-415, EUB-6000, VingMed CFM 800	3,5 – 5 MHz Konvexsonde	3	0	0
Tonni (2005)	18-23	postnatale Untersuchung	2	Medison SA 9900, GE 730	2,5 – 7,5 Mhz	2	1	1
a: vgl. Operationalisierung im Anhang F b: 1 = Gerät erfüllt die aktuellen Anforderungen der DEGUM (oder ist auf der Altgeräteliste gelistet), 0 = Gerät erfüllt die Kriterien der DEGUM nicht c: 1 = Gerät verfügt über 256 Graustufen, 0 = Gerät verfügt über weniger als 256 Graustufen d: Die Studie von D'Ottavio (1998) konnte bezüglich dreier Trimester ausgewertet werden: 1. bzw. 1. bis 2. bzw. 2. e: Die Studie von Taipale (2004) hatte 2 Arme: einen früheren (1. Trimester) und einen späteren (2. Trimester). Hier wurden lediglich Daten des Arms im 2. Trimester ausgewertet.								

Tabelle 8: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. bis 2. Trimester

Studie	SSW im 1. Trimester	SSW im 2. Trimester	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Grau- stufen ^c
Blazer (2004)	12-16	20-24	Nachuntersuchung mittels Ultraschall, Kariotypisierung, Informationen der Gynäkologen und Pädiater	hoch	Elscint ESI 3000	7,5 MHz Sektorsonde (annular-array) transvaginal 3,5 – 5 MHz transabdominal	1	0	0
Bronshtein (1994)	–	12-16 ^f	postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Elscint ESI-1000	6,5 MHz transvaginal	1	0	0
Carvalho (2002)	10-14	18-23	Echokardio-graphie	mittelmäßig	ATL 3000/5000, Siemens Acuson XP10	3,5 – 7,5 MHz Konvexsonde	3	0	1
Comas (2002)	10-13	14-16	Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Kariotypisierung, Nachbeobachtung	mittelmäßig	Toshiba SSH-140A	6,5 MHz transvaginal 3,5 MHz transabdominal	1	0	0
Dimitrova (2002)	15-21	–	Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Kariotypisierung, Nachbeobachtung	hoch	Kontron-Sigma 1A, Kontron-Sigma 44 HVCD Hitachi EUB 405	3,5 MHz Sektorsonde 3,5 Mhz Konvexsonde	3	0	0

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. bis 2. Trimester

Studie	SSW im 1. Trimester	SSW im 2. Trimester	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Grau- stufen ^c
D'Ottavio (1998)	13-15	20-22	spätere Untersuchung mit Ultraschall, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Acuson 128 XP10 und XP4	5 MHz transvaginal oder 3,5-5 MHz transabdominal	2	0	1
Eurenius (1999)	14-22	–	Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Kariotypisierung, Nachbeobachtung	mittelmäßig	Hitachi EUB 410 Siemens Sierray Sonoline SI-400 Toshiba Sonolayer SAL-77A	k. A.	5	0	0
Lee (1998)	8-20	–	Kariotypisierung und postnatale Untersuchung	hoch	Acuson 128, Ultramark 9	k. A.	2	0	1

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. bis 2. Trimester

Studie	SSW im 1. Trimester	SSW im 2. Trimester	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c
Nakling (2005)	13-24	–	Untersuchung durch Pädiater während des Krankenhausaufenthaltes, Untersuchung durch niedergelassenen Arzt oder Autopsiebefund	mittelmäßig	Hitachi EUB-415	3,5-5 MHz Konvexsonde	1	0	0
Voigt (2001)	9-24	–	Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Siemens Acuson 128		1	0	1
a: vgl. Operationalisierung im Anhang F b: 1 = Gerät erfüllt die aktuellen Anforderungen der DEGUM (oder ist auf der Altgeräteliste gelistet), 0 = Gerät erfüllt die Kriterien der DEGUM nicht c: 1 = Gerät verfügt über 256 Graustufen, 0 = Gerät verfügt über weniger als 256 Graustufen d: 11 Wochen + 3 Tage e: 13 Wochen + 3 Tage f: In der Studie von Bronshtein (1994) wurde nur eine Untersuchung im frühen 2. Trimester durchgeführt g: Die Studie von D'Ottavio (1998) konnte bezüglich dreier Trimester ausgewertet werden: 1. bzw. 1. bis 2. bzw. 2. h: 13 Wochen + 6 Tage									

Tabelle 9: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten

Studie	SSW bei Durchführung	Referenzstandard	Qualifikation der Ultraschaller ^a	Typ des Ultraschallgerätes	Schallsonde	Anzahl der Geräte	Klassifikation der Geräte nach DEGUM ^b	Graustufen ^c	Trimester
Goncalves (1994)	≥ 16	postpartiale Untersuchung oder Autopsiebefund	hoch	Toshiba 77, 10, 250, 270	3,5 – 5 MHz Konvexsonde	4	0	0	2+3
Hagemann (2004)	14-42	postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Shimadzu 350, Aloka 500, Medson Eureka	k. A.	3	0	0	1+2+3
Kirk (1997)	≥ 14	fetale Echokardiografie, Autopsiebefund	mittelmäßig	Siemens Acuson 128, 128XP/10, Akoka 650, Philips Platinum	k. A.	3	0	0	2+3
Müller (1996)	k. A.	postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Toshiba Sonolayer alpha SSA-270A, Siemens Acuson 128 XP 10	k. A.	2	0	1	k. A.
N'Dri (1997)	k. A.	postpartiale Untersuchung	mittelmäßig	Kontron Sigma I (3,5-MHz-Sonde)	k. A.	1	0	0	1+2+3
Ogge (2006)	> 18	Echokardiografie, Karyotypisierung, Überprüfung auf Infektionen, Nachuntersuchung der Neugeborenen, Autopsiebefund	mittelmäßig	ATL 5000, 3500 Aloka 1700	k. A.	2	1	1	2+3
a: vgl. Operationalisierung im Anhang F b: 1 = Gerät erfüllt die aktuellen Anforderungen der DEGUM (oder ist auf der Altgeräteliste gelistet), 0 = Gerät erfüllt die Kriterien der DEGUM nicht c: 1 = Gerät verfügt über 256 Graustufen, 0 = Gerät verfügt über weniger als 256 Graustufen									

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Studien- und Publikationsqualität wurde mithilfe des QUADAS-Instruments beurteilt [27]. Die 14 Einzelfragen dieses Instruments sowie die Beurteilung jeder eingeschlossenen Studie bezüglich dieser Kriterien finden sich in den detaillierten Tabellen in Anhang E. In den Tabellen 10 bis 13 sind der Summenscore sowie die vierstufige Bewertung (keine erkennbaren Mängel [QUADAS ≥ 9], leichte Mängel [QUADAS 4–8], grobe Mängel [QUADAS ≤ 3] und unklar [mehr als 7 der 14 QUADAS-Items unklar]) angegeben. Die letzte Kategorie kam jedoch in den eingeschlossenen Studien nicht vor.

Insgesamt wurden 21 Studien in der höchsten Qualitätsstufe, 37 in der mittleren und 3 in der niedrigsten eingestuft. Häufige Qualitätsmängel der eingeschlossenen Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- In 47 Studien (75,8 %) wurden die Selektionskriterien nicht ausreichend klar beschrieben (QUADAS-Item 2).
- In 53 Studien (85,5 %) war der eingesetzte Referenzstandard vom Ergebnis des Indextests abhängig (QUADAS-Item 6); d. h. dass beispielsweise nur bei denjenigen Frauen eine Kariotypisierung durchgeführt wurde, die einen verdächtigen / positiven Ultraschallbefund hatten.
- In 14 Studien (22,6 %) fehlten detaillierte Angaben zum Indextest, sodass eine Replizierung der Studie nicht möglich wäre (QUADAS-Item 8).
- Der Referenzstandard war in 50 Studien (80,6 %) nicht ausreichend beschrieben (QUADAS-Item 9).
- Bei 58 Studien (93,5 %) fehlten genaue Angaben darüber, ob der Referenztest ohne Wissen des Ergebnisses des Indextests ausgewertet wurde (QUADAS-Item 11).
- Uninterpretierbare Ergebnisse oder intermediäre Testergebnisse wurden in 54 Studien nicht berichtet (QUADAS-Item 13; 87,1 %).
- In 41 Studien gab es keine Angaben zu den Studienabbruchern (QUADAS-Item 14; 66,1 %).

In einer multivariaten linearen Regression ließen sich unter statistischer Kontrolle für jeweils alle anderen Items (Einschlussmethode) die Items 2, 7, 8, 10, 12 und 14 als mit dem Gesamtscore signifikant assoziiert ermitteln. Daraus lässt sich ableiten, dass insbesondere die Qualitätsprobleme vieler eingeschlossener Studien bezüglich der Items 2 (Selektionskriterien), 8 (Angaben zum Indextest) und 14 (Angaben zu Studienabbruchern) die Aussagekraft dieses Berichts reduzieren.

Tabelle 10: Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop-outs		Summe QUADAS	Kodierung Studienqualität
	Frauen	Feten	n	%		
Acacio (2001)	230	230	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Becker (2006)	2936	3094	246	8,4	9	keine erkennbaren Mängel
Bewley (1995)	1127	1127	k. A.	k. A.	3	grobe Mängel
Bilardo (1998)	1911 ^a	1690 ^b	221	11,6	10	keine erkennbaren Mängel
Böhmer (2003)	199	199	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Bruns (2006)	3664	3664	k. A.	k. A.	5	leichte Mängel
Carvalho (2002)	9277	9277	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Chen (2004)	1684	1684	80	4,8	8	leichte Mängel
Cheng (2003)	3151	3151	k. A.	k. A.	6	leichte Mängel
Cunha (2002)	753	805	k. A.	k. A.	3	grobe Mängel
Dimitrova (2005)	416	416	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	5	leichte Mängel
Hafner (1998)	4371	4371	138	3,2	10	keine erkennbaren Mängel
Has (2006)	4365	4598	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Horner (2002)	1252	1252	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Josefsson (1998)	1852	1852	392	21,2	9	keine erkennbaren Mängel
Jou (2001)	1979	1979	730	36,9	8	leichte Mängel
Kelekci (2004)	642	642	42	6,5	5	leichte Mängel
Kim (2006)	2570	2570	k. A.	k. A.	6	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop-outs		Summe QUADAS	Kodierung Studienqualität
	Frauen	Feten	n	%		
Kornman (1996)	907	907	2	0,2	5	leichte Mängel
Lederer (2006)	130	130	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Maymon (1999)	1400	1400	192	13,7	8	leichte Mängel
O'Callaghan (2000)	1000	1000	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Panburana (2001)	2353	2353	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Pandya (1995)	20 804	20 804	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Rustico (2000)	4753	4785	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Saltvedt (2005)	19 796	19 796	k. A.	k. A.	11	keine erkennbaren Mängel
Souka (2006)	1148	1148	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Srisupundit (2006)	597	597	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Taipale (1997)	10 010	10 010	2	0,0	11	keine erkennbaren Mängel
Thilaganathan (1999)	11 398	11 398	1596	14,0	9	keine erkennbaren Mängel
Vimpelli (2006)	599	599	15	2,5	9	keine erkennbaren Mängel
Wayda (2001)	6841	6841	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
a: In die Studie wurden 1911 Frauen eingeschlossen. b: Von 1690 Feten lagen komplette Datensätze vor.						

Tabelle 11: Studienqualität der Studien im 2. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop-outs		Summe QUADAS	Kodierung Studienqualität
	Frauen	Feten	n	%		
Anderson (1995)	7880	7880	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Buskens (1996)	6922	6922	1603	23,2	10	keine erkennbaren Mängel
Cash (2001)	23 577	23 577	k. A.	k. A.	3	grobe Mängel
Crane_USA (1994)	7327	7327	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	5	leichte Mängel
Jäger (1998)	3145	3145	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
Jorgensen (1999)	27 844	27 844	k. A.	k. A.	10	keine erkennbaren Mängel
Magriples (1998)	967	967	59	6,1	5	leichte Mängel
Rustico (1995)	7024	7024	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Saari-Kemppainen (1994)	4691	4691	618	13,2	8	leichte Mängel
Sahinoglu (2001)	8420	8584	73	0,9	8	leichte Mängel
Skupski (1996)	860	860	0	0	6	leichte Mängel
Stefos (1999)	7236	7236	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Taipale (2004)	4789	4789	675	14,1	11	keine erkennbaren Mängel
Tegnander (2006)	29 460	29 460	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
Tonni (2005)	1856	1856	0	0	9	keine erkennbaren Mängel

Tabelle 12: Studienqualität der Studien im 1. bis 2. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop-outs		Summe QUADAS	Kodierung Studienqualität
	Frauen	Feten	n	%		
Blazer (2004)	43 896	43 896	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Bronshtein (1994)	14 988	14 988	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
Carvalho (2002)	9277	9277	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
Comas (2002)	11 281	11 281	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel
Dimitrova (2002)	1157	1157	k. A.	k. A.	8	leichte Mängel
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	5	leichte Mängel
Eurenius (1999)	8228	8345	21	0,3	11	keine erkennbaren Mängel
Lee (1998)	3004	3004	k. A.	k. A.	7	leichte Mängel
Nakling (2005)	19 823	19 823	1602	8,1	8	leichte Mängel
Voigt (2001)	4053	4053	k. A.	k. A.	9	keine erkennbaren Mängel

Tabelle 13: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten

Studie	Stichprobe		Drop-outs		Trimester	Summe QUADAS	Kodierung Studienqualität
	Frauen	Feten	n	%			
Goncalves (1994)	574	574	k. A.	k.A	2+3	6	leichte Mängel
Hagemann (2004)	3980	3980	k. A.	k.A	1+2+3	7	leichte Mängel
Kirk (1997)	16 121	16 121	k. A.	k.A	2+3	9	keine erkennbaren Mängel
Müller (1996)	1505	1505	k. A.	k.A	k. A.	8	leichte Mängel
N'Dri (1997)	1960	1960	k. A.	k.A	1+2+3	3	grobe Mängel
Ogge (2006)	7041	7041	673	9,6	2+3	8	leichte Mängel

5.3 Ergebnisse nach Screeningverfahren und Anomalien

In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien, nach dem jeweiligen Zeitpunkt der Untersuchung (Trimester) und der untersuchten Fehlbildung gegliedert, dargestellt. Tabelle 14 zeigt die entsprechenden Analysen in den folgenden Berichtsteilen.

Tabelle 14: Gliederung der Ergebnisse nach Untersuchungszeitpunkt und Anomalie

Analyse	Untersuchte Fehlbildung(en)	Trimester	Abschnitt im Bericht
1	Alle fetalen Anomalien	1	5.3.1
2	Alle fetalen Anomalien	2	5.3.2
3	Alle fetalen Anomalien	andere	5.3.3
4	Alle Chromosomenanomalien ^c	1	5.3.4
5	Alle Chromosomenanomalien	1+2	5.3.5
6	Trisomie 21	alle	5.3.6
7	Trisomie 18	alle	5.3.7
8	Trisomie 13	alle	5.3.8
9	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	alle	5.3.9
10	Strukturelle Fehlbildungen	alle	5.3.10
11	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	alle	5.3.11

5.3.1 Screening im 1. Trimester; alle fetalen Anomalien

In diese Analyse gingen 10 Studien ein. Von diesen waren 8 prospektiv angelegt. 4 erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS ≥ 9), 6 das mittlere (QUADAS = 4–8). Bei 5 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch, bei den 5 restlichen als mittelmäßig eingestuft. In 8 der Studien kamen Geräte zum Einsatz, die über 256 Graustufen verfügten. In 4 dieser Studien erfüllen die eingesetzten Geräte darüber hinaus die Anforderungen der DEGUM. In allen 10 Studien wurde die Methode der Nackentransparenzmessung eingesetzt.

Tabelle 15 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten wieder.

Tabelle 15: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Anomalien

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Becker (2006)	3094	86	2,8	0,686	0,577 - 0,782	0,918	0,907 - 0,927
2	Böhmer (2003)	199	13	6,5	1,000	0,753 - 1,000	0,817	0,754 - 0,870
3	D'Ottavio (1998)	4080	88	2,2	0,341	0,243 - 0,450	1,000	0,999 - 1,000
4	Hafner (1998)	4233	73	1,7	0,247	0,153 - 0,361	0,987	0,983 - 0,990
5	Horner (2002)	1252	53	4,2	0,623	0,479 - 0,752	0,982	0,972 - 0,988
6	Josefsson (1998)	1460	25	1,7	0,360	0,180 - 0,575	0,913	0,897 - 0,927
7	Kelekci (2004)	600	6	1,0	0,667	0,223 - 0,957	0,961	0,942 - 0,975
8	Kornman (1996)	439	7	1,6	0,286	0,037 - 0,710	0,951	0,927 - 0,970
9	Saltvedt (2005)	16 260	333	2,0	0,078	0,052 - 0,112	0,975	0,972 - 0,977
10	Srisupundit (2006)	596	24	4,0	0,333	0,156 - 0,553	0,988	0,975 - 0,995
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität								

Das Spektrum der Sensitivitäten erstreckte sich von 7,8 % (Sp = 97,5 %) bis 100 % (Sp = 81,7 %); das der Spezifitäten von 81,7 % (Se = 100 %) bis 100 % (Se = 34,1 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 35,1 %, der Median der Spezifitäten bei 96,8 %.

Aufgrund der hohen Heterogenität sowohl der Sensitivitäten ($I^2 = 95,8\%$) als auch der Spezifitäten ($I^2 = 98,7\%$) dieser Studien werden für die Detektionsrate keine gepoolten Ergebnisse berichtet.

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Betrachtete man die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren, so zeigten sich höhere Detektionsraten bei retrospektiven Studiendesigns bzw. geringerer Studienqualität. Studien mit besserer Qualifikation der Untersucher und höherer Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) erzielten in dieser Analyse höhere Detektionsraten. Wurden hingegen alle Studien betrachtet, in denen die Geräte über 256 Graustufen verfügten, erzielten diese geringere Detektionsraten als jene mit weniger Graustufen.

Da sich die Studie von Saltvedt [37] aus mehreren Gründen deutlich von allen anderen in dieser Gruppe unterscheidet (randomisierte kontrollierte Studie, Hebammen führen die Untersuchungen durch, viel größer als alle anderen Studien, eigentlich nur mit dem Ziel der Detektion von Trisomie 21 angelegt; deutlich geringere Detektionsrate), wurde eine Sensitivitätsanalyse zum Vergleich der oben beschriebenen Ergebnisse mit jenen ohne die

Saltvedt-Studie durchgeführt. In dieser Analyse steigt die Detektionsrate deutlich an. Die Heterogenitäten sowohl für die Sensitivität ($I^2 = 88,1\%$) als auch für die Spezifität ($I^2 = 98,8\%$) bleiben jedoch weiter über dem im Berichtsplan festgelegten Grenzwert von 75 %.

Alle Ergebnisse dieser Auswertung sind aufgrund der hohen Heterogenität der Einzelstudien mit Unsicherheit behaftet und daher nur mit äußerster Vorsicht zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 43 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Die gleichzeitige Einbeziehung von 2 Faktoren in Metaregressionen lieferte weder für Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher noch für Design und Gerätequalität (Graustufen bzw. DEGUM-Klassifikation), noch für Design und Qualität der Studie (QUADAS) als Einflussfaktoren signifikante Zusammenhänge zwischen einem dieser Faktoren – unter statistischer Kontrolle für den jeweils anderen – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % gewählt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert. Tabelle 16 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv angegeben. Die Inkonsistenzen lagen in allen Zellen nach wie vor über 75 %; die gepoolten Werte in den Tabellen dienen daher lediglich der Orientierung.

Tabelle 16: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien

n = 10		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	3 ^a	1 ^a	0 ^a
		0,581 ^b		
		0,953 ^c		
	erfüllen DEGUM-Kriterien nicht	2 ^a	4 ^{a, d}	0 ^a
		0,484 ^b	0,148 ^b	
		0,958 ^c	0,975 ^c	

a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe

b: gepoolte Sensitivität

c: gepoolte Spezifität

d: In dieser Gruppe ist die Saltvedt- Studie [37] enthalten.

In der Gruppe der Studien mit höherer Qualifikation der Untersucher zeigten sich höhere Detektionsraten bei Geräten, die die Anforderungen der DEGUM erfüllten. Innerhalb der Gruppe derjenigen Studien, deren Geräte den DEGUM-Kriterien nicht genügten, erzielten

Studien mit höher qualifizierten Untersuchern bessere Detektionsraten. Durch den Ausschluss der Saltvedt-Studie [37] erhöhte sich die gepoolte Sensitivität auf 34,2 % ($Sp = 97,5\%$). Die Heterogenität der Spezifitäten blieb unverändert hoch ($I^2 = 99,4\%$). Der Zusammenhang zwischen der Qualifikation der Untersucher und den Detektionsraten in Studien, in denen die Geräte die Kriterien der DEGUM nicht erfüllten, blieb weiterhin positiv. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen bestätigten daher – soweit es die Zellbesetzungen zuließen – die Ergebnisse der einfaktoriellen Tests.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Tabelle 17 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 17: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester, alle fetalen Anomalien

prospektive Studien					retrospektive Studien				
n = 8		Qualifikation			n = 2		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	1 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a 0,895 ^b 0,927 ^c	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a 0,484 ^b 0,958 ^c	4 ^{a, d} 0,148 ^b 0,975 ^c	0 ^a		erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a
	nicht					nicht			
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe									
b: gepoolte Sensitivität									
c: gepoolte Spezifität									
d: In dieser Gruppe ist die Saltvedt- Studie [37] enthalten.									

Die dreifaktoriellen Analysen lieferten im Vergleich zu den zweifaktoriellen keine zusätzliche Information.

5.3.2 Screening im 2. Trimester; alle fetalen Anomalien

In diese Analyse gingen 10 Studien ein. 6 dieser Studien waren in einem prospektiven Design angelegt, 4 wurden der höchsten Qualitätsstufe zugeordnet, 6 der mittleren. In 2 Studien wurde den Untersuchern das höchste, in 6 das mittlere Qualifikationsniveau bescheinigt, in 2 das niedrigste. In 4 Studien kamen Geräte mit 256 Graustufen zum Einsatz. In keiner Studie entsprachen die Geräte den DEGUM-Kriterien.

Tabelle 18 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 18: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. und 2. Trimester; alle Anomalien

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Anderson (1995)	7880	144	1,8	0,583	0,498 - 0,665	0,999	0,998 - 0,999
2	Buskens (1996)	5319	118	2,2	0,119	0,066 - 0,191	0,999	0,997 - 0,999
3	D'Ottavio (1998)	4050	58	1,4	0,828	0,706 - 0,914	0,999	0,998 - 1,000
4	Jäger (1998)	3145	80	2,5	0,725	0,614 - 0,819	1,000	0,999 - 1,000
5	Jorgensen (1999)	27 844	74	0,3	0,486	0,369 - 0,606	0,999	0,998 - 0,999
6	Magriples (1998)	911	28	3,1	0,714	0,513 - 0,868	0,994	0,987 - 0,998
7	Saari-Kemppainen (1994)	4353	38	0,9	0,474	0,310 - 0,642	0,997	0,995 - 0,999
8	Sahinoglu (2001)	8511	110	1,3	0,782	0,693 - 0,855	0,999	0,998 - 0,999
9	Stefos (1999)	7236	162	2,2	0,802	0,733 - 0,861	0,999	0,998 - 1,000
10	Taipale (2004)	4789	33	0,7	0,485	0,308 - 0,665	1,000	0,99 - 1,000

a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse
b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse
c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten
d: Sensitivität
e: Konfidenzintervall
f: Spezifität

Die Spanne der Sensitivitäten in den vorliegenden Studien erstreckte sich zwischen 11,9 % (Sp = 99,9 %) und 82,8 % (Sp = 99,9 %). Die Spezifitäten lagen in einem Bereich zwischen 99,4 % (Se = 71,4 %) und 100 % (Se = 48,5 bzw. 72,5 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 64,9 %, der Median der Spezifitäten bei 99,9 %. Aufgrund der hohen Heterogenitäten der Sensitivitäten ($I^2 = 95,4$ %; die Heterogenität der Spezifitäten lag bei $I^2 = 66,7$ %) wurden keine gepoolten Detektionsraten berichtet.

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so zeigten die 8 prospektiven Studien geringere Detektionsraten als die 2 retrospektiven. Die 4 Studien der höchsten Qualität erzielten niedrigere Detektionsraten als jene 6 der mittleren Stufe. Die beiden Studien, in denen die Untersucher dem höchsten Qualifikationsniveau zugerechnet wurden, erzielten höhere Detektionsraten als die 6 mit mittlerer Qualifikation der Untersucher; die niedrigsten Detektionsraten erzielten die beiden Studien mit der geringsten Untersucherqualifikation. Die 4 Studien, in denen Geräte mit 256 Graustufen eingesetzt wurden, erzielten höhere Detektionsraten als jene mit Geräten mit weniger Graustufen. Da kein Gerät in dieser Gruppe die Kriterien der DEGUM erfüllte, kann keine Sensitivitätsanalyse bezüglich dieser Größe durchgeführt werden.

Diese Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund der hohen Heterogenität der Studien mit Unsicherheiten behaftet und nur unter diesem Vorbehalt zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 44 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Die gleichzeitige Einbeziehung von 2 Faktoren in Metaregressionen lieferte weder für Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher noch für Design und Gerätequalität (Graustufen bzw. DEGUM-Klassifikation), noch für Design und Qualität der Studie (QUADAS) als Einflussfaktoren signifikante Zusammenhänge zwischen einem dieser Faktoren – unter statistischer Kontrolle für den jeweils anderen – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % festgelegt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert.

Tabelle 19 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv dargestellt. Die Inkonsistenzen waren in den meisten Fällen über dem Niveau von 75 %. Die gepoolten Werte in den Tabellen können daher nur als grobe Anhaltspunkte verstanden werden.

Tabelle 19: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien

n = 10		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a	6 ^a	2 ^a
	nicht	0,777 ^b	0,657 ^b	0,374 ^b
		0,999 ^c	0,999 ^c	0,999 ^c
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Die zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Gruppe der Studien, deren Geräte den Anforderungen der DEGUM nicht genügten, eine Zunahme der Detektionsraten mit besserer Qualifikation der Untersucher. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen bestätigten daher – soweit es die Zellbesetzungen zuließen – die Ergebnisse der einfaktoriellen Tests.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Tabelle 20 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 20: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien

prospektive Studien					retrospektive Studien				
n = 6		Qualifikation			n = 4		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	4 ^a	2 ^a		erfüllen DEGUM-Kriterien nicht	2 ^a	2 ^a	0 ^a
	nicht		0,671 ^b	0,374 ^b			0,777 ^b	0,590 ^b	
			0,999 ^c	0,999 ^c			0,999 ^c	0,999 ^c	

a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe

b: gepoolte Sensitivität

c: gepoolte Spezifität

Sowohl bei den prospektiven als auch bei retrospektiven Studien zeigten sich in der Gruppe der Studien, deren Geräte die Anforderungen der DEGUM nicht erfüllten, bessere Detektionsraten mit höherer Qualifikation der Untersucher. Bei mittlerer Qualifikation und Nichterfüllen der DEGUM-Kriterien erreichten prospektive Studien höhere Detektionsraten. Letzteres Ergebnis widerspricht demjenigen aus der einfaktoriellen Analyse. Bezüglich der Qualifikation der Untersucher bestätigten die dreifaktoriellen Analysen das Ergebnis der einfaktoriellen.

5.3.3 Screening in anderen Trimestern; alle fetalen Anomalien

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zusammengefasst, die Detektionsraten für alle fetalen Anomalien ermittelten, aber weder nur im 1. noch nur im 2. Trimester untersuchten. 3 der 6 Studien in dieser Gruppe führten das Screening im 1. bis 2. Trimester durch. 1 Studie gab keine Angaben zum Zeitpunkt der Untersuchung, 1 führte in jedem Trimester eine Untersuchung durch (1.+2.+3.) und 1 hatte 2 Untersuchungszeitpunkte im 2. und 3. Trimester. Eine der 6 Studien war prospektiv angelegt. 1 Studie erreichte das höchste Qualitätsniveau, 4 das mittlere und 1 das niedrigste. In 2 der Studien wurde die Qualifikation der Untersucher als hoch, in 4 als mittelmäßig eingestuft. Während in 3 Studien Geräte mit 256 Graustufen zum Einsatz kamen, erfüllen in keiner Studie die eingesetzten Geräte die Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 21 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 21: Sensitivitäten und Spezifitäten; andere Trimester; alle Anomalien

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	D'Ottavio (1998)	4080	88	2,2	0,886	0,801- 0,944	0,999	0,998- 1,000
2	Eurenius (1999)	8324	145	1,7	0,221	0,156- 0,297	0,998	0,996- 0,999
3	Goncalves (1994)	574	287	k. A. ^g	0,530	0,470- 0,589	0,993	0,975- 0,999
4	Lee (1998)	3004	23	0,8	0,130	0,028- 0,336	1,000	0,999- 1,000
5	Müller (1996)	1505	32	2,1	0,844	0,672- 0,947	0,999	0,996- 1,000
6	N□Dri (1997)	1960	30	1,5	0,967	0,828- 0,999	1,000	0,998- 1,000
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität g: keine Angaben zur Prävalenz möglich, da Fall-Kontroll-Studie								

Die Sensitivitäten lagen in den Studien dieser Gruppe zwischen 13,0 % (Sp = 100 %) und 96,7 % (Sp = 100 %), die Spezifitäten zwischen 99,3 % (Se = 53,0 %) und 100 % (Se = 13,0 % bzw. 96,7 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 68,7 %, der Median der Spezifitäten bei 99,9 %.

Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 96,3$ % und damit über der im Berichtsplan festgelegten Höchstgrenze. Die Heterogenität der Spezifitäten lag hingegen mit $I^2 = 73,2$ % unterhalb dieser Grenze; die Spezifitäten lagen aber alle über 99 %. Es werden daher für die diagnostischen Kenngrößen keine gepoolten Ergebnisse dargestellt.

In dieser Gruppe von Studien waren keine Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen vorgesehen.

5.3.4 Screening im 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien

In die Analyse flossen 23 Studien ein. 11 der eingeschlossenen Studien waren prospektiv angelegt, 12 retrospektiv. 7 Studien erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS ≥ 9), 14 das mittlere (QUADAS = 4–8) und 2 das niedrigste (QUADAS ≤ 3). In 7 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch eingestuft, in 16 als mittelmäßig. In 15 der Studien kamen Geräte zum Einsatz, die über 256 Graustufen verfügten; in 10 dieser Studien erfüllten die eingesetzten Geräte darüber hinaus auch die Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 22 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten wieder.

Tabelle 22: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Acacio (2001)	230	23	10,0	0.696	0.471 - 0.868	0.874	0.821 - 0.916
2	Becker (2006)	3094	56	1,8	0.839	0.717 - 0.924	0.915	0.904 - 0.924
3	Bewley (1995)	1127	5	0,4	0.400	0.053 - 0.853	0.939	0.924 - 0.953
4	Bilardo (1998)	1653	56	3,4	0.536	0.397 - 0.670	0.967	0.958 - 0.976
5	Bohmer (2003)	199	7	3,5	1.000	0.590 - 1.000	0.792	0.727 - 0.847
6	Chen (2004)	1609	10	0,6	0.700	0.348 - 0.933	0.999	0.995 - 1.000
7	Cheng (2003)	3151	27	0,9	0.815	0.619 - 0.937	0.952	0.944 - 0.960
8	Cunha (2002)	752	11	1,5	0.909	0.587 - 0.998	0.935	0.915 - 0.952
9	Dimitrova (2005)	408	9	2,2	0.778	0.400 - 0.972	0.872	0.835 - 0.903
10	Hafner (1998)	4177	17	0,4	0.647	0.383 - 0.858	0.987	0.983 - 0.990
11	Has (2006)	4598	32	0,7	0.688	0.500 - 0.839	0.953	0.947 - 0.959
12	Horner (2002)	1252	37	3,0	0.892	0.746 - 0.970	0.982	0.973 - 0.989
13	Kelekci (2004)	600	4	0,7	0.750	0.194 - 0.994	0.960	0.941 - 0.974
14	Kim (2006)	2570	31	1,2	0.677	0.486 - 0.833	0.937	0.926 - 0.946
15	Kornman (1996)	439	3	0,7	0.667	0.094 - 0.992	0.952	0.927 - 0.970
16	Lederer (2006)	130	2	1,5	0.500	0.013 - 0.987	0.945	0.891 - 0.978
17	Maymon (1999)	1296	10	0,8	0.800	0.444 - 0.975	0.962	0.950 - 0.972
18	O'Callaghan (2000)	1000	11	1,1	0.818	0.482 - 0.977	0.940	0.924 - 0.954
19	Panburana (2001)	2067	5	0,2	1.000	0.478 - 1.000	0.971	0.963 - 0.978
20	Pandya (1995)	20 381	164	0,8	0.774	0.703 - 0.836	0.995	0.994 - 0.996
21	Taipale (1997)	10 008	26	0,3	0.692	0.482 - 0.857	0.994	0.993 - 0.996
22	Thilaganathan (1999)	9802	49	0,5	0.857	0.728 - 0.941	0.922	0.916 - 0.927
23	Wayda (2001)	6841	33	0,5	0.970	0.842 - 0.999	0.959	0.954 - 0.964
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität								

Die in den Studien ermittelten Sensitivitäten liegen zwischen 40,0 % (Sp = 93,9 %) und 100 % (Sp = 79,2 % bzw. 97,1 %), die Spezifitäten zwischen 79,2 % (Se = 100 %) und 99,9 % (Se = 70,0 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 77,4 %, der Median der Spezifitäten bei 95,2 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 56,8 \%$, jene der Spezifitäten bei $I^2 = 99,0 \%$, daher werden hier keine gepoolten Werte für die diagnostische Güte dargestellt.

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so zeigten die 11 prospektiv angelegten Studien tendenziell höhere Detektionsraten als die 12 retrospektiven. Die 7 Studien mit der höchsten Qualität erzielten tendenziell geringere Detektionsraten als die 14 Studien mittlerer Qualität und höhere Detektionsraten als die beiden Studien mit der geringsten Qualität. Studien mit besser qualifizierten Untersuchern erzielten in dieser Analyse höhere Detektionsraten. Studien, deren Geräte über 256 Graustufen verfügten oder den Anforderungen der DEGUM genügten, erzielten tendenziell höhere Detektionsraten als jene, die diesen Anforderungen nicht entsprachen.

Diese Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund der hohen Heterogenität der Studien mit Unsicherheiten behaftet und nur mit Vorsicht zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 46 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Die gleichzeitige Einbeziehung von 2 Faktoren in Metaregressionen lieferte weder für Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher noch für Design und Gerätequalität (Graustufen bzw. DEGUM-Klassifikation), noch für Design und Qualität der Studie (QUADAS) als Einflussfaktoren signifikante Zusammenhänge zwischen einem dieser Faktoren – unter statistischer Kontrolle für den jeweils anderen – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % festgelegt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert.

Tabelle 23 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv dargestellt. Die Inkonsistenzen lagen in den meisten Fällen über dem Niveau von 75 %. Die gepoolten Werte in den Tabellen können daher nur als grobe Anhaltspunkte verstanden werden.

Die zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten unabhängig von der Qualität der Geräte eine Zunahme der Detektionsraten mit besserer Qualifikation der Untersucher. Ebenso zeigten sich unabhängig von der Qualifikation der Untersucher höhere Detektionsraten bei einem Einsatz besserer Geräte. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen bestätigten daher – soweit es die Zellbesetzungen zuließen – die Ergebnisse der einfaktoriellen Tests.

Tabelle 23: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien

n = 23		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen	3 ^a	7 ^a	0 ^a
	DEGUM-Kriterien	0,850 ^b	0,814 ^b	
		0,903 ^c	0,955 ^c	
	erfüllen	4 ^a	9 ^a	0 ^a
	DEGUM-Kriterien	0,764 ^b	0,743 ^b	
	nicht	0,962 ^c	0,973 ^c	
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Tabelle 24 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analysen mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 24: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien

prospektive Studien					retrospektive Studien					
n = 11		Qualifikation			n = 12		Qualifikation			
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig	
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	3 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a	4 ^a	0 ^a	
			0,931 ^b					0,909 ^b	0,711 ^b	
			0,963 ^c					0,919 ^c	0,946 ^c	
	erfüllen DEGUM-Kriterien nicht	3 ^a	4 ^a	0 ^a	Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien nicht	1 ^a	5 ^a	0 ^a	
		0,783 ^b	0,719 ^b						0,788 ^b	
		0,964 ^c	0,990 ^c						0,956 ^c	
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe										
b: gepoolte Sensitivität										
c: gepoolte Spezifität										

In der Gruppe der prospektiven Studien bestätigte sich in der Gruppe der Studien mit Untersuchern der mittleren Qualifikationsstufe, dass mit Geräten, die den DEGUM-Kriterien genügten, höhere Detektionsraten erzielt werden konnten. Ebenso zeigte sich in der Gruppe der Studien mit geringerer Gerätequalität ein positiver Zusammenhang zwischen der Qualifikation der Untersucher und der Detektionsrate. In der Gruppe der retrospektiven Studien zeigte sich bei besseren Geräten ein positiver Zusammenhang zwischen der Qualifikation der Untersucher und den Detektionsraten. Bei gleicher Qualifikation lieferten jedoch Studien, in denen bessere Geräte zum Einsatz kamen, geringere Detektionsraten. Letzteres Ergebnis widerspricht den Zusammenhängen, wie sie in den ein- und zweifaktoriellen Analysen gefunden wurden. Der Vergleich der Studiendesigns führt in den Gruppen mit besseren bzw.

weniger guten Geräten zu widersprüchlichen Zusammenhängen. Bei gleicher Qualifikation (Stufe 2) und besseren Geräten erzielten Studien mit retrospektiven Designs geringere Detektionsraten; mit weniger guten Geräten wurden hingegen in prospektiven Studien die höheren Detektionsraten erzielt.

5.3.5 Screening im 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien

In diese Analyse flossen 4 Studien ein. 3 dieser Studien verfügten über ein prospektives Design. 2 der Studien erreichten das höchste Qualitätsniveau, 2 das mittlere. In einer Studie wurde die Qualifikation der Untersucher als hoch, in 3 als mittelmäßig eingestuft. In 2 Studien verfügten die eingesetzten Geräte über 256 Graustufen. In keiner der 4 Studien erfüllten die Geräte die Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 25 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 25: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Comas (2002)	11 281	118	1,0	0,712	0,621 - 0,792	0,954	0,950 - 0,958
2	Dimitrova (2002)	1157	18	1,6	0,778	0,524 - 0,936	0,948	0,934 - 0,960
3	D'Ottavio (1998)	4080	19	0,5	0,632	0,384 - 0,837	0,996	0,993 - 0,997
4	Voigt (2001)	4053	73	1,8	0,863	0,762 - 0,932	0,998	0,996 - 0,999
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität								

Die Sensitivität lag in den vorliegenden Studien in einem Bereich zwischen 63,2 % (Sp = 99,6 %) und 86,3 % (Sp = 99,8 %). Die Spezifität lag zwischen 94,8 % (Se = 77,8 %) und 99,8 % (Se = 86,3%). Der Median der Sensitivitäten lag bei 74,5 %, der Median der Spezifitäten bei 97,5 %. Aufgrund der hohen Heterogenitäten sowohl der Sensitivität ($I^2 = 61,7$ %) als auch der Spezifität ($I^2 = 99,3$ %) werden keine gepoolten Ergebnisse für die Detektionsraten dargestellt.

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so erzielten Studien von höherer Qualität tendenziell höhere Detektionsraten. Da nur eine prospektive Studie vorlag, konnte bezüglich dieses Faktors keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden. Ebenso wurde nur eine Studie mit Untersuchern der höchsten Qualifikation gefunden.

Die beiden Studien, deren Geräte über 256 Graustufen verfügten, erzielten tendenziell höhere Detektionsraten als jene mit Geräten mit weniger Graustufen. Subgruppenanalysen nach DEGUM-Kriterien konnten ebenfalls nicht durchgeführt werden.

Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der hohen Heterogenität der Studien nur mit äußerster Vorsicht zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 47 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Eine Metaregression wurde aufgrund der geringen Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Studien (< 10) nicht durchgeführt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert. Tabelle 26 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv dargestellt. Die Inkonsistenzen waren in den meisten Fällen über dem Niveau von 75 %. Die gepoolten Werte in den Tabellen können daher nur als grobe Anhaltspunkte verstanden werden.

Tabelle 26: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien

n = 4		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	3 ^a	0 ^a
	nicht		0,757 ^b 0,972 ^c	
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Die zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen ließen keine Vergleiche zwischen den Zellen zu.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen wurden aufgrund der geringen Studienzahl und der mangelnden Vergleiche in den zweifaktoriellen Analysen nicht durchgeführt.

5.3.6 Screening in allen Trimestern; Trisomie 21

Insgesamt konnten 20 Studien identifiziert werden, die Detektionsraten für Trisomie 21 im 1. Trimester untersuchten. 16 dieser Studien führten das Screening im 1. Trimester durch, 2 im 1. bis 2. und 2 nur im 2. Trimester. Da gerade beim Screening auf Trisomie 21 das Trimester eine wichtige Störvariable darstellt (in allen Studien, die im 1. Trimester screenen, wurde die Nackentransparenz gemessen, in den 4 übrigen nur in 1), wurden die Sensitivitätsanalysen lediglich für Studien im 1. Trimester durchgeführt.

9 der Studien im 1. Trimester waren prospektiv angelegt. 7 erzielten das höchste Qualitätsniveau, 8 das mittlere und 1 das niedrigste. Bei 5 der Studien wurde das Qualifikationsniveau als hoch, bei 11 als mittelmäßig eingestuft. In 9 Studien kamen Geräte mit 256 Graustufen zum Einsatz, in 5 dieser Studien entsprachen die Geräte den aktuellen DEGUM-Kriterien.

Tabelle 27 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten für Studien in allen Trimestern wieder. Diejenigen Studien, die nicht im 1. Trimester untersucht hatten, sind durch Fußnoten gekennzeichnet.

Die Sensitivitäten in allen Trimestern lagen in einem Bereich zwischen 6,3 % ($Sp = 99,9\%$) und 100 % ($Sp = 79,2$ bzw. $95,9$ bzw. $97,1\%$), die Spezifitäten zwischen 79,2 % ($Se = 100\%$) und 100 % ($Se = 37,5\%$). Die mediane Sensitivität lag bei 70,3 %, die mediane Spezifität bei 95,3 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten (für alle Trimester) lag bei $I^2 = 79,6\%$, jene der Spezifitäten bei $I^2 = 99,5\%$. Daher werden keine gepoolten Ergebnisse für Detektionsraten berichtet.

Betrachtete man nur die Studien im 1. Trimester, lagen die Sensitivitäten in einem Bereich zwischen 33,3 % ($Sp = 93,9\%$) und 100 % ($Sp = 79,2$ bzw. $95,9$ bzw. $97,1\%$). Der Median der Sensitivitäten stieg auf 74,4 %, der Median der Spezifitäten sank auf 94,6 %. Die Spezifitäten lagen zwischen 79,2 % ($Se = 100\%$) und 99,5 % ($Se = 76,7\%$).

Tabelle 27: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 21

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Acacio (2001)	219	12	5,5	0,75	0,428 - 0,945	0,874	0,821 - 0,916
2	Becker (2006)	3071	33	1,1	0,879	0,718 - 0,966	0,915	0,904 - 0,924
3	Bewley (1995)	1125	3	0,3	0,333	0,008 - 0,906	0,939	0,924 - 0,953
4	Bilardo (1998)	1626	29	1,8	0,655	0,457 - 0,821	0,967	0,958 - 0,976
5	Böhmer (2003)	197	5	2,5	1,000	0,478 - 1,000	0,792	0,727 - 0,847
6	Cheng (2003)	3137	13	0,4	0,692	0,386 - 0,909	0,952	0,944 - 0,960
7	Dimitrova (2002) ^g	1152	13	1,1	0,692	0,386 - 0,909	0,948	0,934 - 0,960
8	Dimitrova (2005)	405	6	1,5	0,667	0,223 - 0,957	0,872	0,835 - 0,903
9	Hafner (1998)	4167	7	0,2	0,429	0,099 - 0,816	0,987	0,983 - 0,990
10	Has (2006)	4585	19	0,4	0,737	0,488 - 0,909	0,953	0,947 - 0,959
11	Jäger (1998) ^h	3145	8	0,3	0,375	0,085 - 0,755	1,000	0,999 - 1,000
12	Jorgensen (1999) ^h	27 844	32	0,1	0,063	0,008 - 0,208	0,999	0,999 - 0,999
13	Jou (2001)	1249	3	0,2	0,667	0,094 - 0,992	0,938	0,923 - 0,951
14	Kim (2006)	2551	12	0,5	0,750	0,428 - 0,945	0,937	0,926 - 0,946
15	Panburana (2001)	2064	2	0,1	1,000	0,158 - 1,000	0,971	0,963 - 0,978
16	Pandya (1995)	20 303	86	0,4	0,767	0,664 - 0,852	0,995	0,994 - 0,996
17	Saltvedt (2005)	16 974	55	0,3	0,673	0,533 - 0,793	0,967	0,965 - 0,970
18	Thilaganathan (1999)	9774	21	0,2	0,810	0,581 - 0,946	0,922	0,916 - 0,927
19	Voigt (2001) ^g	4008	28	0,7	0,714	0,513 - 0,868	0,998	0,996 - 0,999
20	Wayda (2001)	6825	17	0,2	1,000	0,805 - 1,000	0,959	0,954 - 0,964
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität g: In diesen Studien wurde die Untersuchung im 1. bis 2. Trimester durchgeführt. h: In diesen Studien wurde das Screening im 2. Trimester durchgeführt.								

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; NT-Messung

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so erzielten prospektive Studien in dieser Gruppe geringere Detektionsraten als retrospektive. Studien der höchsten Qualitätsstufe erreichten geringere Detektionsraten als jene der mittleren Stufe. Studien mit am höchsten qualifizierten Untersuchern erzielten tendenziell höhere Detektionsraten als jene mit Untersuchern mittleren Qualifikationsniveaus. Studien, deren eingesetzte Geräte über 256 Graustufen verfügten oder die DEGUM-Kriterien erfüllten, erzielten tendenziell höhere Detektionsraten. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der hohen

Heterogenität der Studien mit äußerster Vorsicht zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 48 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen; 1. Trimester; NT-Messung

Die gleichzeitige Einbeziehung 2 Faktoren in Metaregressionen mit den Einflussvariablen Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher, Design und Graustufen der Geräte, Design und Erfüllen der DEGUM-Kriterien sowie Design und Studienqualität (QUADAS) lieferte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer dieser Größen – unter statistischer Kontrolle für die jeweils andere – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % festgelegt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert. Tabelle 28 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv dargestellt. Die Inkonsistenzen waren in den meisten Fällen über dem Niveau von 75 %. Die gepoolten Werte in den Tabellen können daher nur als grobe Anhaltspunkte verstanden werden.

Tabelle 28: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21

n = 16		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen	2 ^a	3 ^a	0 ^a
	DEGUM-	0,818 ^b	0,833 ^b	
	Kriterien	0,846 ^c	0,953 ^c	
	erfüllen	3 ^a	8 ^a	0 ^a
	DEGUM-	0,788 ^b	0,722 ^b	
	Kriterien	0,954 ^c	0,967 ^c	
nicht				
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Die zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Gruppe der Studien, deren Geräte den Anforderungen der DEGUM genügten, zunehmende Detektionsraten bei niedrigerer Qualifikation. Dieses Ergebnis widerspricht den einfaktoriellen Zusammenhängen. Analog zu den einfaktoriellen Analysen lieferten Studien, deren Geräte den Anforderungen der DEGUM nicht genügten, höhere Detektionsraten mit steigender Qualifikation der Untersucher. Ebenso finden sich unabhängig von der Qualifikation der Untersucher höhere Detektionsraten bei höheren Gerätequalitäten.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Nackentransparenzmessung

Tabelle 29 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analysen mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 29: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21

prospektive Studien					retrospektive Studien				
n = 9		Qualifikation			n = 7		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	1 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	2 ^a	0 ^a
								0,742 ^b	
								0,947 ^c	
	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a	5 ^a	0 ^a		erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	3 ^a	0 ^a
		0,800 ^b	0,720 ^b					0,730 ^b	
	nicht	0,956 ^c	0,980 ^c			nicht		0,930 ^c	

a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe

b: gepoolte Sensitivität

c: gepoolte Spezifität

Die dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Gruppe der prospektiven Studien und der Geräte, die den DEGUM-Kriterien nicht genügten, höhere Detektionsraten mit besserer Qualifikation der Untersucher. In der Gruppe der retrospektiven Studien mit Untersuchern der Stufe 2 fanden sich niedrigere Detektionsraten bei Geräten, die den DEGUM-Kriterien nicht genügten. Retrospektive Studien lieferten – bei mittlerem Qualifikationsniveau und Geräten der unteren Qualitätsstufe – höhere Detektionsraten als prospektive. Die Ergebnisse der dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen bestätigten daher – soweit es die Zellbesetzungen zuließen – die Ergebnisse der einfaktoriellen Tests.

5.3.7 Screening in allen Trimestern; Trisomie 18

In die Analyse flossen 15 Studien ein. 7 der eingeschlossenen Studien waren prospektiv angelegt. 6 erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS $\geq$ 9), 8 das mittlere (QUADAS = 4–8) und 1 das niedrigste (QUADAS $\leq$ 3). In 6 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch, in den 9 restlichen als mittelmäßig eingestuft. In 8 der Studien kamen Geräte zum Einsatz, die über 256 Graustufen verfügten, in 5 dieser Studien erfüllten die eingesetzten Geräte darüber hinaus die aktuellen Anforderungen der DEGUM. 13 der Studien wandten das Verfahren der Nackentransparenzmessung an.

Tabelle 30 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten wieder.

Tabelle 30: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 18

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Acacio (2001)	212	5	2,36	0,800	0,284- 0,995	0,874	0,821- 0,916
2	Becker (2006)	3051	11	0,36	0,818	0,482- 0,977	0,915	0,904- 0,924
3	Bewley (1995)	1124	2	0,18	0,500	0,013- 0,987	0,939	0,924- 0,953
4	Bilardo (1998)	1603	6	0,37	0,667	0,223- 0,957	0,967	0,958- 0,976
5	Bohmer (2003)	193	1	0,52	1,000	0,025- 1,000	0,792	0,727- 0,847
6	Cheng (2003)	3129	5	0,16	1,000	0,478- 1,000	0,952	0,944- 0,960
7	Dimitrova (2002)	1141	2	0,18	1,000	0,158- 1,000	0,948	0,934- 0,960
8	Dimitrova (2005)	403	4	0,99	0,500	0,068- 0,932	0,872	0,835- 0,903
9	Has (2006)	4571	5	0,11	0,800	0,284- 0,995	0,953	0,947- 0,959
10	Jäger (1998)	3145	2	0,06	1,000	0,158- 1,000	1,000	0,999- 1,000
11	Kim (2006)	2544	5	0,20	0,800	0,284- 0,995	0,937	0,926- 0,946
12	Panburana (2001)	2064	2	0,10	1,000	0,158- 1,000	0,971	0,963- 0,978
13	Pandya (1995)	20 257	40	0,20	0,750	0,588- 0,873	0,995	0,994- 0,996
14	Voigt (2001)	3992	12	0,30	1,000	0,735 - 1,000	0,998	0,996 - 0,999
15	Wayda (2001)	6816	8	0,12	0,875	0,473 - 0,997	0,959	0,954 - 0,964
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität								

Die Sensitivitäten der eingeschlossenen Studien lagen in einem Bereich zwischen 50,0 % (Sp = 87,2 bzw. 93,9 %) und 100 % (79,2 bzw. 94,8 bzw. 95,2 bzw. 99,8 bzw. 100 %). Die Spezifitäten bewegten sich zwischen 79,2 % (Se = 100 %) und 100 % (Se = 100 %). Die mediane Sensitivität lag bei 81,8 %, die mediane Spezifität bei 95,2 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten belief sich auf $I^2 = 5,7$ %, jene der Spezifitäten auf $I^2 = 99,1$ %. Da Letztere über dem im Berichtsplan festgelegten Grenzwert (75 %) lag, wurden keine gepoolten Werte für die Detektionsrate angegeben.

Sensitivitätsanalysen oder Metaregressionen waren für diese Gruppe von Studien nicht vorgesehen.

5.3.8 Screening in allen Trimestern; Trisomie 13

In diese Analyse gingen 7 Studien ein. 5 Studien verfügten über ein prospektives Design, 3 erreichten das höchste Qualitätsniveau, 4 das mittlere. 6 der Studien führten die Untersuchung im 1., 1 im 1. bis 2. Trimester durch. In 1 Studie wurde die Qualifikation der Untersucher als hoch, in 6 als mittelmäßig eingestuft. In 4 Studien verfügten die eingesetzten Geräte über 256 Graustufen, in 1 Studie erfüllten die Geräte die Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 31 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 31: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 13

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Becker (2006)	3043	3	0,10	0,667	0,094- 0,992	0,915	0,904- 0,924
2	Bilardo (1998)	1598	1	0,06	1,000	0,025- 1,000	0,967	0,958- 0,976
3	Cheng (2003)	3125	1	0,03	1,000	0,000- 0,975	0,952	0,944- 0,960
4	Kim (2006)	2542	3	0,12	0,667	0,094- 0,992	0,937	0,926- 0,946
5	Panburana (2001)	2063	1	0,05	1,000	0,025- 1,000	0,971	0,963- 0,978
6	Pandya (1995)	20 228	11	0,05	0,818	0,482- 0,977	0,995	0,994- 0,996
7	Voigt (2001)	3985	5	0,13	1,000	0,478- 1,000	0,998	0,996- 0,999
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität								

Die Sensitivitäten in den vorliegenden Studien bewegten sich in einem Bereich zwischen 66,7 % (Sp = 91,5 % bzw. 93,7 %) und 100 % (Sp = 95,2 % bzw. 96,7 % bzw. 97,1 % bzw. 99,8 %). Die Spezifitäten lagen zwischen 91,5 % (Se = 66,7 %) und 99,8 % (Se = 100 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 100 %, der Median der Spezifitäten bei 96,7 %. Aufgrund der Heterogenität der Sensitivitäten ($I^2 = 13,7\%$) bzw. der Spezifitäten ($I^2 = 99,4\%$) werden keine gepoolten Detektionsraten dargestellt.

Sensitivitätsanalysen oder Metaregressionen waren in dieser Gruppe von Studien nicht vorgesehen.

5.3.9 Screening in allen Trimestern; Lippen- Kiefer- Gaumen-Spalten (LKG)

Insgesamt wurden 3 Studien identifiziert, die Lippen- Kiefer-Gaumen-Spalten (KLG) untersuchten. In 1 Studie wurde die Untersuchung im 1. bis 2. Trimester durchgeführt, bei 2 im 2. 2 Studien in dieser Gruppe waren prospektiv angelegt, 2 erreichten das höchste, 1 das niedrigste Qualitätsniveau. In allen 3 Studien wurde das Qualifikationsniveau als mittelmäßig eingestuft. In 1 Studie verfügte das eingesetzte Gerät über 256 Graustufen. Dieses Gerät entsprach darüber hinaus den Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 32 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 32: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1.bis 2. Trimester; Lippen- Kiefer-Gaumen-Spalten

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Bronshtein (1994)	14 988	12	0,08	0.917	0.615- 0.998	1.000	1.000- 1.000
2	Cash (2001)	23 577	30	0,13	0.567	0.374- 0.745	1.000	1.000- 1.000
3	Tonni (2005)	1856	2	0,11	1.000	0.158- 1.000	1.000	0.998- 1.000
gepoolte Werte					0.682	0.524 - 0.814	1,000	1,000-1,000
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse								
b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse								
c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten								
d: Sensitivität								
e: Konfidenzintervall								
f: Spezifität								

Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 71,9 \%$, jene der Spezifitäten bei $I^2 = 0,0 \%$. Die gepoolte Sensitivität lag bei 68,2 %, die gepoolte Spezifität bei 100 %.

Metaregressionen bzw. Sensitivitätsanalysen waren für diese Gruppe von Studien nicht vorgesehen.

5.3.10 Screening in allen Trimestern; strukturelle Fehlbildungen

In diese Analyse flossen die Ergebnisse von 8 Studien ein. In 3 Studien wurde das Screening im 1., in 2 im 1. bis 2. und in 3 im 2. Trimester durchgeführt. 4 dieser Studien waren prospektiv angelegt, 2 erreichten das höchste, 6 das mittlere Qualitätsniveau auf dem QUADAS-Instrument. Die Qualifikation der Untersucher wurde in 4 Studien als hoch, in 4 als mittelmäßig eingestuft. In 3 der 8 Studien wurden Geräte mit 256 Graustufen eingesetzt. In keiner der 8 Studien entsprachen die Geräte den Anforderungen der DEGUM.

Tabelle 33 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Die Sensitivitäten schwankten zwischen 16,6 % (Sp = 99,9 %) und 100 % (Sp = 100 %), die Spezifitäten zwischen 95,3 % (Se = 27,3) und 100 % (81,0 % bzw. 100 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 44,5 %, der Median der Spezifitäten bei 99,9 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten lag mit $I^2 = 94,1 \%$ über dem festgelegten Grenzwert, die der Spezifitäten mit $I^2 = 98,6 \%$ ebenfalls. Daher werden keine gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 33: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen

#	Studie	Stich- probe ^a	Fehlbil- dungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Bilardo (1998)	1653	22	1,3	0,273	0,107- 0,502	0,953	0,942- 0,963
2	Blazer (2004)	43 896	21	0,0	1,000	0,839- 1,000	1,000	0,999- 1,000
3	Chen (2004)	1609	26	1,6	0,538	0,334- 0,734	0,997	0,993- 0,999
4	Crane (1994)	7327	187	2,6	0,166	0,116- 0,227	0,999	0,998- 1,000
5	Jorgensen (1999)	27 844	42	0,2	0,810	0,659- 0,914	1,000	1,000- 1,000
6	Nakling (2005)	18 181	267	1,5	0,390	0,331- 0,451	0,999	0,999- 1,000
7	Skupski (1996)	860	10	1,2	0,300	0,067- 0,652	0,999	0,993- 1,000
8	Souka (2006)	1148	14	1,2	0,500	0,230- 0,770	0,997	0,992- 0,999

a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse
b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse
c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten
d: Sensitivität
e: Konfidenzintervall
f: Spezifität

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so zeigten Studien, die über ein prospektives Design verfügten, niedrigere Detektionsraten bei gleichbleibend hoher Heterogenität. Studien von höherer Qualität berichteten tendenziell höhere Detektionsraten. Die 4 Studien, in denen die Untersucher dem höchsten Qualifikationsniveau zugeordnet wurden, berichteten tendenziell höhere Detektionsraten als jene 4 mit einer mittleren Qualifikation der Untersucher. Geräte mit 256 Graustufen erzielten tendenziell höhere Detektionsraten. Zu dem Punkt, ob die DEGUM-Kriterien erfüllt wurden, konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden, da keines der Geräte diese Anforderungen erfüllte. Diese Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund der hohen Heterogenität der Studien mit großer Unsicherheit behaftet und nur mit äußerster Vorsicht zu interpretieren (vgl. zusammenfassende Tabelle 52 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Die gleichzeitige Einbeziehung von 2 Faktoren in Metaregressionen lieferte weder für Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher noch für Design und Gerätequalität (Graustufen bzw. DEGUM-Klassifikation), noch für Design und Qualität der Studie (QUADAS) als Einflussfaktoren signifikante Zusammenhänge zwischen einem dieser Faktoren – unter statistischer Kontrolle für den jeweils anderen – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % festgelegt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert.

Tabelle 34 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher. Hier wurden die Unterschiede für Zellen, die mehr als eine Studie enthielten, lediglich deskriptiv dargestellt. Die Inkonsistenzen waren in den meisten Fällen über dem Niveau von 75 %. Die gepoolten Werte in den Tabellen können daher nur als grobe Anhaltspunkte verstanden werden.

Tabelle 34: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen

n = 8		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	4 ^a	4 ^a	0 ^a
	nicht	0,643 ^b	0,338 ^b	
		0,999 ^c	0,998 ^c	
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Da in dieser Analyse keine Geräte vorhanden waren, die den Kriterien der DEGUM entsprachen, lieferten die zweifaktoriellen Analysen keine zusätzliche Information.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Tabelle 35 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analysen mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 35: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen

prospektive Studien					retrospektive Studien				
n = 4		Qualifikation			n = 4		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	0 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	1 ^a	3 ^a	0 ^a		erfüllen DEGUM-Kriterien	3 ^a	1 ^a	0 ^a
	nicht		0,283 ^b	0,998 ^c		nicht	0,698 ^b		1,000 ^c
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe									
b: gepoolte Sensitivität									
c: gepoolte Spezifität									

Die dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen erlauben keinen simultanen Vergleich der Detektionsraten hinsichtlich der Faktoren Studiendesign, Qualifikation der Untersucher und Gerätequalität.

5.3.11 Screening in allen Trimestern; kardiovaskuläre Fehlbildungen

Unter den eingeschlossenen Studien dieses Berichts befanden sich 14, in denen kardiovaskuläre Fehlbildungen untersucht wurden. Da die Studien von Carvalho (2002) bezüglich zweier Trimester ausgewertet wurde, erscheint sie in dieser Auswertung zweimal. 6 dieser Studien führten die Untersuchungen im 1. Trimester, 5 im 2., 2 in allen 3 Trimestern und je 1 im 1. bis 2. bzw. Im 2. bis 3. Trimester durch. 9 dieser Studien waren prospektiv angelegt, 7 erreichten das höchste, 8 das mittlere Qualitätsniveau. Die Qualifikation der Untersucher wurde in 4 der Studien der höchsten, in 10 der mittleren und in 1 der niedrigsten Stufe zugeteilt. 7 der Studien setzten Geräte mit 256 Graustufen ein. In 2 dieser Studien wurden Geräte eingesetzt, die den Kriterien der DEGUM genügten.

Tabelle 36 gibt die in den jeweiligen Studien ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten wieder.

Tabelle 36: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen

#	Studie	Stichprobe ^a	Fehlbildungen ^b	Prävalenz (in %) ^c	Se ^d	95%-KI ^e für Se ^d	Sp ^f	95%-KI ^e für Sp ^f
1	Becker (2006)	3094	38	1,2	0,789	0,627 - 0,904	0,91	0,899 - 0,920
2	Bruns (2006)	3664	20	0,5	0,200	0,057 - 0,437	0,958	0,951 - 0,964
3	Buskens (1996)	5319	62	1,2	0,032	0,004 - 0,112	0,999	0,998 - 1,000
4	Carvalho (2002) ^g	7339	26	0,4	0,154	0,044 - 0,349	0,965	0,961 - 0,969
5	Carvalho (2002) ^h	9277	40	0,4	0,750	0,588 - 0,873	0,907	0,901 - 0,913
6	Hafner (1998)	4234	23	0,5	0,478	0,268 - 0,694	0,985	0,981 - 0,988
7	Hagemann (2004)	3980	106	2,7	0,972	0,920 - 0,994	1,000	0,999 - 1,000
8	Jäger (1998)	3145	21	0,7	0,762	0,528 - 0,918	1,000	0,999 - 1,000
9	Kirk (1997)	16 121	111	0,7	0,658	0,562 - 0,745	0,999	0,999 - 1,000
10	Ogge (2006)	6368	58	0,9	0,655	0,519 - 0,775	0,997	0,996 - 0,999
11	Rustico (1995a) ⁱ	3079	14	0,5	0,714	0,419 - 0,916	0,998	0,996 - 0,999
12	Rustico (1995b) ^j	3945	17	0,4	0,529	0,278 - 0,770	0,999	0,998 - 1,000
13	Rustico (2000)	4785	41	0,9	0,098	0,027 - 0,231	1,000	0,999 - 1,000
14	Tegnander (2006)	29 451	82	0,3	0,427	0,318 - 0,541	1,000	1,000 - 1,000
15	Vimpelli (2006)	584	6	1,0	0,167	0,004 - 0,641	0,986	0,973 - 0,994
a: Anzahl eingeschlossener Feten in der vorliegenden Analyse b: Summe aus richtig Positiven und falsch Negativen in dieser Analyse c: (richtig Positive + falsch Negative) / eingeschlossene Feten d: Sensitivität e: Konfidenzintervall f: Spezifität g: In dieser Zeile werden die Ergebnisse der Carvalho (2002) Studie bezogen auf das 1. Trimester beschrieben h: In dieser Zeile werden die Ergebnisse der Carvalho (2002) Studie bezogen auf das 1. bis 2. Trimester beschrieben i: Diese Daten beziehen sich auf die erste Phase der Studie. Hier war die Qualifikation der Untersucher hoch. j: Diese Daten beziehen sich auf die zweite Phase der Studie. Hier war die Qualifikation der Untersucher mittelmäßig.								

Die Sensitivitäten reichten von 3,2 % ($Sp = 99,9\%$) bis 97,2 % ($Sp = 100\%$), die Spezifitäten von 90,7 % ($Se = 75\%$) bis 100 % (9,8 % bzw. 42,7 % bzw. 76,2 % bzw. 97,2 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 52,9 %, der Median der Spezifitäten bei 99,8 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 95,1\%$, jene der Spezifitäten bei $I^2 = 99,7\%$. Daher werden keine gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Einfaktorielle Sensitivitätsanalysen

Wurden die Detektionsraten in Abhängigkeit von einzelnen Faktoren betrachtet, so erzielten Studien, die das Screening in allen 3 Trimestern durchführten, die höchsten Detektionsraten, gefolgt vom Screening im 2. Trimester. Retrospektive Studien und jene mit geringerer Qualität erzielten tendenziell höhere Detektionsraten. Untersucher mit der höchsten Qualifikation erzielten höhere Detektionsraten als jene mit mittlerer Qualifikation. Studien, die Geräte mit 256 Graustufen einsetzten oder deren Geräte den DEGUM-Kriterien entsprachen, erzielten tendenziell höhere Detektionsraten. Diese Ergebnisse sind jedoch vor dem Hintergrund der hohen Heterogenität der Studien mit Unsicherheiten behaftet (vgl. zusammenfassende Tabelle 53 in Anhang D).

Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen / Metaregressionen

Die gleichzeitige Einbeziehung von 2 Faktoren in Metaregressionen lieferte weder für Design (prospektiv vs. retrospektiv) und Qualifikation der Untersucher noch für Design und Gerätequalität (Graustufen bzw. DEGUM-Klassifikation), noch für Design und Qualität der Studie (QUADAS) als Einflussfaktoren signifikante Zusammenhänge zwischen einem dieser Faktoren – unter statistischer Kontrolle für den jeweils anderen – und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR). Als Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 5 % festgelegt.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien nach den jeweiligen Ausprägungen der beiden Faktoren sortiert. Tabelle 37 zeigt die Zellbesetzungen der zweifaktoriellen Analyse mit den Faktoren Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 37: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen

n = 15		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	2 ^a 0,609 ^b 0,997 ^c	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	4 ^a 0,698 ^b 0,974 ^c	8 ^a 0,591 ^b 0,984 ^c	1 ^a
	nicht			
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe				
b: gepoolte Sensitivität				
c: gepoolte Spezifität				

Die zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Gruppe der Studien, deren Geräte den Anforderungen der DEGUM nicht genügten, höhere Detektionsraten bei höherer Qualifikation der Untersucher. Bei mittlerer Qualifikation konnten mit besseren Geräten bessere Detektionsraten erzielt werden. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Sensitivitätsanalysen bestätigen daher – soweit es die Zellbesetzungen zulassen – die Ergebnisse der einfaktoriellen Analysen.

Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen

Tabelle 38 zeigt die Zellbesetzungen der dreifaktoriellen Analysen mit den Faktoren Studiendesign, Gerätequalität (lt. DEGUM-Kriterien) und Qualifikation der Untersucher.

Tabelle 38: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen

prospektive Studien					retrospektive Studien				
n = 9		Qualifikation			n = 6		Qualifikation		
		hoch	mittel	niedrig			hoch	mittel	niedrig
Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	1 ^a	0 ^a	Qualität der Geräte	erfüllen DEGUM-Kriterien	0 ^a	1 ^a	0 ^a
	erfüllen DEGUM-Kriterien	2 ^a	5 ^a	1 ^a		nicht	2 ^a	3 ^a	0 ^a
		0,672 ^b	0,597 ^b				0,743 ^b	0,581 ^b	
		0,953 ^c	0,980 ^c				0,999 ^c	0,993 ^c	
a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe									
b: gepoolte Sensitivität									
c: gepoolte Spezifität									

Die dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten sowohl in der Subgruppe der prospektiven als auch in jener der retrospektiven Studien bei Geräten, die den Anforderungen der DEGUM nicht entsprachen, höhere Detektionsraten bei besserer Qualifikation der Untersucher. Die Ergebnisse bezüglich des Studiendesigns sind widersprüchlich: Bei höchster Qualifikation und weniger guten Geräten lieferten prospektive Studien niedrigere Detektionsraten. Bei mittelmäßiger Qualifikation und weniger guten Geräten ist dieser Effekt umgekehrt: Prospektive Studien erzielten geringfügig höhere Detektionsraten. Bezüglich der Qualifikation der Untersucher bestätigten diese Ergebnisse die einfaktoriellen Analysen.

5.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Analysen nach Fehlbildungen und Trimestern sind in Tabelle 39 zusammengefasst. Dabei werden aufgrund der hohen Heterogenitäten sowohl der Sensitivitäten als auch der Spezifitäten keine gepoolten Werte angegeben, sondern jeweils die Spannweite dieser Kenngrößen in den einzelnen Analysen. Zu jedem Minimal- und Maximalwert der Sensitivität wird die jeweilige Spezifität der entsprechenden Studie/n (in Klammern) angegeben. In analoger Weise wird bei der minimalen und maximalen Spezifität die jeweilige Sensitivität der entsprechenden Studie/n dargestellt.

In Tabelle 40 werden, nach Fehlbildungen und Trimestern geordnet, die einfaktoriellen Zusammenhänge zwischen ausgewählten Merkmalen der Studien und den berichteten Detektionsraten dargestellt. Keine der Metaregressionen zeigte statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einem Einflussfaktor und dem diagnostischen Odds Ratio. Im Folgenden werden die deskriptiven, einfaktoriellen Analysen der Einflussfaktoren und der Detektionsrate beschrieben.

Für 4 der 11 nach Fehlbildungen und Trimestern gegliederten Auswertungen waren keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen. Dies ergab sich aus der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien bei allen fetalen Anomalien in anderen Trimestern ($n = 6$, davon 1 ohne Angabe zum Trimester, 3 im 1. bis 2. Trimester, 1 im 2.+ 3. Trimester und 1 im 1.+2.+3.), bzw. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ($n = 3$, davon 1 im 1. bis 2. und 2 im 2. Trimester). Da die Ergebnisse zu den Trisomien 18 und 13 in den meisten Fällen aus Subgruppenanalysen bereits ausgewerteter Studien zu allen Chromosomenanomalien stammten, hätten Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse dieser Analysen lediglich verdoppelt. Daher wurden Sensitivitätsanalysen in insgesamt 7 Subgruppen durchgeführt.

Bei 5 von 6 Analysen konnte eine negative Assoziation zwischen dem Studiendesign und der Detektionsrate festgestellt werden, d. h. in Studien mit einem prospektiven Design wurden niedrigere Detektionsraten beobachtet. In einer Analyse wurde ein positiver Zusammenhang festgestellt, eine Analyse war wegen der fehlenden Vergleichsgruppe nicht durchführbar. 2 der negativen und die positive Assoziation wurden allerdings durch die zwei- bzw. dreifaktoriellen Analysen teilweise widerlegt.

Studien höherer Qualität erzielten in 4 von 7 Analysen geringere Detektionsraten, in 2 Analysen höhere. In 1 Analyse war kein Zusammenhang feststellbar. Hier zeichnet sich allenfalls ein leichter Trend zu sinkenden Detektionsraten mit steigender Qualität der Studien ab.

Eine höhere Qualifikation der Untersucher war in allen 6 durchführbaren Analysen mit höheren Detektionsraten verknüpft. In einem Fall war mangels Vergleichsgruppe keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Qualifikation der Untersucher möglich. Aus den eingeschlossenen Studien lässt sich hinsichtlich dieser Größe ein Trend dahin gehend ableiten, dass eine höhere Qualifikation der Untersucher mit höheren Detektionsraten einhergeht.

Studien, in denen Geräte zum Einsatz kamen, die über 256 Graustufen verfügten, erzielten in 6 von 7 Analysen höhere Detektionsraten. Lediglich in einer Analyse zeigte sich ein umgekehrter Effekt. Hier lässt sich also ein Trend zugunsten der Geräte mit 256 Graustufen erkennen.

Studien, deren Geräte über die 256 Graustufen hinaus auch den aktuellen Anforderungen der DEGUM entsprachen, erzielten in allen 4 möglichen Analysen höhere Detektionsraten als jene, deren Geräte diesen Anforderungen nicht genügten. In 3 Fällen war keine Analyse möglich, da keine Vergleichsgruppe vorhanden war. In 2 der 4 einfaktoriellen Analysen, in denen sich positive Zusammenhänge abzeichneten, wurden diese durch die zwei- bzw. dreifaktoriellen Analysen teilweise infrage gestellt. Hier ließ sich daher allenfalls ein leichter Trend zugunsten der Geräte, die den Anforderungen der DEGUM entsprachen, konstatieren.

In Tabelle 41 sind für die 11 Analysen die jeweilige Prävalenz aus dem Mainzer Modell und die Mediane der Sensitivitäten und Spezifitäten dargestellt. Aus diesen Werten wurden die entsprechenden positiv prädiktiven Werte (PPW) und negativ prädiktiven Werte (NPW) berechnet. Der niedrigste PPW ergab sich trotz hoher Detektionsraten für ein Screening auf Trisomie 13 (PPW = 0,9 %), was auf die sehr geringe Prävalenz zurückzuführen ist. Gleichzeitig wurden bei dieser Indikation u. a. die höchsten NPW errechnet (100 %). Die höchsten PPW ergaben sich bei der Detektion von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (PPW = 100 %). Der NPW lag bei dieser Fehlbildung bei 99,9 %. Da vor allem die PPW stark von der Prävalenz abhängen und da sich die aus den Studien aggregierten Prävalenzen teilweise stark von jenen aus dem Mainzer Modell unterscheiden, sind in den Klammern die medianen Prävalenzen aus den Studien und die entsprechenden PPW und NPW dargestellt.

Tabelle 39: Detektionsraten nach untersuchter Fehlbildung und Zeitpunkt der Untersuchung

Analyse	Untersuchte Fehlbildung(en)	Trimester	Se ^a (Sp ^b) in %	Sp ^b (Se ^a) in %
1	Alle fetalen Anomalien ^c	1	7,8 (97,5) – 100 (81,7)	81,7 (100) – 100 (34,1)
2	Alle fetalen Anomalien	2	11,9 (99,9) – 82,8 (99,9)	99,4 (71,4) – 100 (48,5/ 72,5)
3	Alle fetalen Anomalien	andere	13,0 (100) – 96,7 (100)	99,3 (53,0) – 100 (13,0/ 96,7)
4	Alle Chromosomenanomalien ^c	1	40,0 (93,9) – 100 (79,2 / 97,1)	79,2 (100) – 99,9 (70,0)
5	Alle Chromosomenanomalien	1 – 2	63,2 (99,6) – 86,3 (99,8)	94,8 (77,8) – 99,8 (86,3)
6	Trisomie 21	alle	6,3 (99,9) – 100 (79,2/ 95,9/ 97,1)	79,2 (100) – 100 (37,5)
7	Trisomie 18	alle	50,0 (87,2/ 93,9) – 100 (79,2/ 94,8/ 95,2/ 99,8/100)	79,2 (100) – 100 (100)
8	Trisomie 13	alle	66,7 (91,5/ 93,7) – 100 (95,2/ 96,7/ 97,1/ 99,8)	91,5 (66,7) – 99,8 (100)
9	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	alle	56,7 (100) – 100 (100)	100 (56,7/ 91,7/ 100) – 100 (56,7/ 91,7/ 100)
10	Strukturelle Fehlbildungen	alle	16,6 (99,9) – 100 (100)	95,3 (27,3) – 100 (81,0/ 100)
11	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	alle	3,2 (99,9) – 97,2 (100)	90,7 (75,0) – 100 (9,8/ 42,7/ 76,2/ 97,2)
a: Se = Sensitivität b: Sp = Spezifität c: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt.				

Tabelle 40: Zusammenhänge zwischen Detektionsraten und ausgewählten Studiencharakteristika

Analyse	Untersuchte Fehlbildung(en)	Trimester	Zusammenhang zwischen Detektionsrate (Se ^a) und ...				
			prospektivem Design	besserer Studienqualität	höherer Qualifikation der Untersucher	256 Graustufen der Geräte	besserer Qualität der Geräte ^b
1	Alle fetalen Anomalien ^c	1	–	–	+	–	+
2	Alle fetalen Anomalien	2	– ^c	–	+	+	k. A. ^d
3	Alle fetalen Anomalien	andere	keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen				
4	Alle Chromosomenanomalien ^c	1	+ ^c	kein ^{d,e}	+	+	+ ^c
5	Alle Chromosomenanomalien	1 – 2	k. A. ^d	+	k. A. ^d	+	k. A. ^d
6	Trisomie 21	alle	–	–	+	+	+ ^c
7	Trisomie 18	alle	keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen				
8	Trisomie 13	alle	keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen				
9	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	alle	keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen				
10	Strukturelle Fehlbildungen	alle	–	+	+	+	k. A. ^d
11	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	alle	– ^c	–	+	+	+
a: Se = Sensitivität b: lt. DEGUM-Kriterien c: Dieser Zusammenhang wurde durch die zwei- bzw. dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen teilweise infrage gestellt. d: k. A. = keine Subgruppenanalysen möglich d: kein = kein eindeutiger Zusammenhang feststellbar e: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt.							

Tabelle 41: Positiv und negativ prädiktive Werte mit Prävalenzen aus dem Mainzer Modell

Analyse	Untersuchte Fehlbildung(en)	Trimester	Prävalenz ^a in % (Median der Studien)	Md/Se ^b in %	Md/Sp ^c in %	PPW ^d in % (mit medianer Prävalenz aus den Studien)	NPW ^e in % (mit medianer Prävalenz aus den Studien)
1	Alle fetalen Anomalien ^f	1	6,0 (2,1)	35,1	96,8	41,1 (19,0)	95,6 (95,6)
2	Alle fetalen Anomalien	2	6,0 (1,6)	64,9	99,9	97,6 (62,9)	97,8 (99,4)
3	Alle fetalen Anomalien	andere	6,0 (1,7)	68,7	99,9	97,8 (92,2)	98,0 (99,5)
4	Alle Chromosomenanomalien ^f	1	0,7 (0,8)	77,4	95,2	10,2 (11,5)	99,8 (99,8)
5	Alle Chromosomenanomalien	1.- 2.	0,7 (1,3)	74,5	97,5	17,4 (28,2)	99,8 (99,7)
6	Trisomie 21	alle	0,4 (0,4)	70,3	95,3	5,6 (5,7)	99,9 (99,9)
7	Trisomie 18	alle	0,1 (0,2)	81,8	95,2	1,7 (3,3)	100 (100)
8	Trisomie 13	alle	0,03 (0,06)	100,0	96,7	0,9 (1,8)	100 (100)
9	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	alle	0,3 (0,11)	68,2 ^g	100,0 ^g	100 (100)	99,9 (100)
10	Strukturelle Fehlbildungen	alle	5,3 (1,25)	44,5	99,9	96,1 (84,9)	97,0 (99,3)
11	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	alle	1,4 (0,7)	52,9	99,8	79,0 (65,1)	99,3 (99,7)
a: Prävalenzen lt. Angaben des Geburtenregisters Mainzer Modell 2001–2005 (n=15 902) b: Median der Sensitivitäten in dieser Analyse c: Median der Spezifitäten in dieser Analyse d: positiv prädiktiver Wert e: negativ prädiktiver Wert f: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt. g: In dieser Gruppe lagen die Heterogenitäten unterhalb des Grenzwerts von 75 %. Daher wurden hier gepoolte Werte angegeben.							

6 Diskussion

Das Ziel des vorliegenden Berichts war es, unter Berücksichtigung der Erfahrung der Untersucher und der Qualität der benutzten Geräte die Detektionsraten des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft zu ermitteln. Dabei sollte auch das Verfahren der Nackentransparenzmessung berücksichtigt werden. Wie in der Einleitung erwähnt, weisen empirische Daten darauf hin, dass Geräte und Untersucher wichtige Faktoren sind, die in Erwägung gezogen werden müssen, aber es gibt nur wenige Studien, die sich speziell mit diesen Faktoren in unselektierten Screeningkollektiven befassen [36,38-41]. Bei den Recherchen zu diesem Bericht fand sich nur eine systematische Übersicht, die den Einfluss dieser Faktoren auf die Detektionsrate systematisch untersuchte [39]. Diese Arbeit beschränkte sich jedoch auf die Detektionsraten der Echokardiografie.

Einige Primärstudien kommen zu dem Schluss, dass eine angemessene Ausbildung und die Befolgung von standardisierten Untersuchungsabläufen wesentliche Elemente eines hochwertigen Screeningprogramms sind [16,41-47]. Maßnahmen zur Qualitätskontrolle sind in verschiedenen Ländern etabliert. Solche Maßnahmen sind jedoch nicht länderübergreifend anwendbar, da oft unterschiedliches Gesundheitspersonal (zum Beispiel Radiologen, Geburtshelfer, Hebammen) an der Durchführung von Ultraschalluntersuchungen beteiligt ist. Verschiedene Autoren unterstreichen die Wichtigkeit der Lernkurve für die Untersucher und eines etablierten Systems der Qualitätskontrolle, um einen hohen Grad an Genauigkeit und Verlässlichkeit zu erzielen [38,48,49]. Manche Autoren haben Auswertungsmethoden zur Qualitätskontrolle entwickelt [50,51].

All diese Empfehlungen basieren auf begrenzten Daten mit geringer oder fehlender Kontrolle für potenzielle Störgrößen. Ein wesentliches Ziel des vorliegenden Berichts war es daher, in einer systematischen Übersicht von Diagnosestudien in nicht vorselektierten Screeningkollektiven mehr Information über die relative Bedeutung dieser Faktoren zu erhalten.

6.1 Qualifikation der Untersucher

Insgesamt fanden sich nur wenige Studien, die den Einfluss der Qualifikation bzw. der Erfahrung der Untersucher im direkten Vergleich untersuchten. Die meisten der aufgefundenen Arbeiten konnten nicht in den vorliegenden Bericht einfließen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Ihre Ergebnisse sollen daher an dieser Stelle diskutiert werden.

Die vorhandenen Primärstudien lassen sich grundsätzlich in 2 Gruppen unterteilen: Die eine Gruppe untersuchte im direkten Vergleich die Detektionsraten von Untersuchern mit unterschiedlichem Qualifikationsniveau. Andere Studien untersuchten die zeitliche Veränderung der Detektionsraten derselben Untersucher (Lernkurveneffekt).

Eine Schweizer Studie zeigte, dass beim Screening von Frauen mit geringem Risiko Tertiärzentren höhere Detektionsraten für alle fetalen Fehlbildungen erzielten als weniger spezialisierte Zentren (73 % verglichen mit 47 %) [16]. Diese Studie wurde aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen, weil in ihr keine Angaben zu den eingesetzten Geräten gemacht wurden (A5). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die in diesen Bericht eingeschlossene RADIUS-Studie [52]. In tertiären Zentren konnte im 2. Trimester bezüglich struktureller Fehlbildungen eine Detektionsrate von 35 % erzielt werden, während sie in den übrigen Einrichtungen bei durchschnittlich 13 % lag. Tegnander et al. überprüften den Einfluss der Erfahrung der Untersucher in Bezug auf die Detektion kongenitaler Herzerkrankungen im 2. Trimester [41] (eingeschlossen). Während die Fähigkeit, beim Vier-Kammer-Blick zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen, sich zwischen den Gruppen kaum unterschied, ergaben sich in dieser Studie deutliche Unterschiede bezüglich der Darstellbarkeit der aufsteigenden Aorta und der Pulmonalarterie. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass die Rate korrekt dargestellter Bilder auch innerhalb derselben Gruppe von Untersuchern in einem Zeitraum von 4 Jahren deutlich zunahm, insbesondere bei den anfangs ungeübten Ultraschallern bzw. Hebammen (Lernkurveneffekt).

Pajkrt et al. bewerteten retrospektiv die Nackentransparenzmessungen (NT) im 1. Trimester bei 161 Schwangerschaften [45] (eingeschlossen [53]). Die Autoren fanden heraus, dass die Reliabilität von NT-Messungen sowohl bezogen auf den einzelnen Untersucher als auch im Vergleich mehrerer Untersucher untereinander bei denjenigen höher war, die mehr Erfahrung mit dem Verfahren hatten, im Vergleich zu Untersuchern mit eingeschränkter Erfahrung. In einer früheren Arbeit derselben Autoren zeigte sich, dass die Entdeckungsrate von Feten mit Down-Syndrom während des Studienzeitraums anstieg: von 50 % im ersten auf 86 % im dritten Jahr (Lernkurveneffekt) [45].

Wald et al. führten eine multizentrische Studie mit über 47 000 Schwangerschaften im 1. Trimester durch [47]. Die Autoren berichteten, dass die Erfahrung der Untersucher die Fähigkeit beeinflusste, ein zufriedenstellendes Bild zu erzeugen. Bei Untersuchern, die weniger als 200 schwangere Frauen gescannt hatten, konnten bei 9 % aller Frauen in der vollendeten 10. bis 13. Schwangerschaftswoche keine zufriedenstellenden Messungen erzielt werden. Bei Untersuchungen, die eine NT-Messung einschlossen, wurden die Bilder bei 11 % aller Schwangerschaften als technisch unzureichend erachtet. Bei Untersuchern, die 400 oder mehr Schwangerschaften gescannt hatten, lagen die entsprechenden Werte bei 7 %. Diese Studie wurde aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen, da sie keine ausreichenden Angaben zu den verwendeten Geräten machte (A5).

Bei all diesen Arbeiten ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine das primäre Ziel verfolgte, den Einfluss der Erfahrung der Untersucher auf die Detektionsrate zu erfassen. Selektionseffekte und andere Störgrößen könnten einen Teil der gefundenen Unterschiede erklären. So könnten beispielsweise Frauen mit höheren Risiken häufiger in tertiären Zentren untersucht

bzw. „kritische“ Fälle eher an die erfahreneren Kollegen weitergeleitet worden sein. Ein höheres Populationsrisiko korreliert mit höheren Detektionsraten.

Der vorliegende Bericht weist eine hohe Heterogenität zwischen den Studien auf, mit einer großen Bandbreite an Ergebnissen zur Testgenauigkeit. Dieses Ergebnis stimmt mit dem anderer systematischer Übersichtsarbeiten überein [39,54]. Die indirekten Vergleiche im vorliegenden Bericht zeigten analog zu den vorhandenen Primärstudien einen Trend zu höheren Detektionsraten bei höherer Qualifikation der Untersucher. In 6 von 6 durchgeführten Analysen zeigte sich ein positiver Zusammenhang, in einem Fall waren aufgrund fehlender Vergleichsstudien keine Sensitivitätsanalysen bezüglich dieser Größe möglich (vgl. Tabelle 40 in Abschnitt 5.4). Dabei ist zu berücksichtigen, dass insgesamt nur 3 Studien mit der niedrigsten Qualifikationsstufe der Untersucher eingeschlossen werden konnten. Die Vergleiche beziehen sich daher überwiegend auf die Qualifikationsniveaus 1 und 2 („hoch“ vs. „mittel“; vgl. Angaben zur Operationalisierung in Anhang F).

Die vorliegenden Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, hauptsächlich wegen der begrenzt vorhandenen Informationen zur Erfahrung / Qualifikation der Untersucher in den Primärstudien, aber auch wegen einiger methodischer Probleme, die sich bei der Durchführung dieses Berichts ergaben (vgl. Abschnitt 6.5).

6.2 Qualität der Ultraschallgeräte

Analog zum Einfluss der Untersuchererfahrung scheint in den Publikationen Übereinstimmung darüber zu bestehen, dass die Qualität der Geräte ein wichtiger Einflussfaktor für die Detektionsrate ist [36,39,55]. Regelmäßige Überprüfungen des Ultraschallgerätes werden als wichtig erachtet, da sich langsam entwickelnde Defekte zu einer Verschlechterung der Bildqualität und zu einer inkorrekten Diagnose führen können [55]. Selbst bei sehr guten Maschinen und trotz regelmäßiger Wartung wird sich mit der Zeit die Leistung verschlechtern. Es finden sich jedoch nur sehr wenige Primärstudien oder Übersichtsarbeiten, die die Testgenauigkeit unterschiedlicher Geräte direkt vergleichen [47].

In der SURUSS-Studie zeigte sich, dass bei einigen Geräten, insbesondere dem Acuson 128 (Acuson, USA; in der Bewertung dieses Berichts: Graustufen = 0; DEGUM-Klassifikation = 0) und dem ATL Ultramark 3000 HDI (ATL, USA; in der Bewertung dieses Berichts: Graustufen = 1; DEGUM-Klassifikation = 1), eine erfolglose NT-Messung seltener vorkam als beim Hitachi 525 (Hitachi, Japan; in der Bewertung dieses Berichts: Graustufen = 1; DEGUM-Klassifikation = 1; jeweils $\leq 1\%$, 4% und 23%) [47]. Der Effekt des Ultraschallgerätes war statistisch unabhängig von der Erfahrung der Untersucher, dem Studienzeitraum oder dem Zentrum, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde. Dieses Ergebnis ist allerdings schwer zu interpretieren, da technische Unterschiede eher zwischen den beiden Geräten, die in der Studie bessere Ergebnisse lieferten (Acuson 128 und ATL 3000 HDI), auszumachen sind als zwischen den beiden Ersteren und dem Hitachi 525. Hieraus ist abzuleiten, dass neben den Graustufen bzw. den DEGUM-Kriterien weitere technische

Eigenschaften der Geräte eine Rolle spielen könnten, die im Rahmen dieses Berichts nicht erfasst werden konnten. (Die SURUSS-Studie wurde, da die Gerätequalitäten nur für die 10 am häufigsten benutzten Geräte angegeben wurden, aus vorliegendem Bericht ausgeschlossen.)

In den 62 eingeschlossenen Studien des vorliegenden Berichts kamen etwa 100 unterschiedliche Geräte zum Einsatz. Die vorliegenden Analysen zeigen einen Trend zu höheren Detektionsraten bei der Benutzung von Geräten mit 256 Graustufen (Zusammenhänge in 6/7 Analysen positiv, in 1/7 negativ) bzw. Geräten, die den aktuellen Anforderungen der DEGUM genügten (4/4 positiv; in 3 Fällen wegen fehlender Vergleiche keine Analyse möglich).

Auch diese Analysen sind mit Unsicherheiten behaftet, da weder das Alter der Geräte zum Zeitpunkt der Studie noch ihr Wartungszustand beschrieben war; zudem benutzten verschiedene Studien mehrere Geräte von z. T. unterschiedlicher Qualität. Auch die Anwendung der sowohl transabdominalen als auch transvaginalen Ultraschalluntersuchung in den einzelnen Studien könnte eine Ursache für die unterschiedlichen Detektionsraten sein. Genaue Angaben zu der jeweiligen Anzahl eingesetzter Untersuchungsmethoden bzw. Geräte fehlen jedoch meist in den Publikationen der Primärstudien.

Die Leistung der Ultraschallgeräte ist außerdem abhängig von der mitgelieferten Software und den Schulungen, die von den Anbietern zur Verfügung gestellt werden, um die Geräte auf einem technisch maximalen Niveau bedienen zu können. Zu diesen Aspekten war den eingeschlossenen Studien kaum Information zu entnehmen.

Zusätzlich zur Qualitätssicherung hinsichtlich der Erfahrung und Leistung der Untersucher ist eine Qualitätskontrolle der Geräte vorgeschlagen worden [55]. Zu der Frage, ob sich die Implementierung einer systematischen Qualitätssicherung, die sich auf die Geräte bezieht, positiv auf die Detektionsraten auswirkt, ließen sich keine empirischen Studien der Phase 3 ausfindig machen.

6.3 Nackentransparenzmessung

In den Sensitivitätsanalysen des vorliegenden Berichts wurden – sofern möglich – auch die Detektionsraten für die Nackentransparenzmessung (NT) ausgewiesen. Diese Methode eignet sich vor allem für die Entdeckung von Chromosomenanomalien und (mit Einschränkungen) von kongenitalen Herzfehlern. Die Entdeckungsraten bezüglich aller Chromosomenfehlbildungen sind im 1. Trimester am höchsten (vgl. Tabellen in Anhang D).

Verschiedene Arbeiten haben sich mit der Frage nach den geeignetsten Grenzwerten für ein positives Testergebnis befasst [37,56,57]. Dabei scheinen dynamische Grenzwerte, die sich an Normwerten für das mütterliche Alter und an der Scheitel-Steiß-Länge orientieren, höhere Detektionsraten zu erzielen als feste Grenzwerte (z. B. 3 mm). Die Sensitivitätsanalysen des

vorliegenden Berichts sind bezüglich des Grenzwertes inkonsistent. Ihre Aussagekraft beruht auf indirekten Vergleichen und ist daher stark eingeschränkt.

Die NT-Messung zur Entdeckung kongenitaler Herzfehler ist in der Übersicht von Makrymidas et al. untersucht worden [39,58]. Die Autoren fanden je nach Grenzwert gepoolte Sensitivitäten zwischen 31 % (99. Perzentil einer Normverteilung als Grenzwert) und 37 % (95. Perzentil) bei entsprechenden Spezifitäten von 98,7 % bzw. 96,6 %. In den vorliegenden Bericht gingen 5 Studien ein, die kardiale Fehlbildungen mittels NT-Messung im 1. Trimester untersuchten. 4 dieser Studien wandten einen festen Grenzwert für ein positives Testergebnis von 2 mm an. Hier wurden Sensitivitäten zwischen 15,4 % und 78,9 % bei entsprechenden Spezifitäten von 96,5 % und 91,0 % erzielt. Es bleibt unklar, ob es sich hierbei ausschließlich um isolierte Herzfehlbildungen oder Syndromkomplexe handelt, also beispielsweise Herzfehlbildungen, die mit Chromosomenanomalien assoziiert sind. Makrymidas et al. weisen darauf hin, dass die Detektionsraten für unterschiedliche kardiale Fehlbildungen variieren, mit relativ geringen Detektionsraten für die Transposition der großen Arterien (25 %) und die Fallot-Tetralogie (25 %), während sie für multiple Anomalien (41 %) oder das hypoplastische Linksherzsyndrom (55 %) etwas höher liegen.

Die Angaben in den eingeschlossenen Studien sind nicht ausreichend, um die Detektionsraten der NT-Messung im 1. Trimester für isolierte Herzfehler ausreichend genau bestimmen zu können. Der Einsatz der NT-Messung zur gezielten Entdeckung von Herzfehlern ist daher mit den Daten dieses Berichts nicht zu beurteilen.

6.4 Vorangegangene systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur diagnostischen Güte

Es gibt eine Reihe von systematischen Übersichtsarbeiten, Leitlinien und HTA-Berichten zum Ultraschallscreening in der Schwangerschaft. Viele davon sind schon älteren Datums. Die meisten untersuchten nicht systematisch den Einfluss der Erfahrung der Untersucher oder der Qualität der Geräte auf die Testgenauigkeit. Eine deutsche Übersicht solcher Studien ist der vom DIMDI publizierte HTA-Bericht aus dem Jahr 2004 [59]. Nachfolgend sollen diejenigen Übersichten genauer beschrieben werden, die zu diesen Fragen Empfehlungen abgeben.

Die Übersicht von Vos et al. fasste die Arbeiten zum Ultraschallscreening zur Detektion der Spina bifida zusammen [60]. Die Autoren berichteten, dass in vielen der eingeschlossenen Studien erwähnt wurde, dass die Erfahrung des Untersuchers ein Faktor ist, der die Sensitivität des Tests beeinflussen kann. Es ist jedoch im Rahmen dieser Übersicht nicht gelungen, diesen Faktor zu untersuchen, da die notwendigen Daten aus den Primärstudien nicht vorlagen.

Analog zu den hier vorliegenden Ergebnissen fanden Smith-Bindman et al. in einer Meta-Analyse zur Ultraschalluntersuchung im 2. Trimester eine ausgeprägte Heterogenität der Sensitivitäten aller eingeschlossenen Studien [54]. In dieser Arbeit variieren die Detektions-

raten (Sensitivitäten) bezüglich des Down-Syndroms unabhängig von den jeweiligen Spezifitäten zwischen 7 % und 75 %. Als mögliche Einflussfaktoren der Heterogenität identifizierten die Autoren das Studiendesign (prospektive Studien erzielten geringere Detektionsraten) und die Tatsache, ob die gefundene Fehlbildung isoliert oder als komplexes Syndrom aufgefunden wurde. Dabei sind die Detektionsraten für Syndromkomplexe deutlich höher als jene für isolierte Fehlbildungen.

Die Meta-Analyse von Makrydimas et al. befasste sich mit der Nackentransparenzmessung im 1. Trimester zur Detektion von schwerwiegenden Herzfehlern [58]. Abgesehen davon, dass die Autoren eine signifikante Heterogenität der Detektionsraten zwischen den eingeschlossenen Studien feststellten, hoben sie die Wichtigkeit einer Schulung hervor, um reproduzierbare Ergebnisse zu erreichen. Sie bemerkten weiter, dass bei Zentren, die nicht über die einschlägige Erfahrung verfügten, die Vorteile des Screenings im 1. Trimester auf Herzdefekte unter Umständen zweifelhaft seien und dass der potenzielle Nutzen die zu erwartenden Ausgaben nicht rechtfertigen könne, ohne dies jedoch mit empirischen Daten zu belegen. Sie kamen zu dem Schluss, dass trotz statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Nackentransparenz und schweren kardialen Fehlbildungen der klinische Nutzen dieser Methode nur beschränkt bleibe. Bei einem Grenzwert der Nackentransparenz beim 95. Perzentil sei nur bei jedem 16. Fetus mit einem positiven Testergebnis tatsächlich eine kardiale Fehlbildung feststellbar [58].

Sehr umfangreich ist der HTA-Bericht zur routinemäßigen Ultraschalluntersuchung vor der 24. SSW vom NHS Quality Improvement Scotland [61]. Analog zum vorliegenden Bericht stellten die Autoren eine große Bandbreite an Detektionsraten sowohl im 1. als auch im 2. Trimester fest. Vor allem waren in diesem Bericht die Detektionsraten abhängig vom Zeitpunkt und der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen, der Methode der Fallbestätigung und dem Körpergewicht der untersuchten Frau.

Auch die Erfahrung des Untersuchers und die eingesetzten Geräte wurden als potenzielle Einflussfaktoren erwähnt. Die empirische Evidenz stützte sich in diesem Bericht hauptsächlich auf 2 Studien, die oben erwähnte SURUSS-Studie [47] und die schottische CUBS-Studie [60,62]. In Letzterer wurde beschrieben, dass sowohl Zeitmangel als auch die geringe Wertigkeit dieses Verfahrens in den Augen der Untersucher zu niedrigen Erfolgsraten führe, was die Darstellbarkeit der Nackentransparenz anbelangt (72,9 %). Dies führte schließlich zu einer Detektionsrate von nur 62 %. Eine bei schottischen Untersuchern durchgeführte Befragung zeigte darüber hinaus eine große Spannweite besuchter Schulungen bzw. bezüglich der Erfahrung des Personals. Die Autoren des Berichts schlugen im Folgenden vor, dass routinemäßige Ultraschalluntersuchungen von formal geschultem Personal in einer angemessenen Umgebung und mit qualitativ angemessenen Geräten durchgeführt werden sollten und dass es eine konsistente Datenaufzeichnung und Informationstechnologie-Systeme bei Mutterschaftsdiensten in ganz Schottland geben solle, um die interne und externe Qualitätssicherung und -prüfung zu erleichtern.

Der Gesundheitsrat der Niederlande gab in seinem Bericht die Empfehlung ab, dass ein Screening auf Down-Syndrom und Neuralrohrdefekte in einer begrenzten Anzahl von Zentren stattfinden sollte, durchgeführt von qualifiziertem Personal, das eine Mindestzahl an Untersuchungen durchführen muss, um seine Routine aufrechtzuerhalten [63]. Die Autoren schlugen weiterhin vor, dass die Untersucher ihre Ergebnisse in eine zentrale Datenbank eintragen sollten, die dann für die jährliche Qualitätskontrolle benutzt werden kann. Diese Empfehlungen bezogen sich auf die Ergebnisse von 5 Studien [44-46,64,65]. Die beiden Studien von Pajkrt et al. [45-46] untersuchten die NT-Messung. Die dritte Referenz ist eine Empfehlung einschlägiger Fachgesellschaften ohne eigene empirische Untersuchung [64]. Die vierte beschreibt die Implementierung eines Qualitätsmanagement-Programms [44], bei der fünften zitierten Arbeit handelt es sich um die SURUSS-Studie [65]. Der Bericht des Gesundheitsrates basiert daher nicht auf einer systematischen Zusammenfassung von Primärliteratur.

Randall et al. kamen in ihrer oben bereits erwähnten systematischen Übersicht zur Testgenauigkeit fetaler Echokardiografie im 2. Trimester zu dem Ergebnis, dass die Detektionsraten für kongenitale Herzkrankheiten nicht unbedingt mit einer größeren Erfahrung des Untersuchers korreliert sind [39]. Auch schien die Qualität der eingesetzten Geräte die Unterschiede in den Detektionsraten nicht hinreichend erklären zu können, trotz Hinweisen darauf, dass der Sondentyp die Visualisierung der Herzstrukturen und die Genauigkeit der Detektion von Herzdefekten verbessern kann.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der hier zitierten Übersichten findet sich in Tabelle 42. Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass sich die Angaben in Übersichtsarbeiten zur Abhängigkeit der diagnostischen Güte von der Erfahrung der Untersucher bzw. der Qualität der Geräte im Wesentlichen auf 4 Studien beziehen [45-47,62].

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts lassen sich in Bezug auf die Indikationen Trisomie 21 (2. Trimester) und kardiovaskuläre Fehlbildungen mit jenen der angeführten Übersichten vergleichen. Die Detektionsraten für T21 im 2. Trimester beziehen sich im vorliegenden Bericht auf 2 Studien (37,5 bzw. 6,3 %). Der vorliegende Bericht enthält wesentlich mehr Arbeiten zur Trisomie 21 im 1. Trimester (vgl. Tabelle 48 in Anhang D). Diese Ergebnisse fehlen jedoch in den hier beschriebenen Übersichten. Die Aussagen des vorliegenden Berichts zur Abhängigkeit der Detektionsraten für Trisomie 21 von der Qualifikation der Untersucher bzw. der Qualität der Geräte sind daher kaum mit jenen anderer Übersichten vergleichbar. Die Ergebnisse für kardiovaskuläre Fehlbildungen beziehen sich im vorliegenden Bericht auf 15 Studien, wobei die niedrigsten Detektionsraten sowohl im 1. als auch im 2. Trimester erzielt wurden [40,42,66,67], was darauf schließen lässt, dass der Screeningzeitpunkt nur einen begrenzten Effekt auf die Detektionsrate kardiovaskulärer Fehlbildungen hat. Konsistent im Vergleich zu anderen Übersichten ist sowohl die hohe Heterogenität als auch die große Spannbreite der Ergebnisse.

Tabelle 42: Ergebnisse anderer Übersichten zur diagnostischen Güte in Abhängigkeit von Qualifikation und Gerätequalität

Übersicht	Fehlbildungen	Trimester	Eingeschlossene Primärstudien (Patienten)	Sensitivität in % (95 %-KI)	Spezifität in % (95 %-KI)	Empfehlungen zur Qualifikation oder Gerätequalität	Empirische Angaben zum Einfluss der Untersucher	Empirische Angaben zum Einfluss der Geräte
Vos (2000) [60]	Neuralrohrdefekt	2	13	40-100	99-100	ja	nein	nein
Smith-Bidmann (2001) [54]	Trisomie 21 (NT-Messung)	2	10	4 (2-10)	99 (99-100)	ja	nein	nein
Makrymidas (2003) [58]	Kardiovaskuläre Fehlbildungen (NT)	1	8	37 (25-51)	96,9 (95,1 – 97,6)	ja	nein	nein
NHS QiS (2004) [61] ^a	Trisomie 21	1	k. A.	75	97,5	ja	SURUSS [47] CUBS [60,62]	SURUSS [47] ^b
	Trisomie 18	1	k. A.	90	99,5			
	Anenzephalie	1	k. A.	86	100			
	Trisomie 21	2	k. A.	75	93,2			
	Trisomie 18	2	k. A.	85	99,5			
	Anenzephalie	2	k. A.	100	100			
	Spina bifida	2	k. A.	80	100			
	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	2	k. A.	29	100			
	Nierenfehlbildungen	2	k. A.	61	100			
	Fehlbildungen der Bauchwand	2	k. A.	77	100			
Randall (2005) [39]	Zwerchfellhernie	2	k. A.	69	100	ja	ja indirekte Vergleiche	ja indirekte Vergleiche
	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	2	5	83,3-94	99,9-100			
a: Alle Angaben sind Tabelle 7-4 entnommen.								
b: Beim Einsatz des Acuson 128 bzw. des ATL 3000 HDI kam es seltener zu erfolglosen NT-Messungen, als beim Hitachi 525								

6.5 Annahmen, Grenzen und Unsicherheiten dieses Berichts

Störgrößen / Selektionseffekte

Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse von Beobachtungsstudien zusammen, ist also mit den gleichen Problemen in verstärkter Form behaftet. Die Probleme von Selektionseffekten und Störgrößen liegen also auch hier vor. Auch wenn für diesen Bericht angestrebt wurde, nur Studien einfließen zu lassen, die in unselektierten Screeningkollektiven durchgeführt wurden, ist nicht auszuschließen, dass beispielsweise Frauen mit höheren Risiken eher in Tertiärzentren untersucht wurden. Die dort erzielten höheren Detektionsraten können zumindest teilweise ein Effekt dieses Selektionsprozesses sein. Andere Störgrößen, wie das (genaue) mütterliche Alter, das (genaue) Gestationsalter bei der Untersuchung, die eingesetzten Schallsonden, die Anzahl durchgeführter Untersuchungen etc., konnten teilweise wegen zu ungenauer Angaben in den Publikationen, teilweise wegen der insgesamt zu geringen Zahl von Studien pro Auswertung, nicht ausreichend berücksichtigt werden. Ausgeschlossen wurden aus diesem Bericht nur Studien, bei denen explizit ein selektiertes Kollektiv betrachtet wurde. Es ist jedoch zu vermuten, dass auch innerhalb der eingeschlossenen Studien Selektionsprozesse stattgefunden haben, die in den Publikationen nicht beschrieben waren. Die Ergebnisse dieser Übersicht bestätigen zwar die Resultate anderer Arbeiten in diesem Feld, sie bleiben jedoch mit dieser Unsicherheit behaftet.

Verification bias

Die eingeschlossenen Studien benutzten eine Reihe unterschiedlicher Referenzstandards, die sich meistens auch bei einem positiven oder negativen Ergebnis des Indextests unterschieden. Im Rahmen dieses Berichts wurde beschlossen, alle Studien einzuschließen, bei denen alle Teilnehmer einen Referenzstandard erhalten hatten, unabhängig davon, ob es ein und derselbe war. Unterschiedliche Referenzstandards können möglicherweise die Anzahl fetaler Anomalien, die nicht korrekt diagnostiziert wurden, unterschätzen.

Literatursuche

Um alle relevanten Studien, die den Einschlusskriterien entsprechen, zu identifizieren, wurde eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt. Diese schloss elektronische Recherchen in diversen Datenbanken ein, die Handsuche in den Literaturverzeichnissen eingeschlossener Studien sowie anderer systematischer Übersichten bzw. HTA-Berichte. Studien zur Ermittlung der Testgüte sind in elektronischen Datenbanken sehr schwierig aufzufinden, da es nur wenige spezifische Indexbegriffe für diagnostische Studien gibt [68]. Es erfolgten deshalb sehr sensitive Recherchen, um sicherzustellen, dass keine relevanten Studien übersehen wurden. Studien in allen Sprachen wurden bei der Auswahl berücksichtigt (insgesamt wurden Studien in 18 verschiedenen Sprachen identifiziert und bewertet). Zu lediglich 2 Referenzen konnten trotz aufwendiger Recherchen über verschiedene Literaturlieferdienste keine Volltexte beschafft werden. Es erscheint unwahrscheinlich, dass diese beiden Studien die

Ergebnisse verändern könnten. Weiterhin ist nicht sicher auszuschließen, dass einige nicht englischsprachige Studien oder Studien, die nur als graue Literatur publiziert sind, nicht gefunden wurden.

Publikationsbias

Ein potenzielles Problem dieses Berichts bleibt der Publikationsbias. Es ist möglich und sogar wahrscheinlich, dass Studien, die höhere Detektionsraten erzielen, mit größerer Wahrscheinlichkeit veröffentlicht werden. Das Ausmaß, in dem dies bei der vorliegenden Übersicht geschehen ist, bleibt jedoch unklar.

Ausschluss von Registerstudien

In diesem Bericht wurde angestrebt, explizit darzulegen, welche Studien für den Einschluss infrage kamen und welche nicht. Insbesondere wurden Studien, die auf großen Registern beruhten, genau geprüft [69-72]. Obwohl diese Studien zunächst relevant erschienen, erfüllten die meisten von ihnen nicht alle unserer Einschlusskriterien. Diese und viele andere Studien wurden insbesondere deshalb ausgeschlossen, weil sie keine relevante Information zur Erfahrung der Untersucher und / oder zur Qualität der Ultraschallgeräte, die zur Detektion von Anomalien eingesetzt wurden, berichteten oder weil sie eine Kombination von Ultraschall und biochemischen Markern benutzten. Eine Limitation dieses Berichts besteht daher darin, große Studien in diesem Bereich nicht berücksichtigen zu können. Aus Registerstudien sind jedoch eher die Detektionsraten gesamter (nationaler) Screeningprogramme als diejenigen einzelner Verfahren (z. B. NT-Messung) abzuleiten.

Annahmen bei der Datenextraktion

Die Studienauswahl und die Datenextraktion wurden in standardisierter Weise unabhängig von 2 Reviewern durchgeführt und von einem dritten geprüft, wenn Zweifel bestanden. Deshalb, Fehler bei diesen Arbeitsschritten zu minimieren und sicherzustellen, dass diese Schritte auf eine objektive und reproduzierbare Art und Weise durchgeführt wurden. Trotzdem mussten verschiedene Annahmen bei der Datenextraktion aus Primärstudien gemacht werden: (1) Es war geplant, die Daten nach dem Intention-to-Screen-Prinzip zu extrahieren. Das bedeutet, dass in die Gesamtfallzahl all diejenigen Frauen einfließen, bei denen ein Screening ursprünglich vorgesehen war. Da die Dokumentation dieser Zahlen (vor allem bei retrospektiven Studien) oft mangelhaft war, waren Intention-to-Screen-Auswertungen nur für die wenigsten Studien möglich. (2) Einige Studien veröffentlichten ihre Daten zu den verschiedenen Zielgrößen in mehr als einer Publikation. Die Gesamtteilnehmerzahl musste daher der jeweiligen Publikation, aus der die Daten für die jeweilige Zielgröße extrahiert wurden, entnommen werden. (3) Daten wurden im Text und in den Tabellen ein und derselben Publikation oft unterschiedlich berichtet. In diesen Fällen wurden die Angaben im Text bevorzugt. (4) Bei der Extraktion von Daten zu spezifischen chromosomalen Anomalien (z. B. Trisomie 13) wurden die Fälle, in denen eine andere chromosomale Anomalie

diagnostiziert wurde (z. B. Trisomie 18 oder Trisomie 21), ausgeschlossen, um nicht als falsch positiv betrachtet zu werden. Diese Annahmen unterschieden sich in manchen Fällen von dem, was in der Veröffentlichung der Primärstudie berichtet wurde, und könnten in manchen Fällen zu einer Unterschätzung der Detektionsrate geführt haben.

Studienqualität

Die Qualität der diagnostischen Kohortenstudien wurde mit dem QUADAS-Instrument beurteilt, das aus einer Kombination von empirischer Evidenz und Expertenmeinung in einem formellen Konsensusverfahren entwickelt wurde, speziell um die Qualität von Primärstudien zur diagnostischen Genauigkeit in systematischen Übersichtsarbeiten zu beurteilen [27]. In den eingeschlossenen Studien fehlten häufig relevante Informationen, um ihre Qualität beurteilen zu können, und das Ergebnis war, dass die meisten Studien nur eine mittelmäßige Einstufung im QUADAS-Instrument bekamen. Zum Beispiel berichteten rund 75,8 % der eingeschlossenen Studien nicht, wie die Teilnehmer für die Studie ausgewählt worden waren. Nur 22,6 % aller eingeschlossenen Studien lieferten genaue Angaben zum Referenzstandard. In 85,5 % der Studien wurde nicht derselbe Referenzstandard für Teilnehmer mit einem positiven bzw. negativen Ultraschallbefund verwendet. Bei 87,1 % der Studien blieb unklar, wie mit „nicht interpretierbaren“ Ergebnissen umgegangen wurde; und 66,1 % der Studien gaben keine genauen Zahlen für Studienabbrecher an.

Berichtsqualität

Des Weiteren musste konstatiert werden, dass die meisten Studien ihre Ergebnisse nicht in einer standardisierten Form berichteten. Dieses Problem wurde bereits mehrfach von den Autoren anderer systematischer Übersichten diskutiert [73-76], und es wurden Maßnahmen vorgeschlagen, um dieses Problem zukünftig zu verringern [73,77,78], beispielsweise durch eine einheitliche Berichterstattung gemäß dem STARD-Statement [73].

Im Rahmen des vorliegenden Berichts erwies sich insbesondere die Beschreibung der Testverfahren als sehr unvollständig. Beispielsweise geht die genaue Anzahl der Untersuchungen nur aus den wenigsten Arbeiten eindeutig hervor. Für die Nackentransparenzmessung wird in einigen Arbeiten der Mittelwert aus 3 Messungen gewählt [79], in anderen hingegen der größte Wert aus mehreren Messungen. In den meisten Arbeiten wurden keine genauen Angaben zur Messung gemacht. Bei vielen Untersuchungen wird nicht deutlich, ob lediglich von einer Person (z. B. einer Hebamme) untersucht wurde oder ob unklare Befunde möglicherweise von einer weiteren Person abgeklärt wurden. In einer Arbeit wird beschrieben, dass nach unklaren Befunden so lange gescreent wurde, bis keine falsch positiven Befunde mehr vorhanden waren [43]. Obgleich zu vermuten wäre, dass auch in anderen Arbeiten mehrere Untersuchungen zu einem Messzeitpunkt durchgeführt wurden, wurden nur in den wenigsten Arbeiten genaue Angaben zu diesem Aspekt vorgelegt. In einigen retrospektiven Arbeiten wurden verschiedene Grenzwerte für ein positives Testergebnis miteinander verglichen [37,57,80]. Für andere Arbeiten ist zu vermuten, dass

dies ebenfalls geschehen ist, die unterschiedlichen Ergebnisse jedoch nicht dargestellt wurden.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen bezüglich der Sensitivitäten und Spezifitäten wurden durchgeführt, um den Einfluss folgender Variablen auf die beobachtete Heterogenität zu untersuchen: Trimester, in dem die Untersuchung erfolgte, methodisches Design der Primärstudie, Qualifikation des Untersuchers, Qualität des Ultraschallgerätes, Durchführung einer NT-Messung oder eines anderen Ultraschalltests, unterschiedliche Schwellenwerte zur Definition eines positiven Ergebnisses beim Indextest und Gesamtergebnis des QUADAS-Instruments. Wegen der geringen Anzahl von Studien in vielen der Subgruppen konnten jedoch weit weniger dieser Analysen durchgeführt werden als ursprünglich geplant.

Metaregressionen

Metaregressionen wurden nach der gängigen Methode für die quantitative Zusammenfassung von diagnostischen Studien durchgeführt und dabei wurde eine sROC-Kurve berechnet [81]. Dieser Methode liegt das relative diagnostische Odds Ratio (DOR) als abhängige Variable zugrunde. Das relative DOR wird als einzelner Indikator der Testleistung benutzt und zeigt das Verhältnis des Likelihood Ratio für ein positives Ergebnis zum Likelihood Ratio für ein negatives Ergebnis. Die Benutzung des DOR für eine weitere Untersuchung der Heterogenität bedeutet, dass nur bewertet werden konnte, ob die untersuchten Faktoren mit dem DOR in Verbindung stehen, und nicht nach Sensitivität und Spezifität getrennt. Faktoren, die zu einer Erhöhung der Sensitivität führen, bewirken oft eine gleichzeitige Verringerung der Spezifität und umgekehrt. Faktoren, die zu solchen Änderungen der Sensitivität und Spezifität führen, haben jedoch unter Umständen keinen Einfluss auf das DOR. Nur eine gemeinsame Bewertung von Sensitivität und Spezifität erlaubt verwertbare Aussagen zur Güte unterschiedlicher diagnostischer Tests.

Mithilfe der Verwendung des relativen DOR in Metaregressionen konnte die Heterogenität jedoch nicht besser erklärt werden. Die Ergebnisse der Metaregression stimmten jedoch mit denen anderer, zuvor publizierter Studien überein, die Bias und potenzielle Variationen bei diagnostischen Genauigkeitsstudien untersucht haben [82,83]. In den Metaregressionen konnten nur wenige Faktoren auf einmal berücksichtigt werden, da die Anzahl der eingeschlossenen Studien pro Fragestellung meist gering war. Dies bedeutet, dass nur eine begrenzte Kontrolle von potenziellen Störvariablen oder Interaktionen von Faktoren möglich war.

6.6 Implikationen für die Forschung

Sowohl der vorliegende Bericht als auch andere Arbeiten geben Hinweise darauf, dass die Erfahrung des Untersuchers und die Qualität der Geräte wichtige Faktoren für die Testgüte

des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft sind. Die empirische Evidenz hierfür stammt jedoch aus wenigen Studien bzw. indirekten Vergleichen, die von begrenzter Qualität sind. Es gibt daher gute Gründe, neue Studien durchzuführen, die diese Fragen direkt untersuchen. Solche Studien sollten sorgfältig geplant sein und besonders auf Faktoren achten, die sich bei der vorliegenden QUADAS-Bewertung häufig als problematisch erweisen. Dazu gehören insbesondere: eine klare Definition der Ein- und Ausschlusskriterien; die Benutzung desselben Referenztests unabhängig von den Ergebnissen des Indextests; die Darlegung der notwendigen Details zur Durchführung des Referenztests, um eine Replikation der Studie und ggf. der Ergebnisse zu ermöglichen; die Interpretation des Referenztests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Indextests; das Berichten von intermediären oder nicht interpretierbaren Ergebnissen; das Berichten und Erklären von Studienabbrüchen. Darüber hinaus sollten die Qualifikation der Untersucher und die Qualität der Geräte noch detaillierter dokumentiert werden. Insbesondere bei mehreren Untersuchern oder mehreren eingesetzten Geräten sollten getrennte Analysen durchgeführt oder die Daten getrennt präsentiert werden. Auch sollten weitere wichtige Einflussgrößen, wie die Art und der Zeitpunkt der Untersuchung, der Zugang (transabdominal vs. transvaginal), die eingesetzten Sonden, verwendeten Computerprogramme zur Berechnung von Grenzwerten, die Wartung der Geräte und Schulung des Personals durch die Hersteller sowie das jeweilige Alter der Geräte, bei ihrem Einsatz in der Studie in zukünftigen Studien besser dokumentiert werden.

Zu den Detektionsraten des in Deutschland etablierten Mehrstufenkonzepts und der Abhängigkeit dieser Detektionsrate von der jeweiligen Erfahrung der Untersucher bzw. den jeweils eingesetzten Geräten konnte im Rahmen dieses Berichts keine Diagnosestudie ermittelt werden.

6.7 Implikationen für die Praxis

Aus den Ergebnissen des vorliegenden Berichts sind nur bedingt Empfehlungen für die deutsche Versorgungssituation ableitbar. Laut den aktuellen Mutterschaftsrichtlinien ist ein Fehlbildungsscreening vor allem im 2. Trimester vorgesehen (körperliche Entwicklung, fetale Strukturen, Herzaktion) [15]. Im 1. Trimester gehört lediglich die Anenzephalie zur „Pflichterkennung“ im niedergelassenen Bereich. Bei der Untersuchung in der 18. bis 22. SSW soll das Screening von niedergelassenen Frauenärzten (Basissonografie) ggf. in Kooperation mit auf Pränataldiagnose spezialisierten Zentren durchgeführt werden [20]. Am ehesten ist dieses Screeningverfahren daher mit dem strukturellen Fehlbildungsscreening im 2. Trimester vergleichbar. In den vorliegenden Bericht gingen lediglich 2 Arbeiten ein, die ein Screening im 2. Trimester auf strukturelle Fehlbildungen untersuchten [84,85]. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland und den beiden eingeschlossenen Arbeiten besteht im hierzulande etablierten Mehrstufenkonzept.

Die Studie von Jorgensen et al. schloss 27 844 Frauen zwischen der 17. und der 19. SSW ein [86]. Sie erzielte eine Sensitivität von 81,0 % (95 %-KI = 65,9 % – 91,4 %) und eine Spezifität von 100 % (95 %-KI = 99,9 % – 100 %).

Die Studie von Skupski et al. schloss 860 Frauen in der 18. bis 20. SSW ein [85]. Hier wurde eine Sensitivität von 30,0 % (95 %-KI = 6,7 % – 65,2 %) bei einer Spezifität von 99,9 % (95 %-KI = 99,3 % – 100 %) erzielt.

Beide Studien hatten einen etwas früheren Untersuchungszeitpunkt, als es die deutschen Schwangerschaftsrichtlinien vorschreiben. In beiden Studien wurde mit Geräten untersucht, die nicht über 265 Graustufen verfügten und daher auch nicht den aktuellen Anforderungen der DEGUM genügten. Die Qualifikation der Untersucher wurde in der Studie von Jorgensen mit 2 (mittel) und in der Studie von Skupski mit 1 (hoch) bewertet.

Setzt man die Prävalenzen für schwerwiegende strukturelle Fehlbildungen aus dem Mainzer Geburtenregister ein (5,3 %), erzielt man für die Jorgensen-Studie einen positiv prädiktiven Wert von 100 % und einen negativ prädiktiven Wert von 98,9 %. Die entsprechenden Zahlen für die Skupski-Studie liegen bei 9,9 % (PPW) und 96,2 % (NPW). Diese großen Unterschiede in den Ergebnissen, aber auch die Tatsache, dass ein Mehrstufenkonzept, wie es in Deutschland realisiert ist, in beiden Studien nicht vorlag, lassen auch hier die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation äußerst fragwürdig erscheinen.

Die positiv prädiktiven Werte liegen für die Kategorien „alle fetalen Anomalien“ im 2. und in anderen Trimestern, „Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten“, „strukturelle Fehlbildungen“ und „kardiovaskuläre Fehlbildungen“ in einem Bereich jenseits der 75 %. Die entsprechenden Werte fallen für Anomalien, die mittels NT-Messungen diagnostiziert wurden, deutlich geringer aus (PPW = 0,9 % – 41,1 %). Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass die aus dem Mainzer Modell ermittelten Prävalenzen meist über denen aus den Studien lagen. Setzt man die medianen Prävalenzen aus den Studien ein, verändern sich auch die PPW und NPW. Insbesondere in denjenigen Analysen, in denen eine NT-Messung vorgenommen wurde, reduzieren sich diese Kenngrößen teilweise auf die Hälfte. Da bisher kein flächendeckendes Perinatalregister besteht, gibt es keine sicheren deutschlandweiten Daten zur Epidemiologie von Fehlbildungen. Das Mainzer Modell scheint daher die validesten verfügbaren Daten zu liefern. Wäre die Prävalenz beispielsweise von allen schwerwiegenden fetalen Anomalien in Deutschland tatsächlich deutlich höher als in den Ländern, in denen die eingeschlossenen Studien durchgeführt wurden, hätte das nicht nur Konsequenzen für die PPW und NPW, sondern auch für die Detektionsraten selbst. Höhere Prävalenzen sind im Allgemeinen auch mit höheren Detektionsraten verbunden.

Hinsichtlich aller Chromosomenanomalien erzielte die NT-Messung im 1. Trimester in den eingeschlossenen Arbeiten Detektionsraten zwischen 40 % und 100 % (vgl. Tabelle 39). Setzt man die Prävalenz aus dem Mainzer Modell (0,7 %; diese entspricht beinahe der medianen Prävalenz aus den Studien) und die Mediane der Sensitivitäten und Spezifitäten aus

vorliegendem Bericht ein (77,4 % bzw. 95,2 %), so ergeben sich ein PPW von 10,2 % und ein NPW von 99,8 % (vgl. Tabelle 41). Diese Werte würden sich bei einer Erhöhung der Detektionsraten auf 90 % (bei gleicher Spezifität) nicht wesentlich verändern (PPW = 11,5 %; NPW = 99,9 %). Dies bedeutet, dass von 1000 Frauen eines unselektionierten Screeningkollektivs etwa 7 einen Fetus mit einer Chromosomenanomalie hätten. Ließen alle diese Frauen eine NT-Messung im 1. Trimester durchführen, würden 5 der 7 Fehlbildungen entdeckt. 947 Frauen hätten ein negatives Testergebnis, darunter 945 ein richtig negatives und 2 ein falsch negatives. 53 dieser Frauen hätten ein positives Testergebnis, darunter 5 ein richtig positives und 48 ein falsch positives. Anders ausgedrückt müssten 200 Frauen untersucht werden, um eine Chromosomenanomalie zu entdecken (NNS = 200). Für eine entdeckte Fehlbildung hätten etwa 10 Frauen ein falsch positives Ergebnis.

Ein möglicher Nutzen der Nackentransparenzmessung wird in der Reduktion unnötiger invasiver Pränataldiagnostik gesehen [37]. Derzeit werden Frauen über 35 Jahre als (hoch-) Risikoschwangere eingestuft (dies betrifft etwa 20 % aller Schwangeren in Deutschland). Für diese Frauen werden die Kosten der invasiven Pränataldiagnostik bislang von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Die durch Routineamniozentese induzierte zusätzliche Fehlbildungsrate wird auf etwa 0,5 % geschätzt [87]. Ein Teil der durch das mütterliche Alter indizierten Amniozentesen könnte durch das Angebot einer NT-Messung im 1. Trimester (ebenfalls als Kassenleistung) möglicherweise vermieden werden. Ein potenzieller Schaden dieser Substitution bestünde jedoch in der höheren Falsch-positiv-Rate der NT-Messung, aber insbesondere auch in der höheren Falsch-negativ-Rate. Im oben genannten Beispiel erlitten von 1000 Frauen, die eine Amniozentese durchführen ließen, 5 eine Fehlgeburt aufgrund dieses invasiven Verfahrens. Von 1000 per NT-Messung gescreenten Frauen würden im Vergleich dazu 2 Frauen Kinder mit unentdeckten Chromosomenanomalien gebären oder diese Fehlbildungen würden erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft entdeckt. Allerdings müsste nur bei 53 der 1000 Frauen aufgrund einer auffälligen Nackentransparenz eine Amniozentese durchgeführt werden.

Der Nutzen des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft ist in besonderer Weise von den Wertvorstellungen und Präferenzen betroffener Frauen / Paare abhängig. Jedem Screening sollte daher eine ausführliche, evidenzbasierte und allgemein verständliche Beratung zu den verschiedenen Risikoevaluations- und Diagnoseverfahren sowie zu deren Nutzen und potenziellen Schaden vorausgehen. Die in diesem Bericht dargestellten Detektionsraten und Falsch-positiv-Raten könnten vielleicht zu einer besseren Information werdender Eltern beitragen.

7 Fazit

Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse von 62 Studien zusammen, aus denen Angaben zur Testgüte des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft, zur Qualifikation bzw. Erfahrung der Untersucher, sowie zur Qualität der eingesetzten Geräte entnommen werden konnten. In 32 dieser Studien wurde das Verfahren der Nackentransparenzmessung (NT) eingesetzt. Bezüglich der NT-Messung wurden nur Studien berücksichtigt, die Daten zur Detektionsrate dieses Verfahrens ohne die zusätzliche Erfassung von Serummarkern lieferten.

Wie bei anderen publizierten Übersichten waren die Heterogenität der Ergebnisse in den eingeschlossenen Studien und die Spannweite der erzielten Detektionsraten sehr groß. Anhand der Sensitivitätsanalysen ist eine Tendenz zu höheren Detektionsraten bei höherer Qualifikation / größerer Erfahrung der Untersucher und besserer Qualität der Geräte feststellbar. Diese Vergleiche beziehen sich jedoch im Wesentlichen auf die Versorgungsstufen II (u. a. Schwerpunktpraxen mit mehrjähriger Erfahrung oder Kreiskrankenhäuser mit zertifizierten Untersuchern) und III (überwiegend universitäre Zentren).

Die Detektionsraten einer Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester für alle schwerwiegenden fetalen Anomalien lagen in den eingeschlossenen Studien zwischen 11,9 % und 82,8 % (Median 64,9 %). Die entsprechenden Spezifitäten bewegten sich zwischen 99,4 % und 100 % (Median 99,9 %). Eine höhere Qualifikation der Untersucher und eine bessere Qualität der Geräte gingen in den eingeschlossenen Studien tendenziell mit höheren Detektionsraten einher.

Bei der Durchführung einer NT-Messung im 1. Trimester wurden in den eingeschlossenen Arbeiten Detektionsraten für Chromosomenanomalien zwischen 40 % und 100 % (Median = 77,4 %) erzielt. Die entsprechenden Spezifitäten bewegten sich zwischen 79,2 % und 100 % (Median = 95,2 %). Wie bei den anderen Ultraschalluntersuchungen zeigte sich in den Daten des vorliegenden Berichts auch bei der NT-Messung tendenziell eine höhere Erfolgsrate der Messungen bzw. höhere Detektionsraten bei höherer Qualifikation / größerer Erfahrung der Untersucher bzw. besserer Qualität der Geräte.

Ein Screeningprogramm sollte von Qualitätssicherungsmaßnahmen begleitet werden, die sich sowohl auf die Fähigkeiten der Untersucher als auch auf die Qualität der Geräte (Alter, Wartung, Software-Update, Schulungen) beziehen. Welche konkreten Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Qualifikation der Untersucher bzw. Qualität der Geräte notwendig sind, lässt sich aus den eingeschlossenen Studien dieses Berichts jedoch nicht eindeutig ableiten. Um dem aktuellen Stand der Technik zu genügen, sollten allerdings alle eingesetzten Geräte über 256 Graustufen verfügen.

Die Detektionsraten, die mit dem in Deutschland etablierten Mehrstufenkonzept erzielt werden, sollten in prospektiven Studien genau untersucht werden. Bei der Planung dieser Studien sollten die Qualifikation der Untersucher und Qualität der Geräte als zentrale

Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Der Fokus derartiger Studien sollte darüber hinaus auf die Erfüllung genereller methodischer Standards für diagnostische Studien gerichtet sein. Sinnvoll erscheint außerdem die Koppelung dieser Studien an Perinatalregister, um eine möglichst lückenlose Nachverfolgung im Screening auffälliger und diagnostizierter Feten („Tracking“) sowie die Identifikation aller Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen (auch jene mit negativen Screeningbefunden oder ohne Screening) zu gewährleisten.

8 Literatur

8.1 Eingeschlossene Studien

1. Acacio GL, Barini R, Pinto Júnior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: An ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. Sao Paulo Med J 2001; 119(1): 19-23.
2. Anderson N, Boswell O, Duff G. Prenatal sonography for the detection of fetal anomalies: Results of a prospective study and comparison with prior series. AJR Am J Roentgenol 1995; 165(4): 943-950.
3. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(6): 613-618.
4. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population. Part 2. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102(5): 386-388.
5. Bilardo CM, Pajkrt E, De Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(6): 401-406.
6. Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M. Fetal omphalocele detected early in pregnancy: Associated anomalies and outcomes. Radiology 2004; 232(1): 191-195.
7. Böhmer S, Lampe S, Blümel P. Nackentransparenz-Messung: Eine effektive Untersuchung zur Früherkennung fetaler Erkrankungen? Z Geburtshilfe Neonatol 2003; 207(3): 79-83.
8. Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. Obstetrics and Gynecology 1994; 84(1): 73-76.
9. Bronshtein M, Mashiah N, Blumenfeld I, Blumenfeld Z. Pseudoprognathism--an auxiliary ultrasonographic sign for transvaginal ultrasonographic diagnosis of cleft lip and palate in the early second trimester. AM J OBSTET GYNECOL 1991; 165(5 Pt 1): 1314-1316.
10. Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, De Andrade Gonçalves LF, cagnano Zamith M. [The role of nuchal translucency in the screening of congenital heart defects]. Arq Bras Cardiol 2006; 87(3): 272-314.
11. Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. Circulation 1996; 94(1): 67-72.

12. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88(4): 387-391.
13. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5): 432-436.
14. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004; 24(2): 92-97.
15. Cheng PJ, Liu CM, Chueh HY, Lin CM, Soong YK. First-trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in prenatal detection for trisomy 18. *Prenat Diagn* 2003; 23(3): 248-251.
16. Comas C, Torrents M, Munoz A, Antolin E, Figueras F, Echevarria M. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: Should we use any other marker? *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(4): 648-654.
17. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 392-399.
18. Cunha M, Xavier P, Matias JT, Moucho M, Montenegro N. [Clinical impact of ultrasonography between the 10th and the 13th week of pregnancy]. *Acta Med Port* 2002; 15(5): 345-350.
19. D'Ottavio G, Mandruzzato G, Meir YJ, Rustico MA, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G et al. Comparison of first and second trimester screening for fetal anomalies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 200-209.
20. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 375-380.
21. Dimitrova V. Antenatales Screening bei Down - Syndrom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft [Dissertation] 2001.
22. Dimitrova V, Chernev T, Mazneukova V, Simeonov E, Evtimova N. [Second trimester sonographic screening for Down's syndrome and other chromosomal abnormalities]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2002; 41(5): 7-19.

23. Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karag'ozova Z, Mazneikova V, Andonova S et al. [Ultrasound screening for Down syndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency measurement between 11-14 weeks of gestation]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2005; 44(1): 32-37.
24. Eurenus K, Axelsson O, Eriksson L. Second trimester routine ultrasound and abnormal findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(3): 235-240.
25. Eurenus K, Axelsson O, Chattingius S, Eriksson L, Norsted T. Second trimester ultrasound screening performed by midwives: Sensitivity for detection of fetal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(2): 98-104.
26. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(12): 821-827.
27. Goncalves LF, Jeanty P, Piper JM. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6): 1606-1612.
28. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18(1): 29-34.
29. Hagemann LL, Zielinsky P. [Population screening of fetal cardiac abnormalities through prenatal echocardiography in low-risk pregnancies in the municipality of Porto Alegre]. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(4): 313-326.
30. Has R, Kalelioglu I, Ermis H, Ibrahimoglu L, Yuksel A, Yildirim A et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(4): 355-359.
31. Horner E, Holzgreve W, Batucan C, Tercanli S. Schwangerschaftsausgang bei 1252 Feten nach Nackentransparenzmessung im ersten Trimenon. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91(7): 261-265.
32. Jäger M. Wertigkeit der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik in der 21.-24. Schwangerschaftswoche: Auswertung von 3145 Schwangerschaften [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 1998.
33. Josefsson A, Molander E, Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(5): 497-499.

34. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2001; 100(4): 257-261.
35. Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J et al. MULTISCAN: A Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6): 501-510.
36. Kelekci S, Yazicioglu HF, Oguz S, Inan I, Yilmaz B, Sonmez S. Nasal bone measurement during the 1st trimester: Is it useful? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58(2): 91-95.
37. Kim MH, Park SH, Cho HJ, Choi JS, Kim JO, Ahn HK et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci* 2006; 21(1): 11-14.
38. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Sonographic screening to detect fetal cardiac anomalies: A 5-year experience with 111 abnormal cases. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89(2): 227-232.
39. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, De Wolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16(9): 797-805.
40. Lederer A, Hasenohrl G, Gruber R, Steiner H. Durchführbarkeit der fetalen Echokardiographie im Rahmen des 11 - 14 Wochen-Ultraschalls. *Ultraschall in der Medizin* 2006; 27(6): 563-567.
41. Lee K, Kim SY, Choi SM, Kim JS, Lee BS, Seo K et al. Effectiveness of prenatal ultrasonography in detecting fetal anomalies and perinatal outcome of anomalous fetuses. *Yonsei Med J* 1998; 39(4): 372-382.
42. Magriples U, Copel JA. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 978-981.
43. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 106-110.
44. Maymon R, Dreazen E, Weinraub Z, Bukovsky I, Herman A. [Screening for Down's syndrome at week 10-14 by measuring fetal nuchal translucency thickness]. *Harefuah* 1999; 137(9): 353-357.

45. Müller RJ, Asseryanis E, Wieser F, Schurz B. Die Verlässlichkeit des sonographischen Schwangerschaftsscreenings. *Ultraschall in der Medizin* 1996; 17(4): 163-166.
46. N'Dri K, Delmotte C, Gbazi CG, Konan A, Burdin-Mensan GD, Kouassi N'Zi P et al. [Ultrasound diagnosis of fetal malformation in utero, a study of 30 cases]. *Sante* 1997; 7(4): 246-250.
47. Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(11): 1042-1048.
48. O'Callaghan SP, Giles WB, Raymond SP, McDougall V, Morris K, Boyd J. First trimester ultrasound with nuchal translucency measurement for Down syndrome risk estimation using software developed by the Fetal Medicine Foundation, United Kingdom: The first 2000 examinations in Newcastle, New South Wales, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(3): 292-295.
49. Ogge G, Gaglioti P, Maccanti S, Faggiano F, Todros T. Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: A multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(6): 779-784.
50. Pajkrt E, Van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12(3): 163-169.
51. Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P. First trimester down syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75(3): 311-312.
52. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(12): 957-962.
53. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(5): 381-385.
54. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y et al. Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: The role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(7): 614-619.
55. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(5): 313-319.

56. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Fetal anomalies in a controlled one-stage ultrasound screening trial: A report from the Helsinki Ultrasound Trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1994; 22(4): 279-289.
57. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: Controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. *Lancet* 1990; 336(8712): 387-391.
58. Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A, Kol E. Prenatal detection of fetal anomalies by ultrasonography in the second trimester: Our first results from Turkey. *Prenat Neonatal Med* 2001; 6(2): 103-111.
59. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation: A randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG* 2006; 113(6): 664-674.
60. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: A randomized controlled trial in 39 572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(6): 537-545.
61. Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5): 1142-1145.
62. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 730-734.
63. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2): 393-396.
64. Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2006; 89(5): 588-593.
65. Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, Papadimitriou D, Almoussa N, Navrozoglou I et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: Our experience on 7,236 fetuses. *J Matern Fetal Med* 1999; 8(2): 64-69.
66. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N ENGL J MED* 1997; 337(23): 1654-1658.

67. Taipale P, Ämmälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(12): 1141-1146.
68. Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(1): 8-14.
69. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: Effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999; 72(862): 946-948.
70. Tonni G, Centini G, Rosignoli L. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: Can 3- and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100(4): 420-426.
71. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn* 2006; 26(5): 475-482.
72. Voigt HJ, Beinder E, Claussen U. Sonographische Erkennung von Hinweiszeichen für eine Chromosomenanomalie im I. und II. Trimenon: Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1994; 54(8): 460-467.
73. Wayda K, Keresztúri A, Orvos H, Horváth E, Pal A, Kovács L et al. Four years experience of first-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidies with increasing regional availability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(12): 1104-1109.
74. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2): 150-158.

8.2 Zitierte Literatur

1. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. J Pediatr 1982; 100(1): 160-165.
2. Queisser-Luft A. Epidemiologie von Fehlbildungen. Der Gynäkologe 2005; 38(1): 8-15.
3. Opitz JM. Associations and syndromes: terminology in clinical genetics and birth defects epidemiology: comments on Khoury, Moore, and Evans. Am J Med Genet 1994; 49(1): 14-20.
4. Borman B, Harris J, Gatt M. Annual Report 2004 with Data from 2002 [online] [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 25 Apr. 2006]; gelesen unter: <http://www.icbd.org/document/Report2004.pdf>.
5. Barisic I, Garne E, Dolk H. EUROCAT Guide 6: Definition and Coding of Syndromes [online] [online]. Letztes Update 2004 [Zugriff am: 31 Aug. 2007]; gelesen unter: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/Ester/EUROCAT%20Guide%206%20Version%2003.pdf>.
6. Brand A, Bredehöft J, Brand H. Verbesserung der Vollständigkeit und Validität der Flächendeckenden Dokumentation angeborener Fehlbildungen im Rahmen der Perinatalerhebung. Bielefeld: LÖGD; 1999.
7. Queisser-Luft A, Wiesel A, Stolz G, Borck G, Schlaefer K, Zabel B et al. Klinisches Neugeborenen-Screening zur Erfassung angeborener Fehlbildungen. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149(12): 1319-1325.
8. Statistisches Bundesamt. Eheschließungen, Geborene, Gestorbene in Deutschland 91 [online]. Letztes Update 2004 [Zugriff am: 4 July 2006]; gelesen unter: http://www.destatis.de/download/d/bevoe/bevoe_1946_2004.xls.
9. Pötzsch S, Hoyer-Schuschke J, Götz D, Haase M, Köhn A, Vogt C. Jahresbericht des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zur Häufigkeit von congenitalen Fehlbildungen und Anomalien sowie genetisch bedingten Erkrankungen. Magdeburg: Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2004.
10. Dolk H, Loane M, Garne E, De WH, Queisser-Luft A, De VC et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. Rev Epidemiol Sante Publique 2005; 53 Spec No 2: 2S87-2S95.
11. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. BJOG 2004; 111(5): 485-490.

12. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2): CD000073
13. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy
23. Obstet Gynecol 2003; 101(2): 273-278.
14. Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche Ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich
5. Deutsches Ärzteblatt 2002; 99(39): A2545-A2552.
15. BÄK. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien")
9. Bundesanzeiger 2003; 126. 2006
16. Vial Y, Tran C, Addor MC, Hohlfield P. Screening for foetal malformations: Performance of routine ultrasonography in the population of the Swiss Canton of Vaud. Swiss Med Wkly 2001; 131(33-34): 490-494.
17. Boyd P, deVigan C, Garne E. Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe. Newtownabbey: EUROCAT; 2005.
18. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25(1): 6-11.
19. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. Prenat Diagn 1996; 16(9): 807-811.
20. Hackelöer BJ. Sinn und Grenzen der geburtshilflichen Sonographie. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2005; 45(2): 62-72.
21. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert? Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1999; 59(3): 97-102.
22. Neilson J, Grant A. Ultrasound in pregnancy. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ (Ed). Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989. S. 419-439.
23. Fetal Medicine Foundation. Certificates of Competence [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 7 July 2006];
gelesen unter: <http://www.fetalmedicine.com/f-competence.htm>.
24. DEGUM. DEGUM - Mehrstufenkonzept [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 7 July 2006];
gelesen unter:
http://www.degum.de/fileadmin/user_upload/5_Mehrstufenkonzept_komplett_9.6.6.pdf.

25. Bär E, Hecher K, Hackelöer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. *Der Gynäkologe* 1999; 32(3): 1200-212.
26. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
27. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25
28. Zamora J, Muriel A, Abrair V. MetaDiSc Version Beta (1.0.10): Meta-analysis of diagnostic and screening tests. User manual 2004.
29. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
30. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *Journal of Perinatal Medicine* 2006; 34(4): 309-312.
31. Donnerfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 84(5): 844-847.
32. Weingertner AS, Kohler M, Firtion C, Vayssière C, Favre R. Interest of foetal nasal bone measurement at first trimester trisomy 21 screening. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 433-438.
33. Mashiach R, Meizner I, Roth S, Schoenfeld A, Ben-Rafael Z, Merlob P. Changing trends in prenatal targeted ultrasound diagnosis of fetal anomalies: Comparison of periods of two decades apart (1981-1984 vs. 1991- 1994). *Ultrasound International* 1998; 4(4): 195-199.
34. Yang WZ, Xia LM, Chen XL, Yang MJ, Yang XH, Feng DY et al. [Fetal central nervous system anomalies: Fast MRI vs ultrasonography]. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi* 2006; 40(11): 1139-1141.
35. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22(1): 1-4.
36. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(5): 313-319.
37. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Bottinga R, Bui TH et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: A randomized controlled trial in 39 572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(6): 537-545.

38. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
39. Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112(1): 24-30.
40. Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y et al. Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: The role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(7): 614-619.
41. Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(1): 8-14.
42. Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttmann RE, Wladimiroff JW et al. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996; 94(1): 67-72.
43. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Pecile V, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 375-380.
44. Olde Scholtenhuis MA, Cohen-Overbeek TE, Offringa M, Barth PG, Stoutenbeek P, Gooskens RH et al. Audit of prenatal and postnatal diagnosis of isolated open spina bifida in three university hospitals in The Netherlands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(1): 48-52.
45. Pajkrt E, Van Lith JM, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12(3): 163-169.
46. Pajkrt E, Mol BWJ, Boer K, Drogtop AP, Bossuyt PMM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000; 15(4): 297-301.
47. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7(11)
48. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome.[comment]. *Lancet* 1997; 350(9091): 1631-1632.
49. Snijders RJM, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG et al. First-trimester trisomy screening: Nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Vol 19(4)(pp 353-359), 2002 2002;(4): 353-359.

50. Dudley NJ, Chapman E. The importance of quality management in fetal measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(2): 190-196.
51. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Doris B, Mas N, Ville Y. Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1): 34-40.
52. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: Impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(2): 392-399.
53. Bilardo CM, Pajkrt E, De Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(6): 401-406.
54. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285(8): 1044-1055.
55. Satrapa J, Schultz HJ, Doblhoff G. Automatisierte Qualitätskontrolle von Ultraschall-B-Mode-Sanner in Kliniken und Praxen mithilfe von gewebeäquivalentem 3D-Zystenphantom. *Ultraschall Med* 2006; 27(3): 262-272.
56. Jou H-J, Wu S-C, Li T-C, Hsu H-C, Tzeng C-Y, Hsieh F-J. Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian population. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2001; 17(2): 111-114.
57. Kim MH, Park SH, Cho HJ, Choi JS, Kim JO, Ahn HK et al. Threshold of nuchal translucency for the detection of chromosomal aberration: comparison of different cut-offs. *J Korean Med Sci* 2006; 21(1): 11-14.
58. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1330-1335.
59. Rosery H, Maxio-Bergemann S, Rosery B, Bergemann R. HTA Bericht Bd. 10: Ultraschall in der Schwangerschaft - Beurteilung der routinemäßigen Schwangerschafts-ultraschalluntersuchungen unter Maßgabe der Mutterschaftsrichtlinie. Köln: DIMDI; 2004.
60. Vos JM, Offringa M, Bilardo CM, Lijmer JG, Barth PG. [Sensitive and specific screening for detection of spina bifida by echography in the second trimester: Systematic review and meta-analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(36): 1736-1741.
61. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H et al. HTA Report 5: Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.

62. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's Syndrome in the first trimester: A Scottish multicentre study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* Vol 109(6)(pp 667-676), 2002 2002;(6): 667-676.
63. Health Council of the Netherlands. HTA Report 2004/06: Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2004.
64. Verloskundig Vademecum. Eindrapport van de Commissie Verloskunde van het College voor zorgverzekeringen. Diemen: De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen; De Landelijke Huisartsen Vereniging; De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; Zorgverzekeraars Nederland; Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2003.
65. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndromes: The results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10(2): 56-104.
66. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88(4): 387-391.
67. Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn* 2006; 26(5): 475-482.
68. Glanville J, Ritchie G, Lefebvre C. Do published search filters to identify diagnostic test accuracy studies perform adequately [T-149]? In: *Health Technology Assessment International (Ed). HTA for evidence-based public health: IV annual meeting; 2007 June 17-20; Barcelona, Spain. Edmonton: HTAi; 2007. S. 294.*
69. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet* 2001; 44(4): 209-217.
70. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: The secondary outcomes of the FASTER Trial. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 240-246.
71. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3): 221-226.
72. Garne E, Loane M, De VC, Scarano G, De WH, Gillerot Y et al. Prenatal diagnostic procedures used in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe. *Prenat Diagn* 2004; 24(11): 908-912.

73. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.
74. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995; 274(8): 645-651.
75. Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, Ostelo RW, Reitsma JB, Bossuyt PM et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2005; 235(2): 347-353.
76. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 189-202.
77. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Clin Chem* 2003; 49(1): 1-6.
78. Bossuyt PM, Reitsma JB. The STARD initiative. *Lancet* 2003; 361(9351): 71
79. Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: Effective routine screening for Down's syndrome. *Br J Radiol* 1999; 72(862): 946-948.
80. Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ. First-trimester down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2001; 100(4): 257-261.
81. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12(14): 1293-1316.
82. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282(11): 1061-1066.
83. Rutjes AW, Reitsma JB, Di NM, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ* 2006; 174(4): 469-476.
84. Jørgensen FS, Valentin L, Salvesen KA, Jørgensen C, Jensen FR, Bang J et al. MULTISCAN: A Scandinavian multicenter second trimester obstetric ultrasound and serum screening study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6): 501-510.
85. Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA et al. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5): 1142-1145.

86. Jorgensen C. [The possibility of discovering congenital defects before birth by means of prenatal ultrasound screening]. [Review] [36 refs] [Danish]. Ugeskrift for Laeger 2002; 164(48): 5603-5607.
87. Kozlowski P, Knippel A, Stressig R. Individual Risk of Fetal Loss Following Routine Second Trimester Amniocentesis: A Controlled Study of 20 460 Cases. Ultraschall Med 2007;

Anhang A – Suchstrategien

1. The Cochrane Library (Wiley)

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

The Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR)

Health Technology Assessment Database (HTA)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 31. Oktober 2006

ID	Hits	Suchformulierung
#1	26	Nuchal Transluc* Measur*
#2	8	(Nuchal Transluc* OR nuchal index*) AND (Measur* OR imag* OR screen*):ti
#3	31	Nuchal Transluc* screening* OR nuchal transluc* measur* OR thickness of nuchal transluc* OR nuchal translucency thickness
#4	68	Nuchal Translucen* OR translucent area* OR Nuchal Transparen* OR fetal neck OR nuchal index*
#5	6	NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT explode all trees
#6	68	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	225	ULTRASONOGRAPHY, PRENATAL explode all trees
#8	404	ULTRASONOGRAPHY, this term only
#9	71	#8 AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation*)
#10	1725	ultrasound* OR ultrasonic* OR ultrasonogra* OR sonogra*) AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation* OR intrauterine
#11	6	NECK, this term only with qualifier: US
#12	4	#11 AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR

		trimenon* OR gravidit* OR gestation* OR intrauterine)
#13	286	diagnos* OR imag* OR finding*):ti and (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation*
#14	227	PREGNANCY TRIMESTER, SECOND explode all trees
#15	244	PREGNANCY TRIMESTER, FIRST explode all trees
#16	461	(first trime* OR second trime*):ti
#17	723	#14 OR #15 OR #16
#18	12070	(diagnos* OR imag* OR finding* OR screen*):ti
#19	47	#17 AND #18
#20	1935	#7 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #19
#21	47	#6 AND #20 CDSR: 11 DARE: 3 CENTRAL: 9 Methods Reviews: 0 Methods Studies: 1 HTA: 10 NHS EED: 12 Cochrane Groups: 1

Dokumentation der Nachrecherche vom 30. März 2007

ID	Hits	Suchformulierung
#1	28	Nuchal Transluc* Measur*
#2	9	(Nuchal Transluc* OR nuchal index*) AND (Measur* OR imag* OR screen*):ti
#3	33	Nuchal Transluc* screening* OR nuchal transluc* measur* OR thickness of nuchal transluc* OR nuchal translucency thickness
#4	72	Nuchal Translucen* OR translucent area* OR Nuchal Transparen* OR fetal neck OR nuchal index*
#5	8	Nuchal Translucency Measurement explode all trees
#6	72	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	335	Ultrasonography, Prenatal explode all trees
#8	622	Ultrasonography, this term only
#9	111	#8 AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation*)

#10	1773	ultrasound* OR ultrasonic* OR ultrasonogra* OR sonogra*) AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation* OR intrauterine
#11	8	Neck, this term only with qualifier: US
#12	6	#11 AND (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation* OR intrauterine)
#13	292	diagnos* OR imag* OR finding*):ti and (prenatal* OR fetal OR antenatal* OR pregnan* OR trimester* OR trimenon* OR gravidit* OR gestation*
#14	387	Pregnancy Trimester, Second explode all trees
#15	403	Pregnancy Trimester, First explode all trees
#16	472	(first trime* OR second trime*):ti
#17	916	#14 OR #15 OR #16
#18	12434	(diagnos* OR imag* OR finding* OR screen*):ti
#19	54	#17 AND #18
#20	1986	#7 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #19
#21	50	#6 AND #20
#22	8	#21, from 2006 to 2007 CDSR: 1 DARE: 0 CENTRAL: 4 Methods Reviews: 0 Methods Studies: 0 HTA: 1 NHS EED: 2 Cochrane Groups: 0

2. CINAHL (OVID)

Recherchezeitraum: 1994 - 2007

Datum der Recherche: 13. Oktober 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	21	(Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).ab,hw,ti.
2	12	((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti.
3	59	((Nuchal Transluc\$ adj3 screening\$) or (nuchal transluc\$ and measure\$) or (thickness and (nuchal adj3 translucence)) or (nuchal adj3 translucencies) or (nuchal adj3 translucency) or (nuchal adj3 translucency adj3

		thickness)).ab,hw,ti.
4	34	(Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti.
5	61	1 or 2 or 3 or 4
6	1174	exp ULTRASONOGRAPHY PRENATAL/
7	2026	ULTRASONOGRAPHY/
8	225	7 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
9	1942	((ultrasound\$ or ultrasonic\$ or ultrasonogra\$ or sonogram\$ or echogram\$ or echogenic\$) and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine)).ab,pt,hw,tw,ti.
10	1238	(diagnos\$ or imag\$ or finding\$).ti. and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
11	10445	exp ABNORMALITIES/
12	195	exp FETAL ABNORMALITIES/
13	11522	(Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
14	12641	13 or down syndrome\$.ab,pt,hw,tw,ti.
15	16782	11 or 12 or 14
16	2864	6 or 8 or 9 or 10
17	713	15 and 16
18	750	PREGNANCY TRIMESTER, FIRST/ or PREGNANCY TRIMESTER, SECOND/
19	286	(first trime\$ or second trime\$).ti.
20	803	18 or 19
21	146	20 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti.
22	2904	16 or 21
23	1942	6 or 8 or 9
24	2764	"EQUIPMENT AND SUPPLIES"/
25	51765	(Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,pt,hw,tw,ti.
26	51765	24 or 25
27	57	23 and 26
28	8242	((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine

		Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality securance or individual aspect\$ of image\$).ab,pt,hw,tw,ti.
29	198807	(performance or divergent result\$ or image-scoring method\$ or audit or mid-sagittal section or caliper placement or skin line or quality review or Education or quality assessment or FMF reference or FMF criteria\$).ab,pt,hw,tw,ti.
30	8873	(interoperator or intraoperator or repeatability or Intraclass Correlation Coefficient\$ or kappa statistic\$ or kappa value\$ or ICC or magnified-image\$ or magnification\$).ab,pt,hw,tw,ti.
31	998	((Sonographer\$ or operator\$ or examiner\$ or performer\$) and (train\$ or experience\$ or non-experience\$ or inexperience\$ or well-experience\$ or well-train\$ or quality\$ or standard\$ or (standardized and protocol\$) or image quality)).ab,pt,hw,tw,ti.
32	211818	28 or 29 or 30 or 31
33	236	23 and 32
34	2904	22 or 27 or 33
35	913	exp ROC CURVE/
36	8817	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
37	36249	(Sensitivity or accuracy\$ or predictive\$ or false-positiv\$ or false negative\$ or kappa\$ or ROC or ROC curve\$ or Receiver Operating Characteristic\$ or detection rate\$).ab,pt,hw,tw,ti.
38	36249	35 or 36 or 37
39	24543	(Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti.
40	59213	38 or 39
41	459	34 and 40
42	446	limit 41 to yr="1994 - 2007"
43	61	limit 5 to yr="1994 - 2007"
44	477	42 or 43

Dokumentation der Nachrecherche vom 29. März 2007

ID	Hits	Suchformulierung
1	34	(Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).ab,hw,ti.
2	17	((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti.
3	79	((Nuchal Transluc\$ adj3 screening\$) or (nuchal transluc\$ and measure\$) or (thickness and (nuchal adj3 translucence)) or (nuchal adj3 translucencies)

		or (nuchal adj3 translucency) or (nuchal adj3 translucency adj3 thickness)).ab,hw,ti.
4	41	(Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti.
5	81	1 or 2 or 3 or 4
6	1271	exp ULTRASONOGRAPHY PRENATAL/
7	2184	ULTRASONOGRAPHY/
8	246	7 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
9	2099	((ultrasound\$ or ultrasonic\$ or ultrasonogra\$ or sonogram\$ or echogram\$ or echogenic\$) and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine)).ab,pt,hw,tw,ti.
10	1319	(diagnos\$ or imag\$ or finding\$).ti. and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
11	11283	exp ABNORMALITIES/
12	202	exp FETAL ABNORMALITIES/
13	12379	(Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,pt,hw,tw,ti.
14	13573	13 or down syndrome\$.ab,pt,hw,tw,ti.
15	18051	11 or 12 or 14
16	3089	6 or 8 or 9 or 10
17	790	15 and 16
18	825	PREGNANCY TRIMESTER, FIRST/ or PREGNANCY TRIMESTER, SECOND/
19	321	(first trime\$ or second trime\$).ti.
20	883	18 or 19
21	171	20 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti.
22	3132	16 or 21
23	2099	6 or 8 or 9
24	2925	"EQUIPMENT AND SUPPLIES"/
25	54810	(Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,pt,hw,tw,ti.
26	54810	24 or 25
27	59	23 and 26

28	8717	((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality securance or individual aspect\$ of image\$).ab,pt,hw,tw,ti.
29	208542	(performance or divergent result\$ or image-scoring method\$ or audit or mid-sagittal section or caliper placement or skin line or quality review or Education or quality assessment or FMF reference or FMF criteria\$).ab,pt,hw,tw,ti.
30	9578	(interoperator or intraoperator or repeatability or Intraclass Correlation Coefficient\$ or kappa statistic\$ or kappa value\$ or ICC or magnified-image\$ or magnification\$).ab,pt,hw,tw,ti.
31	1049	((Sonographer\$ or operator\$ or examiner\$ or performer\$) and (train\$ or experience\$ or non-experience\$ or inexperience\$ or well-experience\$ or well-train\$ or quality\$ or standard\$ or (standardized and protocol\$) or image quality)).ab,pt,hw,tw,ti.
32	222439	28 or 29 or 30 or 31
33	265	23 and 32
34	3132	22 or 27 or 33
35	1149	exp ROC CURVE/
36	9636	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
37	39237	(Sensitivity or accuracy\$ or predictive\$ or false-positiv\$ or false negative\$ or kappa\$ or roc or roc curve\$ or Receiver Operating Characteristic\$ or detection rate\$).ab,pt,hw,tw,ti.
38	39237	35 or 36 or 37
39	26700	(Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti.
40	64213	38 or 39
41	514	34 and 40
42	501	limit 41 to yr="1994 - 2007"
43	81	limit 5 to yr="1994 - 2007"
44	538	42 or 43
45	70	limit 44 to ew="20060925-20070329"

3. Medline (OVID)

- MEDLINE: 1950 – 2006
- MEDLINE Daily Update, 2 October 2006
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations

Recherchezeitraum: 1994 - 2007

Datum der Recherche: 02. Oktober 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	185	NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT.sh.
2	473	(Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).mp.
3	226	((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti.
4	967	((Nuchal Transluc\$ adj3 screening\$) or (nuchal transluc\$ and measure\$) or (thickness and (nuchal adj3 translucence)) or (nuchal adj3 translucencies) or (nuchal adj3 translucency) or (nuchal adj3 translucency adj3 thickness)).mp.
5	523	(Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti.
6	998	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	16260	exp ULTRASONOGRAPHY PRENATAL/
8	54425	ULTRASONOGRAPHY/
9	11184	8 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
10	43116	((ultrasound\$ or ultrasonic\$ or ultrasonogra\$ or sonogram\$ or echogram\$ or echogenic\$) and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine)).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
11	118648	*NECK/US or ultrasonography.fs.
12	18213	11 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
13	29664	(diagnos\$ or imag\$ or finding\$).ti. and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
14	311106	exp ABNORMALITIES/
15	501536	(Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
16	513411	15 or down syndrome\$.ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
17	663675	14 or 16
18	62916	7 or 9 or 10 or 11 or 13
19	18735	18 and 17

20	16561	PREGNANCY TRIMESTER, FIRST/ or PREGNANCY TRIMESTER, SECOND/
21	4651	(first trime\$ or second trime\$).ti.
22	17357	20 or 21
23	2787	22 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti.
24	20140	19 or 23
25	43154	10 or 9 or 7
26	28573	exp DIAGNOSTIC EQUIPMENT/ or "EQUIPMENT AND SUPPLIES"/
27	368114	(Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
28	380841	26 or 27
29	1385	28 and 25
30	89906	((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality securance or individual aspect\$ of image\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
31	731756	(performance or divergent result\$ or image-scoring method\$ or audit or mid-sagittal section or caliper placement or skin line or quality review or Education or quality assessment or FMF reference or FMF criteria\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
32	22676	(interoperator or intraoperator or repeatability or Intraclass Correlation Coefficient\$ or kappa statistic\$ or kappa value\$ or ICC or magnified-image\$ or magnification\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
33	10607	((Sonographer\$ or operator\$ or examiner\$ or performer\$) and (train\$ or experience\$ or non-experience\$ or inexperience\$ or well-experience\$ or well-train\$ or quality\$ or standard\$ or (standardized and protocol\$) or image quality)).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
34	836394	30 or 31 or 32 or 33
35	1856	34 and 25
36	22383	35 or 29 or 24
37	10100	exp ROC CURVE/
38	218739	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
39	743353	(Sensitivity or accuracy\$ or predictive\$ or false-positiv\$ or false negative\$ or kappa\$ or ROC or ROC curve\$ or Receiver Operating Characteristic\$ or detection rate\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
40	743353	39 or 38 or 37
41	241496	(Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti.
42	967551	40 or 41

43	3399	36 and 42
44	3353	limit 43 to human
45	2544	limit 44 to yr="1994 - 2007"
46	994	limit 6 to human
47	978	limit 46 to yr="1994 - 2007"
48	3141	45 or 47

Dokumentation der Nachrecherche vom 29. März 2007

MEDLINE: 1996 – 2007

MEDLINE Daily Update, 29. März 2007

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations

ID	Hits	Suchformulierung
1	220	NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT.sh.
2	489	(Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).mp.
3	215	((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti.
4	961	((Nuchal Transluc\$ adj3 screening\$) or (nuchal transluc\$ and measure\$) or (thickness and (nuchal adj3 translucence)) or (nuchal adj3 translucencies) or (nuchal adj3 translucency) or (nuchal adj3 translucency adj3 thickness)).mp.
5	485	(Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti.
6	978	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	11583	exp ULTRASONOGRAPHY PRENATAL/
8	7636	ULTRASONOGRAPHY/
9	486	8 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
10	21710	((ultrasound\$ or ultrasonic\$ or ultrasonogra\$ or sonogram\$ or echogram\$ or echogenic\$) and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine)).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
11	86337	*NECK/US or ultrasonography.fs.
12	12982	11 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or

		intrauterine).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
13	11016	(diagnos\$ or imag\$ or finding\$).ti. and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
14	105441	exp ABNORMALITIES/
15	206456	(Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
16	211141	15 or down syndrome\$.ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
17	262408	14 or 16
18	28350	7 or 9 or 10 or 11 or 13
19	9790	18 and 17
20	7132	PREGNANCY TRIMESTER, FIRST/ or PREGNANCY TRIMESTER, SECOND/
21	2422	(first trime\$ or second trime\$).ti.
22	7523	20 or 21
23	1430	22 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti.
24	10399	19 or 23
25	21762	10 or 9 or 7
26	11614	exp DIAGNOSTIC EQUIPMENT/ or "EQUIPMENT AND SUPPLIES"/
27	186263	(Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
28	190908	26 or 27
29	635	28 and 25
30	51777	((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality securance or individual aspect\$ of image\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
31	371765	(performance or divergent result\$ or image-scoring method\$ or audit or mid-sagittal section or caliper placement or skin line or quality review or Education or quality assessment or FMF reference or FMF criteria\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
32	15917	(interoperator or intraoperator or repeatability or Intraclass Correlation Coefficient\$ or kappa statistic\$ or kappa value\$ or ICC or magnified-image\$ or magnification\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
33	7038	((Sonographer\$ or operator\$ or examiner\$ or performer\$) and (train\$ or experience\$ or non-experience\$ or inexperience\$ or well-experience\$ or well-train\$ or quality\$ or standard\$ or (standardized and protocol\$) or image quality)).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.

34	433923	30 or 31 or 32 or 33
35	1314	34 and 25
36	11650	35 or 29 or 24
37	8881	exp ROC CURVE/
38	180364	exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/
39	463160	(Sensitivity or accuracy\$ or predictive\$ or false-positiv\$ or false negative\$ or kappa\$ or roc or roc curve\$ or Receiver Operating Characteristic\$ or detection rate\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti.
40	463160	39 or 38 or 37
41	125000	(Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti.
42	576431	40 or 41
43	2378	36 and 42
44	2351	limit 43 to human
45	2340	limit 44 to yr="1994 - 2007"
46	975	limit 6 to human
47	974	limit 46 to yr="1994 - 2007"
48	2933	45 or 47
49	182	limit 48 to ed="20060915-20070329" [MEDLINE: 1996 – 2007 und MEDLINE Daily Update, 29. März 2007]
50	81	limit 48 to up="20060915-20070329" [MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations]

4. Embase (OVID)

EMBASE (1980 – 2006)

Recherchezeitraum: 1994 - 2006

Datum der Recherche: Oktober 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	430	(measur\$ adj5 nuchal transluc\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
2	123	exp NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT/
3	199	((nuchal transluc\$ OR nuchal index\$) AND (measur\$ OR imag\$ OR screen\$)).m_titl.

4	419	((nuchal transluc\$ adj3 screen\$) OR (thickness AND (nuchal adj3 transluc\$))).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
5	482	(nuchal translucen\$ OR translucent area\$ OR nuchal transparen\$ OR fetal neck OR nuchal index\$).ti.
6	798	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7	6766	exp FETUS ECHOGRAPHY/
8	30902	*ECHOGRAPHY/
9	5421	8 AND (prenatal\$ OR fetal OR antenatal\$ OR pregnan\$ OR trimester\$ OR trimenon\$ OR gravidit\$ OR gestation\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
10	24527	((ultrasound\$ OR ultrasonic\$ OR ultrasonogra\$ OR sonogram\$ OR echogram\$ OR echogenic\$) AND (prenatal\$ OR fetal OR antenatal\$ OR pregnan\$ OR trimester\$ OR trimenon\$ OR gravidit\$ OR gestation\$ OR intrauterine)).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
11	18191	(diagnos\$ OR imag\$ OR finding\$).ti. AND (prenatal\$ OR fetal OR antenatal\$ OR pregnan\$ OR trimester\$ OR trimenon\$ OR gravidit\$ OR gestation\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
12	216429	exp CONGENITAL MALFORMATION/
13	76918	exp ANEUPLOIDY/ OR exp TRISOMY 21/ OR exp DOWN SYNDROME/ OR exp CHROMOSOME ABERRATION/
14	327452	(abnormalities OR congenital defect\$ OR deformit\$ OR aneuploid\$ OR chromosomal\$ OR malformation\$ OR aberration\$ OR abberation\$ OR down syndrome\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
15	470210	12 OR 13 OR 14
16	40755	7 OR 9 OR 10 OR 11
17	14591	15 AND 16
18	11137	exp FIRST TRIMESTER PREGNANCY/ OR exp SECOND TRIMESTER PREGNANCY/
19	4133	(first trime\$ OR second trime\$).ti.
20	12228	18 OR 19
21	1930	20 AND (diagnos\$ OR imag\$ OR finding\$ OR screen\$).ti.
22	29259	7 OR 9 OR 10
23	5740	exp EQUIPMENT/
24	220637	(equipment\$ OR apparat\$ OR inventor\$ OR

		device\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
25	220637	23 OR 24
26	993	22 AND 25
27	83054	((procedure AND technique) OR quality assurance OR fetal medicine foundation OR Calipers OR quality check\$ OR quality criteria\$ OR quality securance OR individual aspect\$ of image\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
28	560589	(performance OR divergent result\$ OR image-scoring method\$ OR audit OR mid-sagittal section OR caliper placement OR skin line OR quality review OR Education OR quality assessment OR fmf reference OR fmf criteria\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
29	18130	(interoperator OR intraoperator OR repeatability OR intraclass correlation coefficient\$ OR kappa statistic\$ OR kappa value\$ OR icc OR magnified-image\$ OR magnification\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
30	7870	((sonographer\$ OR operator\$ OR examiner\$ OR performer\$) AND (train\$ OR experience\$ OR non-experience\$ OR inexperience\$ OR well-experience\$ OR well-train\$ OR quality\$ OR standard\$ OR (standardized AND protocol\$) OR image quality)).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
31	656789	27 OR 28 OR 29 OR 30
32	1547	22 AND 31
33	17065	17 OR 21 OR 26 OR 32
34	145471	exp AREA UNDER THE CURVE/ OR exp RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC/ OR exp ROC CURVE/ OR exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ OR exp DIAGNOSTIC ACCURACY/
35	234	exp KAPPA STATISTICS/
36	619950	(sensitivity OR accuracy\$ OR predictive\$ OR false-positiv\$ OR false negative\$ OR kappa\$ OR roc OR roc curve\$ OR receiver operating characteristic\$ OR detection rate\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
37	188997	(evidence\$ OR prospective\$ OR effectiveness OR efficacy).ti.
38	814921	34 OR 35 OR 36 OR 37
39	3170	33 AND 38
40	2579	limit 39 to (human AND yr="1994 - 2007")
41	3076	6 OR 40
42	3053	limit 41 to (human AND yr="1994 - 2007")

Nachrecherche vom 29. März 2007

EMBASE: 1996 - 2007

ID	Hits	Suchformulierung
1	471	(measur\$ adj5 nuchal transluc\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
2	169	exp NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT/
3	200	((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).m_titl.
4	426	((Nuchal Transluc\$ adj3 screen\$) or (thickness and (nuchal adj3 transluc\$))).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
5	469	(Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti.
6	817	1 or 2 or 3 or 4 or 5
7	5978	exp FETUS ECHOGRAPHY/
8	9416	*ECHOGRAPHY/
9	1026	8 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
10	14327	((ultrasound\$ or ultrasonic\$ or ultrasonogra\$ or sonogram\$ or echogram\$ or echogenic\$) and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$ or intrauterine)).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
11	9637	(diagnos\$ or imag\$ or finding\$).ti. and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
12	130756	exp CONGENITAL MALFORMATION/
13	47514	exp ANEUPLOIDY/ or exp TRISOMY 21/ or exp DOWN SYNDROME/ or exp CHROMOSOME ABERRATION/
14	186981	(Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$ or down syndrome\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
15	274210	12 or 13 or 14
16	23217	7 or 9 or 10 or 11
17	9324	15 and 16
18	8978	exp FIRST TRIMESTER PREGNANCY/ or exp SECOND TRIMESTER PREGNANCY/
19	2392	(first trime\$ or second trime\$).ti.
20	9190	18 or 19

21	1445	20 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti.
22	17169	7 or 9 or 10
23	4202	exp EQUIPMENT/
24	156999	(Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
25	156999	23 or 24
26	626	22 and 25
27	61670	((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality securance or individual aspect\$ of image\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
28	375846	(performance or divergent result\$ or image-scoring method\$ or audit or mid-sagittal section or caliper placement or skin line or quality review or Education or quality assessment or FMF reference or FMF criteria\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
29	14176	(interoperator or intraoperator or repeatability or Intraclass Correlation Coefficient\$ or kappa statistic\$ or kappa value\$ or ICC or magnified-image\$ or magnification\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
30	5595	((Sonographer\$ or operator\$ or examiner\$ or performer\$) and (train\$ or experience\$ or non-experience\$ or inexperience\$ or well-experience\$ or well-train\$ or quality\$ or standard\$ or (standardized and protocol\$) or image quality)).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
31	447271	27 or 28 or 29 or 30
32	1228	22 and 31
33	19217	17 or 22 or 26 or 32
34	134472	exp AREA UNDER THE CURVE/ or exp RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC/ or exp ROC CURVE/ or exp "SENSITIVITY AND SPECIFICITY"/ or exp DIAGNOSTIC ACCURACY/
35	395	exp KAPPA STATISTICS/
36	433232	(Sensitivity or accuracy\$ or predictive\$ or false-positiv\$ or false negative\$ or kappa\$ or ROC or ROC curve\$ or Receiver Operating Characteristic\$ or detection rate\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw.
37	113156	(Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti.
38	554288	34 or 35 or 36 or 37
39	3869	33 and 38
40	3771	limit 39 to (human and yr="1994 - 2007")
41	4280	6 or 40
42	4265	limit 41 to (human and yr="1994 - 2007")
43	270	limit 42 to em="200636-200714"

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

An dieser Stelle sind die durch den Prozess der Informationsbeschaffung identifizierten und zunächst als potentiell relevant erachteten Publikationen aufgeführt, die nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossen wurden, weil sie die Einschlusskriterien nicht bzw. die Ausschlusskriterien erfüllten. Trafen für eine Studie mehrere Gründe zu, wird immer nur einer genannt.

1. [Screening during the first trimester with nuchal translucency for fetal anomalies].
Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 2000; 22(5): 236-237.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
2. ACOG Practice Bulletin No. 58: Ultrasonography in pregnancy. Obstetrics and Gynecology 2004; 104(6): 1449-1458.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
3. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. ACOG Clin Rev 2004; 9(3): 2-3.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
4. First trimester screening for trisomy 21. ACOG Clin Rev 2006; 11(2): 2-3.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
5. Nuchal translucency followed by second-trimester ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(1): E1-E2.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
6. Role of ultrasound for Down syndrome screening. ACOG Clin Rev 2002; 7(5): 2-3.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
7. Acharya G, Sitras V, Maltau JM, Dahl LB, Kaaresen PI, Hanssen TA et al. Major congenital heart disease in Northern Norway: Shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83(12): 1124-1129.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
8. Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: Pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. Br J Radiol 1999; 72(857): 457-460.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

9. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante. First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. Montreal: AETMIS; 2003.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
10. Ahmed B, El Sisi A, Khenyab N, Saleh N, Al Mansoori Z, Gendi S et al. Fetal echocardiography service in Qatar: Establishment, challenges and outcome. Qatar Medical Journal 2006; 15(1): 31-33.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
11. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AMM, Anderson RH et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. Journal of the American College of Cardiology 1994; 23(6): 1452-1458.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester screening for fetal anomalies with nuchal translucency. Int J Gynaecol Obstet 2000; 68(1): 71-72.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Routine ultrasound in low-risk pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1997; 59(3): 273-278.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
14. Amini H, Antonsson P, Papadogiannakis N, Ericson K, Pilo C, Eriksson L et al. Comparison of ultrasound and autopsy findings in pregnancies terminated due to fetal anomalies. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85(10): 1208-1216.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
15. Anandakumar C, Nuruddin M, Wong YC, Chia D. Routine screening with fetal echocardiography for prenatal diagnosis of congenital heart disease. Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology 2002; 2(1): 50-55.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
16. Anderson NG, Luehr B, Ng R. Normal obstetric ultrasound reduces the risk of Down syndrome in fetuses of older mothers. Australas Radiol 2006; 50(5): 429-434.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
17. Ashe RG, Dornan JC, Patterson CC, Thompson W. Evaluation of routine ultrasound in the prenatal diagnosis of structural anomalies of the fetus. Ir Med J 1996; 89(5): 180-182.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

18. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(2): 154-157.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
19. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. [Down's syndrome screening: Nuchal translucency and/or serum markers?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(9): 599-604.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
20. Awwad JT, Azar GB, Karam KS, Nicolaides KH. Ear length: A potential sonographic marker for Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44(3): 233-238.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
21. Axt-Fliedner R, Schwarze A, Kreiselmaier P, Krapp M, Smrcek J, Diedrich K. Umbilical cord diameter at 11-14 weeks of gestation: relationship to nuchal translucency, ductus venous blood flow and chromosomal defects. *Fetal Diagnosis & Therapy* 2006; 21(4): 390-395.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
22. Baena N, De Vigan C, Cariaty E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet* 2004; 129(1): 16-20.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
23. Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high-sensitivity Down syndrome test. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002; 186(4): 803-808.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
24. Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I, Rowther M, Choi S, Oz U, Yousefi NF et al. Early genetic sonogram for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1235-1238.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
25. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(3): 463-468.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv

26. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1357-1361.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
27. Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu C et al. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med* 1999; 8(2): 37-43.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
28. Bahado-Singh RO, Rowther M, Bailey J, Mendilcioglu I, Choi SJ, Oz U et al. Midtrimester nuchal thickness and the prediction of postnatal congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1250-1253.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
29. Bahado-Singh RO, Oz U, Hsu CD, Deren O, Copel JA, Mahoney MJ. Ratio of nuchal thickness to humerus length for Down syndrome detection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6): 1284-1288.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
30. Bahado-Singh RO, Tan A, Deren O, Hunter D, Copel J, Mahoney MJ. Risk of Down syndrome and any clinically significant chromosome defect in pregnancies with abnormal triple-screen and normal targeted ultrasonographic results. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1): 824-829.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
31. Bahado-Singh RO, Deren O, Tan A, D'Ancona RL, Hunter D, Copel JA et al. Ultrasonographically adjusted midtrimester risk of trisomy 21 and significant chromosomal defects in advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(6): 1563-1568.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
32. Barisic I, Clementi M, Hausler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(4): 309-316.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Qualifikation der Untersucher bzw. Untersuchungssetting
33. Barisic I, Garne E, Clementi M, Hausler M, Gjergja R, Stoll C et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: Associated malformations, chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Paediatrica Croatica* 2002; 46(2): 49-54.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

34. Baronciani D, Scaglia C, Corchia C, Torcetta F, Mastroiacovo P. Ultrasonography in pregnancy and fetal abnormalities: Screening or diagnostic test? IPIMC 1986-1990 register data. *Prenat Diagn* 1995; 15(12): 1101-1108.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
35. Barsoom MJ, Feldman DM, Borgida AF, Esters D, Diana D, Egan JFX. Is an isolated fetal cardiac echogenic focus an indication for fetal echocardiography? *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001; 20(10): 1043-1046.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
36. Bas-Budecka E, Suzin J, Lipecka-Kidawska E, Sieroszewski P. [Nuchal translucency measurement: Non invasive ultrasound screening for fetal abnormalities. Part 1]. *Ginekol Pol* 2004; 75(3): 187-191.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
37. Batukan C, Holzgreve W, Visca E, Tercanli S. Sonographische Hinweiszeichen auf fetale Chromosomenstörungen im zweiten Trimenon. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90(18): 786-795.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
38. Baz E, Hecher K, Hackeloer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. *Der Gynäkologe* 1999; 32(3): 200-212.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
39. Behrens O, Steiner C, Böhmer S, Mühlhaus K. Qualität des Ultraschall-Screenings in der Schwangerenvorsorge. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121(5): 228-232.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
40. Beke A, Papp C, Toth-Pal E, Mezei G, Joo JG, Csaba A et al. Trisomies and other chromosome abnormalities detected after positive sonographic findings. *J Reprod Med* 2005; 50(9): 675-691.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
41. Bekker MN, Twisk JWR, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Temporal relationship between increased nuchal translucency and enlarged jugular lymphatic sac. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 108(4): 846-853.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
42. Belin B, Corteville JE, Langer JC. How accurate is prenatal sonography for the diagnosis of imperforate anus and Hirschspung disease? *Pediatr Surg Int* 1995; 10(1): 30-32.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

43. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193(1): 135-140.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
44. Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low risk women? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(6): 451-455.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
45. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(2): 147-155.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
46. Berghella V, Pagotto L, Kaufman M, Huhta JC, Wapner RJ. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(6): 407-412.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
47. Bernaschek G, Kolankaya A, Stuempflen I, Deutinger J. Chromosomal abnormalities: How much can we predict by ultrasound examination in low-risk pregnancies? *Am J Perinatol* 1996; 13(5): 259-263.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
48. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn* 1996; 16(9): 807-811.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
49. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The value of sonographic diagnosis of fetal malformations: Different results between indication-based and screening-based investigations. *Prenat Diagn* 1994; 14(9): 807-812.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
50. Bhat AH, Corbett V, Carpenter N, Liu N, Liu R, Wu A et al. Fetal ventricular mass determination on three-dimensional echocardiography: Studies in normal fetuses and validation experiments. *Circulation* 2004; 110(9): 1054-1060.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

51. Biagiotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariatì E. Comparison between two methods of standardization for gestational age differences in fetal nuchal translucency measurement in first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(4): 248-252.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
52. Biggio JR, Morris TC, Owen J, Stringer JSA. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(3): 721-729.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
53. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E. Outcome of fetuses with increased nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(2): 169-174.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
54. Bindra R, Heath V, Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(3): 661-670.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
55. Borell A, Fortuny A, Gonce A, Borobio V, Martinez JM, Puerto B et al. Fetal nuchal translucency and skinfold to screen for fetal aneuploidy. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2005; 5(1): 18-22.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
56. Bork MD, Egan JFX, Cusick W, Borgida AF, Campbell WA, Rodis JF. Iliac wing angle as a marker for trisomy 21 in the second trimester. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89(5 I): 734-737.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
57. Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J et al. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 45-49.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
58. Borrelli AL, Borrelli P, Felicetti M, Di Domenico A, Labocchetta A, Torella M. Nuchal translucency as an important ultrasound screening tool for the early diagnosis of first trimester chromosomal abnormalities: A preliminary experience. *Minerva Ginecol* 2004; 56(2): 179-180.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

59. Borruto F, Comparetto C, Acanfora L, Bertini G, Rubaltelli FF. Role of ultrasound evaluation of nuchal translucency in prenatal diagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29(4): 235-241.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
60. Borsellino A, Zaccara A, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Giorlandino C et al. False-positive rate in prenatal diagnosis of surgical anomalies. *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41(4): 826-829.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
61. Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998; 352(9140): 1577-1581.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
62. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HEK, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GRJ et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000; 7(4): 169-174.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
63. Boyle JG. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 667-668.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
64. Braithwaite JM, Economides DL. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1 & 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(12): 1018-1019.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
65. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: Training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(3): 192-195.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
66. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Bacic J, Paravic J, Slivar A, Kapovic M et al. Screening for Down's syndrome and neural tube defect in Croatia: A regional prospective study. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13(6): 367-371.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
67. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, Isaksen CV, Eik-Nes SH. Imperforate anus: A relatively common anomaly rarely diagnosed prenatally. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(7): 904-910.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv

68. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T et al. Ultrasound screening in pregnancy: A systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess* 2000; 4(16): 1-193.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
69. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis NSV, rmbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 652-655.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
70. Bronshtein M, Zimmer EZ. The sonographic approach to the detection of fetal cardiac anomalies in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(4): 360-365.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
71. Brown R. Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and comparing cost effectiveness: A decision analysis approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(4): 397-398.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
72. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet* 1999; 354(9186): 1242-1247.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
73. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6): 1256-1262.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
74. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: Reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(2): 156-160.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
75. Buskens E, Grobbee DE, Wladimiroff JW, Hess J. [Routine antenatal ultrasonic examination for congenital cardiac anomalies inadequate in its current form]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(12): 585-589.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
76. Bustos LG, Orbea GC, Dominguez GO, Galindo IA, Cano Novillo I. [Congenital anatomic gastrointestinal obstruction: Prenatal diagnosis, morbidity and mortality]. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(2): 134-139.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

77. Calda P, Vísková H, Bezdícková D, Zima T. [Prenatal diagnostics during the first trimester in the clinical praxis]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(7): 575-577.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
78. Canning DA. Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia: Sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences. *J Urol* 2005; 174(2): 718
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
79. Cans C, Amblard F, Devillard F, Pison H, Jalbert P, Jouk PS. Population screening for aneuploidy using maternal age and ultrasound. *Prenat Diagn* 1998; 18(7): 683-692.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
80. Carrera JM. Criteria and strategies for the use of ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2002; 2(4): 205-212.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
81. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusi V, Munoz A. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(3): 174-179.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
82. Carreras E, Sanchez GS, Gomez JJ, Bellart J, Cabero L. Importancia del diagnostico prenatal ecografico de las alteraciones esqueléticas fetales. *Acta Ginecol (Madr)* 1995; 52(5): 169-171.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
83. Carroll SG, Porter H, bdel-Fattah S, Kyle PM, Soothill PW. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2): 149-153.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
84. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22(1): 1-4.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
85. Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Assessment of obstetric ultrasonography for the control of normal pregnancies in primary care. Barcelona: CAHTA; 1997.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

86. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1239-1245.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
87. Caughey AB, Musci TJ, Belluomini J, Main D, Otto C, Goldberg J. Nuchal translucency screening: How do women actually utilize the results? *Prenat Diagn* 2007; 27(2): 119-123.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
88. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(8): 912-915.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
89. Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F, M'Rad R, Jemaa LB, Smaoui N et al. Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Ann Genet* 2001; 44(2): 99-104.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
90. Chan A, Robertson EF, Haan EA, Ranieri E, Keane RJ. The sensitivity of ultrasound and serum alpha-fetoprotein in population-based antenatal screening for neural tube defects: South Australia 1986-1991. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(5): 370-376.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
91. Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarramon MF. [Screening for trisomy 21 by measuring nuchal translucency during the first trimester]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26(7): 671-678.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
92. Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 149-151.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
93. Chatzipapas IK, Whitlow BJ, Economides DL. The 'Mickey Mouse' sign and the diagnosis of anencephaly in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(3): 196-199.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz

94. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Sheu JC, Huang SH, Lan CC. Prenatal diagnosis and perinatal aspects of abdominal wall defects. *Am J Perinatol* 1996; 13(6): 355-362.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
95. Chen M, Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R et al. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 576-578.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
96. Chen ML, Fang Q, Xie HN, Chen BJ, Yang YZ, Chen JH et al. [Genetic ultrasound: Diagnostic value in detection of the trisomy in fetuses]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2006; 22(4): 600-602.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
97. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(1): 5-9.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
98. Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(4): 280-284.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
99. Chervenak FA, McCullough LB, Chasen ST. Further evidence for first-trimester risk assessment as an autonomy-enhancing strategy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(4): 355
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
100. Chervenak FA, McCullough LB, Chervenak JL. Prenatal informed consent for sonogram: an indication for obstetric ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(4): 857-860.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
101. Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1994; 13(6): 451-456.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
102. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *BMJ* 1991; 303(6811): 1165-1169.
Ausschlußgrund: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994

103. Chmait R, Pretorius D, Moore T, Hull A, James G, Nelson T et al. Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(2): 173-176.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
104. Chmait R, Pretorius D, Jones M, Hull A, James G, Nelson T et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: A prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(4): 946-949.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
105. Chua LK, Rose DH. The detection rate of major and common foetal heart abnormalities in routine prenatal ultrasonography. *Clin Radiol* 2000; 55(11): 897
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
106. Chung BL, Kim YP, Nam MH. The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Neonatal Med* 2000; 5(1): 17-21.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
107. Chung BL, Kim HJ, Lee KH. The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10-14 weeks): A preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2): 122-125.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
108. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: An observational study. *Lancet* 2001; 358(9294): 1665-1667.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
109. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(1): 31-35.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
110. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy: A review. *Placenta* 2003; 24(Suppl B): S88-S98.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
111. Cohen MS, Schultz AH, Tian ZY, Donaghue DD, Weinberg PM, Gaynor JW et al. Heterotaxy syndrome with functional single ventricle: Does prenatal diagnosis improve survival? *Ann Thorac Surg* 2006; 82(5): 1629-1636.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv

112. Comas C, Carrera JM. Early sonographic screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2002; 2(2): 88-91.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
113. Comas C, Martinez JM, Ojuel J, Casals E, Puerto B, Borrell A et al. First-trimester nuchal edema as a marker of aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(1): 26-29.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
114. Comstock CH, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Saade GR, Berkowitz RL et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3): 843-847.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
115. Conner P, Marsk A, Kublickas M, Almström H, Gustafsson S, Westgren M. [Prenatal risk assessment of chromosome abnormalities: A combination of ultrasonography and biochemical test. The most effective method]. *Läkartidningen* 2006; 103(45): 3460-3463.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
116. Conner P, Marsk A, Kublickas M, Almström H, Gustafsson S, Westgren M. [Prenatal screening for chromosome abnormalities: Time to change strategy]. *Läkartidningen* 2006; 103(41): 3060-3061.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
117. Corteville JE, Gray DL, Langer JC. Bowel abnormalities in the fetus: Correlation of prenatal ultrasonographic findings with outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3 Pt 1): 724-729.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
118. Crane JM, Ash K, Fink N, Desjardins C. Abnormal fetal cardiac axis in the detection of intrathoracic anomalies and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2): 90-93.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
119. Cromie WJ. Implications of antenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10(4): 204-211.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

120. Cuckle HS. Screening for neural tube defects. In: Bock G (Ed). Neural tube defects. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 1994. S. 253-266. (Ciba Foundation Symposium; vol 181).
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
121. Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends in prenatal diagnosis of critical cardiac defects in an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. J Perinatol 2004; 24(11): 674-678.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
122. Cusick W, Vintzileos AM. Fetal Down syndrome screening: A cost effectiveness analysis of alternative screening programs. J Matern Fetal Med 1999; 8(6): 243-248.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
123. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: A prospective study. Journal of Ultrasound in Medicine 2004; 23(10): 1327-1333.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
124. D'Alton M, Cleary-Goldman J. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy: The secondary outcomes of the FASTER Trial. Semin Perinatol 2005; 29(4): 240-246.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
125. D'Ottavio G, Meir YJ, Rustico MA, Conoscenti G, Maieron A, Fischer-Tamaro L et al. Pilot screening for fetal malformations: Possibilities and limits of transvaginal sonography. Journal of Ultrasound in Medicine 1995; 14(8): 575-580.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
126. Dagklis T, Borenstein M, Peralta CF, Faro C, Nicolaides KH. Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28(3): 261-265.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
127. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJ, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10(6): 416-418.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
128. De Biasio P, Ichim IB, Scarso E, Baldi M, Barban A, Venturini PL. Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. Prenat Diagn 2005; 25(5): 426-428.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

129. De Crespigny L. Standards of mid-trimester obstetric ultrasound in Australia. *Med J Aust* 1995; 163(1): 31-32.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
130. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet* 2001; 44(4): 209-217.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
131. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *Journal of Perinatal Medicine* 2006; 34(4): 309-312.
Ausschlußgrund: Doppeluntersuchungen
132. Demianczuk NN, Van den Hof MC, Farquharson D, Lewthwaite B, Gagnon R, Morin L et al. The use of first trimester ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(10): 864-875.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
133. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2): 133-141.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
134. Dhaifalah I, Vrbicka D, Santavy J. [OSCAR (one-stop clinic for assessment of fetal risk): Our experience with first trimester screening for chromosomal abnormalities]. *Ceska Gynekol* 2006; 71(5): 363-369.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
135. Dildy GA, Judd VE, Clark SL. Prospective evaluation of the antenatal incidence and postnatal significance of the fetal echogenic cardiac focus: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1): 1008-1012.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
136. Dillon E, Walton SM. The antenatal diagnosis of fetal abnormalities: A 10 year audit of influencing factors. *Br J Radiol* 1997; 70(832): 341-346.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
137. Dineon B, Lebrun C, Doche C. [Modernizing trisomy 21 screening in France]. *Press Med* 2007; 36(1 Pt 1): 5-7.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

138. Donnenfeld AE, Carlson DE, Palomaki GE, Librizzi RJ, Weiner S, Platt LD. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skinfold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 84(5): 844-847.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
139. Drummond CL, Gomes DM, Senat MV, Audibert F, Dorion A, Ville Y. Fetal karyotyping after 28 weeks of gestation for late ultrasound findings in a low risk population. *Prenat Diagn* 2003; 23(13): 1068-1072.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
140. Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T. First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district, general hospital setting. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22(2): 159-165.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
141. Eckoldt F, Woderich R, Smith RD, Heling KS. Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia: Sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19(2): 163-169.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
142. Eckoldt F, Heling KS, Woderich R, Wolke S. Posterior urethral valves: Prenatal diagnostic signs and outcome. *Urol Int* 2004; 73(4): 296-301.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
143. Eckoldt F, Heinick C, Wolke S, Stöver B, Heling KS. Pränatalsonographische Befunde bei obstruktiven Uropathien: Positive Vorhersagefähigkeit und Bedeutung für die postnatale Therapie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207(6): 220-224.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
144. Eckoldt F, Heinick C, Heling KS, Stöver B. Therapeutische Relevanz der pränatalen Diagnose: Isolierte Hydronephrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152(4): 398-402.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
145. Economides D, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(1): 53-57.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
146. Economides DL. Early pregnancy screening for fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2): 81-83.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

147. Economides DL, Whitlow BJ, Kadir R, Lazanakis M, Verdin SM. First trimester sonographic detection of chromosomal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(1): 58-62.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
148. Economides DL, Whitlow BJ, Braithwaite JM. Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(6): 516-523.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
149. Economou G, Egginton JA, Brookfield DS. The importance of late pregnancy scans for renal tract abnormalities. *Prenat Diagn* 1994; 14(3): 177-180.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
150. Edwards MS, Ellings JM, Newman RB, Menard MK. Predictive value of antepartum ultrasound examination for anomalies in twin gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(1): 43-49.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
151. Egan JFX. The genetic sonogram in second trimester down syndrome screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 897-908.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
152. Ehrenberg HM, Fischer RL, Hediger ML, Hansen C, Stine D. Are maternal and sonographic factors associated with the detection of a fetal echogenic cardiac focus? *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001; 20(10): 1047-1052.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
153. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). Guidelines [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 6 Apr. 2006];
gelesen unter: <http://www.efsumb.org>.
154. Faber R, Stepan H, Schilde M, Froster UG, Horn LC. Genauigkeit pränataler Diagnosen bei terminierten Schwangerschaften: Eine retrospektive Analyse der Ergebnisse und Einflussfaktoren. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205(2): 54-59.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
155. Fasolato V, Poloniato A, Bianchi C, Spagnolo D, Valsecchi L, Ferrari A et al. Feto-neonatal ultrasonography to detect renal abnormalities: Evaluation of 1-year screening program. *Am J Perinatol* 1998; 15(3): 161-164.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

156. Fernandez CO, Ramaciotti C, Martin LB, Twickler DM. The four-chamber view and its sensitivity in detecting congenital heart defects. *Cardiology* 1998; 90(3): 202-206.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
157. Figueras F, Carrera JM, Comas C. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2002; 2(4): 235-239.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
158. Fisher R, Partington A, Dykes E. Cystic hygroma: Comparison between prenatal and postnatal diagnosis. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31(4): 473-476.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
159. Frey I. [Nuchal translucency thickness and indication on the type of chromosomal defects]. *Revue du Praticien - Gynecologie et Obstetrique* 2006;(104): 9
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
160. Fröhlich UB. Ist Ultraschall gefährlich? Von der Routineuntersuchung Schwangerer sollte abgesehen werden. *Das gesunde Kind* 1994; 348(55): 4-5.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
161. Fujita Y, Satoh S, Koga T, Mori A, Nakano H. Aortic pulse waveforms for evaluating cardiac performance in the human fetus. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2002; 28(10): 1245-1250.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
162. Fukada Y. [Estimation of fetal prognosis by the ultrasonographic measurement of nuchal translucency, femur and humerus length before 20 weeks of gestation]. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1997; 49(9): 719-726.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
163. Gafitanu D, Pricop F, Pavaleanu M. [Ultrasonographic assessment of fetal pathology in the first trimester of pregnancy]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004; 108(1): 147-150.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
164. Galindo A, Grañeras A, Puente JM, Concepción Carrera M, Arbuès J, De La Fuente P. [Increased nuchal translucency thickness at 10-15 weeks and normal karyotype: Fetal prognosis]. *Ginecología y obstetricia clínica* 2002; 3(4): 194-204.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
165. Galindo A, Comas C, Martinez JM, Gutierrez-Larraya F, Carrera JM, Puerto B et al. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(3): 163-170.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

166. Gamez F, Ferreira P. Fetal nasal bone as ultrasonographic marker for trisomy 21 in a low-risk population between 18 and 22 gestational weeks. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2005; 5(3): 171-177.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
167. Garne E, Haeusler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M et al. Congenital diaphragmatic hernia: Evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(4): 329-333.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
168. Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: Experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(5): 386-391.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
169. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(1): 6-11.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
170. Gascard-Battisti C, Dubois-Lebbe C, Chatelet-Cheront C, Ferrant L, Sales A, Houze de l'Aulnoit D. [Antenatal screening for congenital heart disease: A retrospective analysis of 20 years of experience]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(5): 472-476.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
171. Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H et al. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: A multicenter project in germany, austria and switzerland. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Vol 18(6)(pp 645-648), 2001 2001;(6): 645-648.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
172. Gassner I, Unsinn KM, Geley T, Sinzig M. Sonographie des Gehirns und Rückenmarks bei Früh- und Neugeborenen. *Der Radiologe* 2000; 40(1): 35-42.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
173. Geerts LTGM, Brand EJ, Theron GB. Routine obstetric ultrasound examinations in South Africa: Cost and effect on perinatal outcome. A prospective randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(6): 501-507.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

174. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1997; 17(13): 1283-1298.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
175. Germer U, Gembruch U, Geipel A, Krapp M, Diedrich K. Frühes Fehlbildungsscreening als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Karyotypisierung in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 1998; 2(39): 242-255.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
176. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 610-614.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
177. Ghi T, Cera E, Segata M, Michelacci L, Pilu G, Pelusi G. Inversion mode spatio-temporal image correlation (STIC) echocardiography in three-dimensional rendering of fetal ventricular septal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(6): 679-680.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
178. Ghi T, Pilu G, Savelli L, Segata M, Bovicelli L. Sonographic diagnosis of congenital anomalies during the first trimester. *Placenta* 2003; 24(Suppl B): S84-S87.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
179. Ghi T, Perolo A, Banzi C, Contratti G, Valeri B, Savelli L et al. Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(6): 543-551.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
180. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. Isolated fetal choroid plexus cysts: Role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 972-977.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
181. Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JF, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down Syndrome in second-trimester fetuses. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109(2 Pt 1): 371-375.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
182. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M et al. Screening for Down's syndrome: Effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ* 2001; 323(7310): 423-425.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

183. Goncalves LF, Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, Swope B, Nien JK et al. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart using a novel tomographic ultrasound imaging display. *Journal of Perinatal Medicine* 2006; 34(1): 39-55.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
184. Goncalves LF, Nien JK, Espinoza J, Kusanovic JP, Lee W, Swope B et al. What does 2-dimensional imaging add to 3- and 4-dimensional obstetric ultrasonography? *Journal of Ultrasound in Medicine* 2006; 25(6): 691-699.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
185. Gonen R, Dar H, Degani S. The karyotype of fetuses with anomalies detected by second trimester ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58(2): 153-155.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
186. Gorbe E, Verebely T, Silhavy M, Adam Z, Nemet J, Mattyus I et al. Role of prenatal ultrasonography in the diagnosis and management of urinary tract abnormalities. *Med Sci Monit* 1997; 3(4): 489-494.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
187. Gornall AS, Budd JLS, Draper ES, Konje JC, Kurinczuk JJ. Congenital cystic adenomatoid malformation: Accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn* 2003; 23(12): 997-1002.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
188. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Detection of chromosomal abnormalities, an outcome of ultrasound screening. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 136-140.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
189. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 118-124.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
190. Grandjean H, Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: A multicenter prospective study. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85(1): 103-106.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
191. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(2): 446-454.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

192. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(5): 1282-1286.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
193. Gray S, Tsapasnos V, McLean D, Nardi D, Smulian J, Vintzileos A. Ultrasound detection of fetal trisomy eighteen and trisomy twenty-one by second trimester growth curves. *J Matern Fetal Neonatal Med* 1995; 5(3): 135-139.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
194. Gregor V, Sipek A, Chudobova M. [Prenatal diagnosis of congenital defects in the Czech Republic in 1998]. *Ceska Gynekol* 2000; 65(6): 387-392.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
195. Grzesiak M, Respondek-Liberska M, Szaflik K, Wilczynski J, Oszukowski P. [Fetal posterior urethral valve (PUV) in database of Department of the Diagnosis and Prophylaxis of Congenital Malformation Institute Polish "Mother's Memorial Hospital" in 1994-2002 and echocardiographic results]. *Ginekol Pol* 2003; 74(10): 1088-1092.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
196. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 96(3): 328-332.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
197. Guibaud L, Filiatrault D, Garel L, Grignon A, Dubois J, Miron MC et al. Fetal congenital diaphragmatic hernia: Accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of the outcome after birth. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(5): 1195-1202.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
198. Gupta R, Thomas RD, Sreenivas V, Walter S, Puliyl JM. Ultrasonographic femur-tibial length ratio: a marker of Down syndrome from the late second trimester. *Am J Perinatol* 2001; 2001 Jun; 18(4): 217-224.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
199. Gyselaers WJ, Roets ER, Van Holsbeke CD, Vereecken AJ, Van Herck EJ, Straetmans DP et al. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(6): 622-627.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

200. Gyselaers WJA, Vereecken AJ, Van Herck EJH, Straetmans DPL, De Jonge ETM, Ombelet WUAM et al. Population screening for fetal trisomy 21: Easy access to screening should be balanced against a uniform ultrasound protocol. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 984-990.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
201. Haak MC, Twisk JW, van Vugt JM. How successful is fetal echocardiographic examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(1): 9-13.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
202. Haeusler MCH, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M, Gjergja-Matejic R et al. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: Results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn* 2002; 22(7): 616-623.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
203. Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998; 18(8): 808-815.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
204. Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, Schuchter K, Philipp K. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn* 2003; 23(12): 985-989.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
205. Hafner E, Sterniste W, Scholler J, Schuchter K, Philipp K. Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat Diagn* 1997; 17(1): 51-58.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
206. Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(5): 330-333.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
207. Hajdu J, Beke A, Pete B, Oroszné NJ, Papp Z. [Prenatal diagnosis of the atrioventricular septal defect and it's effect on the outcome of the pregnancies]. *Orv Hetil* 2005; 146(34): 1775-1780.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
208. Hanikeri M, Savundra J, Gillett D, Walters M, McBain W. Antenatal transabdominal ultrasound detection of cleft lip and palate in Western Australia from 1996 to 2003. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43(1): 61-66.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

209. Hansmann M, Hackelöer BJ. Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft. Frauenarzt 1994; 35: 505-506.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
210. Harder Y. The detrimental child'. Risk of liability and ultrasound diagnostics. Gynäkologe 2005; 38(1): 60-64.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
211. Harris AH. The cost effectiveness of prenatal ultrasound screening for trisomy 21. Int J Technol Assess Health Care 2004; 20(4): 464-468.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
212. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. Velamentous cord insertion into the lower third of the uterus is associated with intrapartum fetal heart rate abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(4): 425-429.
Ausschlußgrund: Keine Untersuchungen im 1. und/oder 2. Trimester
213. HAYES. First-trimester prenatal screening using nuchal translucency combined with maternal PAPP-A and free beta-hCG levels. Lansdale (PA): HAYES; 2001.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
214. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Bukovsky I, Weinraub Z. [First trimester ultrasound screening for nuchal translucency as marker of Down's syndrome]. Harefuah 1997; 132(2): 94-100.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
215. Herman A, Dreazen E, Herman AM, Batukan CEM, Holzgreve W, Tercanli S. Bedside estimation of Down syndrome risk during first-trimester ultrasound screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20(5): 468-475.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
216. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. Prenat Diagn 1997; 17(8): 753-759.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

217. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: A long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1): 18-22.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
218. Hill LM, Wibner D, Gonzales P, Chenevey P. Validity of transabdominal sonography in the detection of a two-vessel umbilical cord. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 98(5): 837-842.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
219. Hohenfellner K, Seemayer S, Stolz G, Mannhardt W, Habermehl P, Knuf M et al. Prä- und postpartale Ultraschalluntersuchungen zur Diagnostik von Urogenitalfehlbildungen. *Klin Padiatr* 2000; 212(6): 320-325.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
220. Holzgreve W. Ist ein Ultraschall-Screening-Programm in der Schwangerschaft gerechtfertigt? *Arch Gynecol Obstet* 1996; 258(Suppl 1): S118-S127.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
221. Howe DT, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J. Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ* 2000; 320(7235): 606-610.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
222. Hsu JJ, Chiang CH, Hsieh CC, Hsieh TT. The influence of image magnification in first-trimester screening for Down syndrome by fetal nuchal translucency in Asians. *Prenat Diagn* 2004; 24(12): 1007-1012.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
223. Hutchon DJR, DeVore GR. Re: Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1): 83-84.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
224. Huttly WJ, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ, Murphy K, Pandya PP. Three stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(12): 1183
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

225. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: Population based cohort study. *BMJ* 1999; 318(7176): 81-85.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
226. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(4): 239-244.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
227. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(4): 242-246.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
228. Hyett JA, Sebire NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Intrauterine lethality of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(2): 101-103.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
229. Institute for Clinical Systems Improvement. First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington (MN): ICSI; 2002.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
230. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH, Van der Hagen CB, Ormerod E. A correlative study of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with an abnormal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1): 37-45.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
231. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(4): 246-253.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
232. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2): 117-126.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

233. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Fetuses and infants with congenital urinary system anomalies: Correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(3): 177-185.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
234. Ishikawa S, Kamata S, Usui N, Sawai T, Nose K, Okada A. Ultrasonographic prediction of clinical pulmonary hypoplasia: Measurement of the chest/trunk-length ratio in fetuses. *Pediatr Surg Int* 2003; 19(3): 172-175.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
235. Jacquemard F. [Nuchal translucency and fetal cardiac anomalies]. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2002; 15(2): 73-75.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
236. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: A population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(5): 380-385.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
237. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 1999; 59(3): 97-102.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
238. Jahn A. Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft: Evidenz und Versorgungswirklichkeit. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(10): 649-654.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
239. James CA, Watson AR, Twining P, Rance CH. Antenatally detected urinary tract abnormalities: Changing incidence and management. *Eur J Pediatr* 1998; 157(6): 508-511.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
240. Jauniaux E, Brown R, Snijders RJM, Noble P, Nicolaides KH. Early prenatal diagnosis of triploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(3): 550-554.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
241. Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D et al. [Nuchal translucency: Screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28(6): 538-543.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

242. Johns N, Al-Salti W, Cox P, Kilby MD. A comparative study of prenatal ultrasound findings and post-mortem examination in a tertiary referral center. *Prenat Diagn* 2004; 24(5): 339-346.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
243. Johnson DD, Pretorius DH, Riccabona M, Budorick NE, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound of the fetal spine. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89(3): 434-438.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
244. Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJM, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(1): 14-16.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
245. Julian-Reynier C, quart-Moulin G, Philip N, Scheiner C, Potier A, Gambarelli D et al. Fetal abnormalities detected by sonography in low-risk pregnancies: Discrepancies between pre- and post-termination findings. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9(5): 310-320.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
246. Kabili G, Stricker R, Stricker R, Extermann P, Bischof P. First trimester screening for trisomy 21: Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114(1): 35-38.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
247. Kadar K. [Prognosis for the fetus with congenital heart defects in the era of modern diagnostics and therapeutics]. *Orv Hetil* 2004; 145(16): 849-853.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
248. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(1): 6-10.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
249. Kanagawa T, Fukuda H, Kinugasa Y, Son M, Shimoya K, Murata Y et al. Mid-second trimester measurement of fetal nasal bone length in the Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32(4): 403-407.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
250. Kasales CJ, Coulson CC, Meilstrup JW, Ambrose A, Botti JJ, Holley GP. Diagnosis and differentiation of congenital diaphragmatic hernia from other noncardiac thoracic fetal masses. *Am J Perinatol* 1998; 15(11): 623-628.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

251. Kawataki M, Toyoshima K. Fetal cardiac screening by three- and four-dimensional ultrasound. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2006; 6(1-2): 69-74.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
252. Kazmi SS, Nejat F, Tajik P, Roozbeh H. The prenatal ultrasonographic detection of myelomeningocele in patients referred to Children's Hospital Medical Center: A cross sectional study. *Reprod Health* 2006; 3: 6
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
253. Kevern L, Warwick D, Wellesley D, Senbaga R, Clarke NM. Prenatal ultrasound: Detection and diagnosis of limb abnormalities. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(2): 251-253.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
254. Kharrat R, Yamamoto M, Roume J, Couderc S, Vialard F, Hillion Y et al. Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2006; 26(4): 369-372.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
255. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG* 2004; 111(5): 485-490.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
256. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, Lee W, Yang SS, Weinhouse E. Prenatal screening for cardiac anomalies: The value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 84(3): 427-431.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
257. Klein SK, Cans C, Robert E, Jouk PS. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in Isere county, France. *Prenat Diagn* 1999; 19(4): 318-322.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
258. Kott B, Dubinsky TJ. Cost-effectiveness model for first-trimester versus second-trimester ultrasound screening for Down syndrome. *J Am Coll Radiol* 2004; 1(6): 415-421.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
259. Kozlowski P, Knippel AJ, Froehlich S, Stressig R. Additional performance of nasal bone in first trimester screening: Nasal bone in first trimester screening. *Ultraschall in der Medizin* 2006; 27(4): 336-339.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

260. Krampfl E. Screening auf Chromosomenanomalien im ersten Trimenon. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2005; 45(2): 86-92.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
261. Krason A, Kaczmarek P, Janiak K, Piotrowicz M, Nowicki G, Respondek-Liberska M. [Usefulness of fetal echocardiography in the prenatal diagnosis of Down syndrome based on material from the Department for Diagnosis of Congenital Malformation's of the Institute "Polish Mother's Memorial Hospital" in Lodz between 1994-1999. Part 2.]. Ginekol Pol 2002; 73(3): 183-187.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
262. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Szmigielska A, Wojnar J, Kostro I, Sekowska R et al. [Prenatal suspicion and postnatal diagnosis of urinary tract malformation in children]. Polish Journal of Radiology 2006; 71(2): 70-76.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
263. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Madzik J. [Vesicoureteral reflux in children with prenatal suspicion of urinary tract abnormalities]. Przegląd Lekarski 2006; 63(Suppl 3): 127-130.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
264. Kuhn P. Das fetale Nackenödem in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche: Ein Hinweis auf eine Trisomie? Schweiz Med Wochenschr 1995; 125(51-52): 2494-2498.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
265. Kurjak A, Kupesic S, Matijevic R, Kos M, Marton U. First trimester malformation screening. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 85(1): 93-96.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
266. Kurjak A, Kos M, Stipoljev F, Latin V, Funduk-Kurjak B, Kos M et al. Ultrasonic markers of fetal chromosomal abnormalities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 85(1): 105-108.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
267. Lai TH, Chang CH, Yu CH, Kuo PL, Chang FM. Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly by two-dimensional and three-dimensional ultrasound. Prenat Diagn 2000; 20(5): 400-403.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
268. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23(4): 346-351.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz

269. Langer B, Simeoni U, Montoya Y, Casanova R, Schlaeder G. Antenatal diagnosis of upper urinary tract dilation by ultrasonography. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11(3): 191-198.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
270. Leistikow EA, Costakos DT, Jones NE, Bester SD, Deering WM, Stevens MK. Isolated large third-trimester intracranial cyst on fetal ultrasound: Fact or fiction? *Pediatrics* 2000; 106(4): 844-849.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
271. Leivo T, Tuominen R, Saari-Kemppainen A, Ylöstalo P, Karjalainen O, Heinonen OP. Cost-effectiveness of one-stage ultrasound screening in pregnancy: A report from the Helsinki Ultrasound Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(5): 309-314.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
272. Leslie KK, Persutte WH, Droese JA, Lenke RR, Hobbins JC, Manco-Johnson M et al. Prenatal detection of congenital heart disease by basic ultrasonography at a tertiary care center: What should our expectations be? *J Matern Fetal Investig* 1996; 6(3): 132-135.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
273. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Spencer K et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(1): 14-17.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
274. Levi S, Schaaps JP, De Havay P, Coulon R, Defoort P. End-result of routine ultrasound screening for congenital anomalies: The Belgian Multicentric Study 1984-92. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(6): 366-371.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
275. Levi S, Montenegro NA. Eurofetus: An evaluation of routine ultrasound screening for the detection of fetal defects. Aims and method. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 103-117.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
276. Levi S. Mass screening for fetal malformations: The Eurofetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(6): 555-558.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
277. Levi S. Routine ultrasound screening of congenital anomalies: An overview of the European experience. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 86-98.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
278. Levine D, Mehta TS, Min KK, Hulka CA, McArdle CR. Technical factors influencing sonographic visualization of fetal echogenic intracardiac foci. *J Clin Ultrasound* 2000;

- 28(9): 479-484.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
279. Lewis DA, Reickert C, Bowerman R, Hirschl RB. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32(2): 352-356.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
280. Li SL, Ouyang SY, Chen CY, Liu JL, Guan Y, Liao YM et al. [Prenatal ultrasonographic evaluation of fetal limbs anatomy and fetal limbs malformations using a systematic continuous sequence approach]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38(5): 267-269.
Ausschlußgrund: Doppeluntersuchungen
281. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1): 192-197.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
282. Lombardi CM, Bellotti M, Fesslova V, Cappellini A. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(3): 249-257.
Ausschlußgrund: Doppeluntersuchungen
283. Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen* 1998; 5(1): 6-10.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
284. Lys F, De Wals P, Borlee-Grimee I, Billiet A, Vincotte-Mols M, Levi S. Evaluation of routine ultrasound examination for the prenatal diagnosis of malformation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989; 30(2): 101-109.
Ausschlußgrund: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994
285. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005; 192(1): 89-95.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
286. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1330-1335.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

287. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Maternal screening for foetal abnormality. Kuala Lumpur: MHTAU; 2002.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
288. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 104(6): 1222-1228.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
289. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N ENGL J MED* 2005; 353(19): 2001-2011.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
290. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL et al. First-trimester septated cystic hygroma: Prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106(2): 288-294.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
291. Malone FD, Marino T, Bianchi DW, Johnston K, D'Alton ME. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: Is karyotyping indicated? *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95(3): 437-440.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
292. Mami C, Arena F, Manganaro R, Paolata A, Palmara A, Gemelli M. [Antenatal and postnatal ultrasound diagnosis of urinary tract abnormalities: Reliability and diagnostic follow up]. *Pediatrica Oggi* 1996; 16(12): 265-268.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
293. Mammen L, Benson CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2004; 23(4): 497-500.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
294. Mangione R, Guyon F, Taine L, Zong QW, Roux D, Vergnaud A et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(6): 360-363.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
295. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Masneikova V, Leroy Y, Jacquemyn Y et al. [First trimester ultrasound screening for structural and chromosomal anomalies in multiple pregnancy]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43(5): 11-18.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv

296. Markov D, Chernev T, Dimitrova V, Mazneikova V, Leroy Y, Jacquemyn Y et al. [Ultrasound screening and diagnosis of fetal structural abnormalities between 11-14 gestational weeks]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43(3): 3-10.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
297. Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, Burrows PE, Paltiel HJ, Jennings RW et al. Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *Journal of Pediatric Surgery* 2002; 37(3): 318-326.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
298. Martinez-Zamora MA, Borrell A, Borobio V, Gonce A, Perez M, Botet F et al. False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. *Prenat Diagn* 2007; 27(1): 18-22.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
299. Martinez JM, Echevarria M, Borrell A, Puerto B, Ojuel J, Fortuny A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92(1): 68-71.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
300. Mashlach R, Meizner I, Roth S, Schoenfeld A, Ben-Rafael Z, Merlob P. Changing trends in prenatal targeted ultrasound diagnosis of fetal anomalies: Comparison of periods of two decades apart (1981-1984 vs. 1991- 1994). *Ultrasound International* 1998; 4(4): 195-199.
Ausschlußgrund: Keine Volltext-Publikation verfügbar
301. Matias A, Montenegro N. Re: umbilical cord diameter at 11-14 weeks of gestation: Relationship to nuchal translucency, ductus venous blood flow and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(2): 159-160.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
302. Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y, Weinraub Z, Herman A. [Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of pregnancy]. *Harefuah* 1999; 136(11): 851-855.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
303. Maymon R, Betser M, Dreazen E, Padoa A, Herman A. A model for disclosing the first trimester part of an integrated Down's syndrome screening test. *Clin Genet* 2004; 65(2): 113-119.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

304. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: How bad is the news? *Journal of Perinatal Medicine* 2005; 33(3): 191-198.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
305. Maymon R, Bergman M, Segal S, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Sequential first and second trimester screening tests: Correlation of the markers' levels in normal versus Down syndrome affected pregnancies. *Prenat Diagn* 2001; 21(13): 1175-1177.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
306. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet* 2004; 66(5): 426-436.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
307. Mazza V, Di Monte I, Pati M, Contu G, Ottolenghi C, Forabosco A et al. Sonographic biometrical range of external genitalia differentiation in the first trimester of pregnancy: Analysis of 2593 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24(9): 677-684.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
308. McAuliffe FM, Trines J, Nield LE, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger LK. Early fetal echocardiography: A reliable prenatal diagnosis tool. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1253-1259.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
309. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson J. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1486-1490.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
310. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson JA. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: A feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1260-1265.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
311. Merati R, Lovotti M, Norchi S, Teatini A, Tenore AC, Belloni C. Prevalence of fetal left ventricular hyperechogenic foci in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(11): 1102-1104.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz

312. Merz E, Welter C. 2D and 3D ultrasound in the evaluation of normal and abnormal fetal anatomy in the second and third trimesters in a level III center. *Ultraschall in der Medizin* 2005; 26(1): 9-16.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
313. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Macchiella D. 3D-Sonographie in der pränatalen Diagnostik. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1995; 35(Suppl 1): 118-121.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
314. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(4): 237-243.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
315. Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(5): 392-397.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
316. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 102-105.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
317. Mittal TK, Vujanic GM, Morrissey BM, Jones A. Triploidy: Antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat Diagn* 1998; 18(12): 1253-1262.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
318. Mol BW. Down's syndrome, cardiac anomalies, and nuchal translucency. *BMJ* 1999; 318(7176): 70-71.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
319. Mol BWJ, Lijmer JG, Van der Meulen J, Pajkrt E, Bilardo CM, Bossuyt PMM. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 94(5 Suppl 1): 864-869.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
320. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat Med J* 2000; 41(3): 266-269.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

321. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: Single center experience. *Croat Med J* 2005; 46(5): 786-791.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
322. Montalvo J, Gomez ML, Ortega MD, Soler P, Herraiz I, Herraiz MA. First trimester combined screening for chromosomal defects: Our results in a population with a high percent of women aged 35 or older. *Ultrasound Review of Obstetrics & Gynecology* 2005; 5(3): 178-185.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
323. Moorthy I, Joshi N, Cook JV, Warren M. Antenatal hydronephrosis: Negative predictive value of normal postnatal ultrasound. A 5-year study. *Clin Radiol* 2003; 58(12): 964-970.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
324. Moran CJ, Tay JB, Morrison JJ. Ultrasound detection and perinatal outcome of fetal trisomies 21, 18 and 13 in the absence of a routine fetal anomaly scan or biochemical screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(5): 482-485.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
325. Moselhi M, Thilaganathan B. Nuchal translucency: A marker for the antenatal diagnosis of aortic coarctation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(10): 1044-1045.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
326. Mulvey S, Baker L, Edwards A, Oldham J, Shekleton P, Wallace EM. Optimising the timing for nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn* 2002; 22(9): 775-777.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
327. Munim S, Nadeem S, Khuwaja NA. The accuracy of ultrasound in the diagnosis of congenital abnormalities. *J Pak Med Assoc* 2006; 56(1): 16-18.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
328. Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilaro CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: Modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27(2): 164-169.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
329. Neilson J, Grant A. Ultrasound in pregnancy. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ (Ed). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press; 1989. S. 419-439. Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

330. Neilson JP. Assessment of fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350(9080): 754-755.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
331. Nicolaides KH, Wegrzyn P. [Fetal nuchal translucency thickness and risk for chromosomal defects]. *Ginekol Pol* 2005; 76(4): 257-263.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
332. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(9): 782-786.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
333. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
334. Nikkilä A, Björkhem G, Källén B. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: A population based study. *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 49-52.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
335. Nikkilä A, Rydhstrom H, Källén B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: The effect of prenatal diagnosis. *Eur J Public Health* 2006; 16(6): 660-662.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
336. Nikkilä A, Rydhstroem H, Källén B, Jørgensen C. Ultrasound screening for fetal anomalies in southern Sweden: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(6): 688-693.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
337. Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: Description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12(1): 8-14.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
338. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: Second trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001; 20(6): 655-674.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
339. Nyberg DA, Egan JFX, Rodis JF, Benn PA, Bahado-Singh RO, Mendilcioglu I et al. Ultrasound markers of fetal down syndrome. *JAMA* 2001; 285(22): 2856-2858.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

340. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B et al. First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(4): 869-876.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
341. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23(6): 363-367.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
342. Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C et al. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(1): 36-39.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
343. Orvos H, Wayda K, Kozinszky Z, Katona M, Pal A, Szabó J. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in euploid fetuses: The Szeged experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2): 124-128.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
344. Otano L, Aiello H, Igarzabal L, Matayoshi T, Gadow EC. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22(10): 930-932.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
345. Ott WJ, Arias F, Sheldon G, Sunderji S, Taysi K. Comprehensive ultrasound examination in a private perinatal practice. *Am J Perinatol* 1995; 12(6): 385-391.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
346. Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(6): 1741-1747.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
347. Özkutlu S, Ayabakan C, Karagöz T, Önderoglu L, Deren O, Caglar M et al. Prenatal echocardiographic diagnosis of congenital heart disease: Comparison of past and current results. *Turk J Pediatr* 2005; 47(3): 232-238.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv

348. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JMM, Mol BWJ, Hansson K, Van Prooijen Knecht AC et al. Ultrasound screening for fetal trisomies at 10-14 weeks' gestation. *Early Hum Dev* 1996; 37(Suppl 1): S35-S36.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
349. Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Russo MG, Martinelli P. Diagnosis and outcome of congenital heart disease in fetuses from multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; 25(5): 403-406.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
350. Papp C, Ban Z, Szigeti Z, Hadjú J, Beke A, Toth-Pal E et al. [The role of ultrasound examination in second trimester screening for fetal aneuploidies]. *Orv Hetil* 2006; 147(44): 2131-2137.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
351. Papp C, Beke A, Ban Z, Szigeti Z, Toth-Pal E, Papp Z. Prenatal diagnosis of trisomy 13: Analysis of 28 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2006; 25(4): 429-435.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
352. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Ban Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: Report on 69 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2006; 25(6): 711-717.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
353. Papp Z, Toth-Pal E, Papp C, Toth Z, Szabo M, Veress L et al. Impact of prenatal mid-trimester screening on the prevalence of fetal structural anomalies: A prospective epidemiological study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(5): 320-326.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
354. Pavanello L, Pitter M. [Prenatal diagnosis of malformative uropathies: Multicentric retrospective study and a proposed feto-neonatal diagnostic protocol]. *Pediatr Med Chir* 1996; 18(4): 355-358.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
355. Perolo A, Prandstraller D, Ghi T, Gargiulo G, Leone O, Bovicelli L et al. Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 615-618.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
356. Persutte WH, Droese J, Spitz JL, Cyr D, Sansoucie DA, West FW et al. Advanced-practice sonography in obstetrics and gynecology: A pilot study investigating the efficacy of the ultrasound practitioner. *J Allied Health* 1999; 28(2): 71-79.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv

357. Petit A, Krichel D, Falcon-Eicher S, Louis P. [Result and outcome of prenatal detection of congenital cardiopathies at the Cote-d'Or over a period of 9 years]. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1998; 91(5): 631-636.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
358. Petrikovsky B, Schneider EP, Klein VR, Gross B. Clinical significance of echogenic foci in fetal lungs. *J Clin Ultrasound* 1997; 25(9): 493-495.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
359. Phelps S, Fisher R, Partington A, Dykes E. Prenatal ultrasound diagnosis of gastrointestinal malformations. *Journal of Pediatric Surgery* 1997; 32(3): 438-440.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
360. Pierce BT, Dance VD, Wagner RK, Apodaca CC, Nielsen PE, Calhoun BC. Perinatal outcome following fetal single umbilical artery diagnosis. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(1): 59-63.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
361. Pilu G, Segata M, Ghi T, Carletti A, Perolo A, Santini D et al. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(5): 522-529.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
362. Podevin G, Levard G, Marechaud M, Girault F, Barret D. [Post-natal diagnostic strategy of urinary tract malformations detected by prenatal screening]. *Arch Pediatr* 1997; 4(5): 411-415.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
363. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2002; 22(10): 917-918.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
364. Prefumo F, Presti F, Thilaganathan B, Carvalho JS. Association between increased nuchal translucency and second trimester cardiac echogenic foci. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(5): 899-904.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
365. Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester nuchal translucency, nasal bones, and trisomy 21 in selected and unselected populations. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 828-833.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

366. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Prenatal diagnosis of major malformations: Quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn* 1998; 18(6): 567-576.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
367. Ramos-Corp, Santiago JC. Single large study or meta-analysis parameters: Choosing the most appropriate tool for Down syndrome screening in the first trimester. *Prenat Diagn* 2006; 26(12): 1124-1130.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
368. Ramos-Corp, Santiago JC, Montoya F. Ultrasonographic evaluation of fetal nasal bone in a low-risk population at 11-13 + 6 gestational weeks. *Prenat Diagn* 2006; 26(2): 112-117.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
369. Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112(1): 24-30.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
370. Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(1): 110-116.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
371. Raymond FL, Simpson JM, Sharland GK, Ogilvie Mackie CM. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet* 1997; 350(9082): 930
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
372. Raynor BD. Routine ultrasound in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 882-889.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
373. Reece EA, Goldstein I. Early prenatal diagnosis of hydrocephalus. *Am J Perinatol* 1997; 14(2): 69-73.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
374. Reinsch RC. Choroid plexus cysts: Association with trisomy. Prospective review of 16,059 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(6): 1381-1383.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz

375. Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years. *BJOG* 2005; 112(10): 1349-1357.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
376. Rissanen A, Niemimaa M, Suonpaa M, Ryyanen M, Heinonen S. First trimester Down's syndrome screening shows high detection rate for trisomy 21, but poor performance in structural abnormalities: Regional outcome results. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(1): 45-50.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
377. Ritchie K, Bradbury I, Slattery J, Wright D, Iqbal K, Penney G. Economic modelling of antenatal screening and ultrasound scanning programmes for identification of fetal abnormalities. *BJOG* 2005; 112(7): 866-874.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
378. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H et al. HTA Report 5: Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
379. Rizzo N, Pittalis MC, Pili G, Perolo A, Banzi C, Visentin A et al. Distribution of abnormal karyotypes among malformed fetuses detected by ultrasound throughout gestation. *Prenat Diagn* 1996; 16(2): 159-163.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
380. Roberts D, Walkinshaw SA, McCormack MJ, Ellis J. Prenatal detection of trisomy 21: Combined experience of two British hospitals. *Prenat Diagn* 2000; 20(1): 17-22.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
381. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population. Part 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(5): 381-385.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
382. Roberts T, Henderson J, Mugford M, Bricker L, Neilson J, Garcia J. Antenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: A systematic review of studies of cost and cost effectiveness. *BJOG* 2002; 109(1): 44-56.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

383. Roberts T, Mugford M, Piercy J. Choosing options for ultrasound screening in pregnancy and comparing Cost effectiveness: A decision analysis approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(9): 960-970.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
384. Robinson JN, McElrath TF, Benson CB, Doubilet PM, Westgate MN, Holmes L et al. Prenatal ultrasonography and the diagnosis of fetal cleft lip. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001; 20(11): 1165-1170.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
385. Robinson JN, Simpson LL, Abuhamad AZ. Screening for fetal heart disease with ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 890-896.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
386. Robyr R, Benachi A, Ikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(5): 478-482.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
387. Romano PS, Waitzman NJ. Can decision analysis help us decide whether ultrasound screening for fetal anomalies is worth it? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 154-172.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
388. Rosendahl H, Kivenen S. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. *Obstetrics and Gynecology* 1989; 73(6): 947-951.
Ausschlußgrund: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994
389. Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Copel JA. Fetal transcerebellar diameter in Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 89(4): 534-537.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
390. Rozenberg P. [Down syndrome screening by ultrasound]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(7-8): 526-532.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
391. Ruseva R, Shishkova R, Zhekova N. [Defects of the anterior abdominal wall: Their prenatal management]. *Akush Ginekol (Sofia)* 1995; 34(2): 23-26.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

392. Rychik J, Tian ZY, Fogel MA, Joshi V, Rose NC, Jacobs ML. The single ventricle heart in the fetus: Accuracy of prenatal diagnosis and outcome. *J Perinatol* 1997; 17(3): 183-188.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
393. Saltvedt S, Bui TH. [Nuchal translucency measurement in early diagnosis of Down syndrome]. *Läkartidningen* 2001; 98(50): 5762-5765.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
394. Salvador J, Borrell A, Lladonosa A. Increasing detection rates of birth defects by prenatal ultrasound leading to apparent increasing prevalence: Lessons learned from the population-based registry of birth defects of Barcelona. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 991-996.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
395. Sanghvi KP, Merchant RH, Gondhalekar A, Lulla CP, Mehta AA, Mehta KP. Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. *J Trop Pediatr* 1998; 44(4): 235-240.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
396. Sankar VH, Phadke SR. Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings. *J Perinatol* 2006; 26(4): 224-229.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
397. Sau A, Langford K, Auld B, Maxwell D. Screening for trisomy 21: the significance of a positive second trimester serum screen in women screen negative after a nuchal translucency scan. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21(2): 145-148.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
398. Scharf A, Staboulidou I, Wüstemann M, Günter HH. Pränatale Diagnostik im 1. Trimenon. Aktueller Stand (unter Berücksichtigung sonographischer und Laborparameter). *Gynäkologische Praxis* 2005; 29(4): 613-622.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
399. Schillinger H. Sonographische Basisuntersuchungen in der Schwangerschaft. *Gynäkologische Praxis* 1988; 12: 287-299.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
400. Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 10-16.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

401. Schwarzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(10): 1029-1034.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
402. Scorza WE, Vintzileos A. First and second trimester sonography: An American perspective. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41(3): 288-292.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
403. Sebire NJ, Snijders RJM, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn* 1998; 18(6): 581-584.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
404. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90(6): 943-946.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
405. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(10): 999-1003.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
406. Seeds JW. The routine or screening obstetrical ultrasound examination. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39(4): 814-830.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
407. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 138-141.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
408. Shaikh D, Mercer NS, Sohan K, Kyle P, Soothill P. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Br J Plast Surg* 2001; 54(4): 288-289.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
409. Sharland G. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351(9116): 1662
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

410. Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally: Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(3): 220-225.
Ausschlußgrund: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994
411. Sherer DM, Manning FA. First-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidy. *Am J Perinatol* 1999; 16(3): 103-120.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
412. Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJM, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 387-390.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
413. Shi C, Song L, Li Y, Dai S. Value of four-chamber view of the fetal echocardiography for the prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(7): 385-387.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
414. Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. Is 3-dimensional volume sonography an effective alternative method to the standard 2-dimensional technique of measuring the nuchal translucency? *J Clin Ultrasound* 2006; 34(3): 118-122.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
415. Shirley IM, Bottomley F, Robinson VP. Routine radiographer screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population. *Br J Radiol* 1992; 65(775): 564-569.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
416. Shub A, Ward C, Lee-Tannock A, Justo R, Cincotta R. Fetal echocardiography: Are we getting it right? *Prenat Diagn* 2004; 24(12): 972-976.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
417. Sieroszewski P, Suzin J, Bas-Budecka E. [Combination of screening tests for fetal abnormalities in the first and second pregnancy trimesters]. *Ginekol Pol* 2004; 75(3): 197-202.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
418. Sieroszewski P, Bas-Budecka E. [Nuchal translucency measurement--non invasive ultrasound screening for fetal abnormalities. Part 2]. *Ginekol Pol* 2004; 75(3): 192-196.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

419. Sieroszewski P, Perenc M, Bas-Budecka E, Suzin J. Ultrasound diagnostic schema for the determination of increased risk for chromosomal fetal aneuploidies in the first half of pregnancy. *J Appl Genet* 2006; 47(2): 177-185.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
420. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome: Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002; 22(3): 189-192.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
421. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, Malinge MC, Girodon E, Denamur E et al. Hyperechogenic fetal bowel: A large French collaborative study of 682 cases. *Am J Med Genet A* 2003; 121(3): 209-213.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
422. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: Heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1): 30-36.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
423. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: A prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(4): 225-228.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
424. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109(2 Pt 1): 376-383.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
425. Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(1): 51-59.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
426. Sinclair BG, Sandor GG, Farquharson DF. Effectiveness of primary level antenatal screening for severe congenital heart disease: A population-based assessment. *J Perinatol* 1996; 16(5): 336-340.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
427. Skeels M, Taylor D, Park J, Parrish M, Choy M. Test characteristics of a level I or II fetal ultrasound in detecting structural heart disease. *Pediatric Cardiology* 2002; 23(6): 594-597.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

428. Skotko B. Comparing three screening strategies for combining first-and second-trimester Down syndrome markers. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(5): 1170
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
429. Skotko B. Words matter: The importance of nondirective language in first-trimester assessments for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(2): 625-626.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
430. Slezak I, Rusnak I, Feitscher P, Cunderlik A. [Screening of trisomy in first trimester of pregnancy: Significance of ultrasound measurement of nuchal translucency (NT)]. *Lek Obz* 2000; 49(5): 163-164.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
431. Smalley C. How accurate is a second-trimester prenatal ultrasound in the diagnosis of Down syndrome? *Journal of Family Practice* Vol 50(6)(pp 490), 2001 2001;(6): 490
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
432. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285(8): 1044-1055.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
433. Smith-Bindman R, Hosmer WD, Caponigro M, Cunningham G. The variability in the interpretation of prenatal diagnostic ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(4): 326-332.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
434. Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: A marker for fetal anomalies. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85(2): 187-191.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
435. Snijders R. First-trimester ultrasound. *Clin Perinatol* 2001; 28(2): 333-352.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
436. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352(9125): 343-346.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

437. Snijders RJM, Sebire NJ, Nayar R, Souka A, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 13 fetuses at 10-14 weeks of gestation. *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 205-207.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
438. Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyle P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(4): 196-199.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
439. Sonek J, Cicero S, Nicolaides K. First-trimester screening for trisomy 21 using nuchal translucency and nasal bone evaluations in a selected and an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): e19
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
440. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 271-274.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
441. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(5 Pt 1): 1009-1016.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
442. Souka AP. [The 11-14 week scan]. *Archives of Hellenic Medicine* 2000; 17(5): 463-476.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
443. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(6): 391-400.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
444. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 429-442.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
445. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1): 9-17.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

446. Souter VL, Nyberg DA. Sonographic screening for fetal aneuploidy: First trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2001; 20(7): 775-790.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
447. Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999; 23(5): 369-381.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
448. Stiller R, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Qualität der pränatalen sonographischen Diagnostik: Vergleich sonographisch erfasster Fehlbildungen mit dem tatsächlichen fetalen Outcome in der Schweiz. *Ultraschall in der Medizin* 2001; 22(5): 225-230.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
449. Stoll C, Tenconi R, Clementi M, Haeusler M, Barisic I, Matejic R et al. Detection of congenital anomalies by fetal ultrasonographic examination across Europe. *Community Genet* 2001; 4(4): 225-232.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
450. Stoll C, Dott B, Alembik Y, De Geeter B. Evaluation and evolution during time of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by routine fetal ultrasonographic examination. *Ann Genet* 2002; 45(1): 21-27.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
451. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction defects by a registry of congenital anomalies. *Prenat Diagn* 1994; 14(9): 781-786.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
452. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital gastro-intestinal atresias. *Eur J Epidemiol* 1996; 12(6): 611-616.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
453. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Meyer MJ, Pennerath A, Peter MO et al. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1998; 18(8): 801-807.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
454. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip/palate by foetal ultrasonographic examination. *Ann Genet* 2000; 43(1): 11-14.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
455. Stoll C, Garne E, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe. *Prenat Diagn* 2001; 21(4): 243-252.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

456. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Evaluation of routine prenatal diagnosis by a registry of congenital anomalies. *Prenat Diagn* 1995; 15(9): 791-800.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
457. Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, Froster U, Bianca S, Clementi M. Evaluation of the prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *Prenat Diagn* 2000; 20(10): 811-818.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
458. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Impact of routine fetal ultrasonographic screening on the prevalence of Down syndrome in non aged mothers. *Ann Genet* 1998; 41(1): 27-30.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
459. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Prenatal detection of internal urinary system's anomalies: A registry-based study. *Eur J Epidemiol* 1995; 11(3): 283-290.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
460. Stoll C, Clementi M. Prenatal diagnosis of dysmorphic syndromes by routine fetal ultrasound examination across Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(6): 543-551.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
461. Stolz G, Schumacher R, Wiesel A, Schlaefer K, Queisser-Luft A. Prä- und postnatales Nierenscreening im Vergleich: Eine Analyse von 34.450 Neugeborenen des Geburtenregisters Mainzer Modell. *Der Radiologe* 2002; 42(8): 630-636.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
462. Strauss A, Toth B, Schwab B, Fuchshuber S, Schulze A, Netz H et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and neonatal outcome: A six years experience. *Eur J Med Res* 2001; 6(2): 66-70.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
463. Strobel E. Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft noch sinnvoll? Zweifel in neueren Studien. *Fortschr Med* 1994; 112(1-2): 13-16.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
464. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, Greene N, Gregory KD, Walla CA et al. Fetal echogenic bowel: Parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(6): 519-523.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
465. Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 1996 Sep 28; 348(9031): 854-857.
Ausschlußgrund: Doppeluntersuchungen

466. Suchet IB. Ultrasonography of the fetal neck in the first and second trimesters: Part 2. Anomalies of the posterior nuchal region. *Can Assoc Radiol J* 1995; 46(5): 344-352.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
467. Szabo J, Gellen J, Szemere G. First-trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(3): 161-163.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
468. Szigeti Z, Csapo Z, Joo JG, Pete B, Papp Z, Papp C. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetuses with trisomy 13. *Prenat Diagn* 2006; 26(13): 1262-1266.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
469. Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: Factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(12): 1092-1098.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
470. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy
23. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 273-278.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
471. Tam JC, Hodson EM, Choong KK, Cass DT, Cohen RC, Gruenewald SM et al. Postnatal diagnosis and outcome of urinary tract abnormalities detected by antenatal ultrasound. *Med J Aust* 1994; 160(10): 633-637.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
472. Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(6): 372-380.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
473. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses: Detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(3): 252-265.
Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation
474. Teoh M, Meagher SE, Choong S, Shekleton P, Wallace EM. The effect of image size on screen-positive rates for nuchal translucency screening. *BJOG* 2006; 113(4): 479-481.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

475. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Routine ultrasound examination during pregnancy. Stockholm: SBU; 1998.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
476. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998; 18(2): 133-137.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
477. Thompson MO, Thilaganathan B. Effect of routine screening for Down's syndrome on the significance of isolated fetal hydronephrosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(8): 860-864.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
478. Todros T, Faggiano F, Chiappa E, Gaglioti P, Mitola B, Sciarrone A et al. Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. *Prenat Diagn* 1997; 17(10): 901-906.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
479. Treadwell MC. The role of informed consent in aneuploidy screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 241
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
480. Tseng JJ, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ESC. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: Experience during 1995-2004. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45(1): 39-41.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
481. Ueda M, Inamura N, Sakaguchi R, Kawai S, Kaneko M, Shimizu K et al. [Usefulness and perspective of fetal heart screening by ultrasonography]. *Journal of Medical Ultrasonics* 2003; 30(6): J719-J724.
Ausschlußgrund: Untersuchungen ausschließlich im dritten Trimenon
482. Utsch B, DiFeo A, Kujat A, Karle S, Schuster V, Lenk H et al. Bladder exstrophy and Epstein type congenital macrothrombocytopenia: Evidence for a common cause? *Am J Med Genet A* 2006; 140(20): 2251-2253.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
483. Valentin L. [Screening for fetal chromosome aberrations: Ultrasonic measurement of nuchal translucency thickness is most efficient]. *Läkartidningen* 1997; 94(34): 2810-2812.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

484. Valinen Y, Rapakko K, Kokkonen H, Laitinen P, Tekay A, Ahola T et al. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 278-5.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
485. Vanara F, Bergeretti F, Gaglioti P, Todros T. Economic evaluation of ultrasound screening options for structural fetal malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(6): 633-639.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
486. VanDorsten JP, Hulsey TC, Newman RB, Menard MK. Fetal anomaly detection by second-trimester ultrasonography in a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(4): 742-749.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
487. Vautier-Rit S, Subtil D, Vaast P, Dufour P, Valat AS, Bourgeot P et al. [Echographic signs of trisomy 21 in the second trimester of pregnancy: Actual value after analysis of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29(5): 445-453.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
488. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Ceruti P, Mariani E, Pezzullo JC et al. Best second trimester sonographic markers for the detection of trisomy 21. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1999; 18(7): 469-473.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
489. Vial Y, Tran C, Addor MC, Hohlfeld P. Screening for foetal malformations: Performance of routine ultrasonography in the population of the Swiss Canton of Vaud. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(33-34): 490-494.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
490. Vimercati A, Greco P, Di Fazio F, Loizzi V, Balducci G, Caruso G et al. [Prevalence and distribution of congenital cardiopathy at birth and in pregnancy termination: Impact of prenatal diagnosis in 4 years of experience]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71(Suppl 1): 487-492.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
491. Vimercati A, Greco P, Balducci G, Caruso G, Giuseppe I, Vera L et al. Experience with first level ultrasound and echocardiography for a selected and an unselected population. *Journal of Perinatal Medicine* 2002; 30(3): 231-234.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv

492. Vintzileos AM, Ananth CV, Fisher AJ, Smulian JC, Day-Salvatore D, Beazoglou T. An economic evaluation of first-trimester genetic sonography for prenatal detection of Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91(4): 535-539.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
493. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Beazoglou T, Knuppel RA. Cost-benefit analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach. *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95(4): 577-583.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
494. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Beazoglou T, Knuppel RA. Routine second-trimester ultrasonography in the United States: A cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(3): 655-660.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
495. Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Yeo L, Scorza WE, Knuppel RA. Second-trimester genetic sonography in patients with advanced maternal age and normal triple screen. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99(6): 993-995.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
496. Viossat P, Cans C, Marchal-Andre D, Althuser M, Tomasella T, Pons JC et al. [Role of "subtle" ultrasonographic signs during antenatal screening for trisomy 21 during the second trimester of pregnancy: Meta-analysis and CPDPN protocol of the Grenoble University Hospital]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(3 Pt 1): 215-231.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
497. Von Harder Y. "Kind als Schaden": Haftungsrechtliche Aspekte pränataler Ultraschalldiagnostik. *Der Gynäkologe* 2005; 38(1): 60-64.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
498. Vos JM, Offringa M, Bilardo CM, Lijmer JG, Barth PG. [Sensitive and specific screening for detection of spina bifida by echography in the second trimester: Systematic review and meta-analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(36): 1736-1741.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
499. Waitzman NJ, Romano PS. Reduced costs of congenital anomalies from fetal ultrasound: Are they sufficient to justify routine screening in the United States? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 141-153.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

500. Wald N, Kennard A. Routine ultrasound scanning for congenital abnormalities. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 847: 173-180.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
501. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndromes: The results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10(2): 56-104.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
502. Wald NJ, Hackshaw AK, Watt H. Nuchal translucency and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2000; 20(4): 353-354.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
503. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 225-235.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
504. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, George LM. Validation plots in antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 2006; 13(4): 166-171.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
505. Wallace EM. Down syndrome screening in Australia: More luck than choice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(5): 370-371.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
506. Walmsley R, Hishitani T, Sandor GG, Lim K, Duncan W, Tessier F et al. Diagnosis and outcome of dextrocardia diagnosed in the fetus. *Am J Cardiol* 2004; 94(1): 141-143.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
507. Wapner RJ. First trimester screening: The BUN study. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 236-239.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
508. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex? *Journal of Ultrasound in Medicine* 2005; 24(8): 1059-1063.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
509. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J, Michaud J, Byers S et al. Sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci in a population at low risk of aneuploidy. *J Clin Ultrasound* 2003; 31(1): 31-38.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz

510. Wayne C, Cook K, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. *Br J Radiol* 2002; 75(895): 584-589.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
511. Weingertner AS, Kohler M, Firtion C, Vayssière C, Favre R. Interest of foetal nasal bone measurement at first trimester trisomy 21 screening. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21(5): 433-438.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
512. Weisz B, Pajkrt E, Jauniaux E. Early detection of fetal structural abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(4): 541-553.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
513. Welch KK, Malone FD. Nuchal translucency-based screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 909-922.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
514. Wellesley D, De Vigan C, Baena N, Cariati E, Stoll C, Boyd PA et al. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of trisomy 21: Experience from 19 European registers. *Ann Genet* 2004; 47(4): 373-380.
Ausschlußgrund: Keine Angaben  ber Geräte
515. Wenstrom KD. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: Association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Commentary. Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(9): 570-571.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
516. Wenstrom KD. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome: *Commentary. Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(4): 226-228.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3
517. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almström H, Grunewald C, Valentin L. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(6): 632-639.
Ausschlußgrund: Keine Angaben  ber Geräte

518. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Kublickas M, Almström H, Grunewald C et al. Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG* 2006; 113(6): 675-682.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
519. Whitlow BJ, Economides DL. First trimester detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1998; 10(4): 245-253.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
520. Whitlow BJ, Braithwaite JM, Economides DL. Screening for fetal anomalies in the first trimester. *Imaging* 1997; 9(3): 123-135.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
521. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(9): 929-936.
Ausschlußgrund: Kombinationen mit biochemischen Markern
522. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, Haeusler M et al. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: An analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005; 48(2): 131-144.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
523. Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB et al. Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: Usefulness as a US marker. *Radiology* 2000; 216(2): 450-456.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
524. Winter TC, Reichman JA, Luna JA, Cheng EY, Doll AM, Komarniski CA et al. Frontal lobe shortening in second-trimester fetuses with trisomy 21: Usefulness as a US marker. *Radiology* 1998; 207(1): 215-222.
Ausschlußgrund: Softmarker mit Ausnahme der Nackentransparenz
525. Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 641-644.
Ausschlußgrund: Keine randomisierte kontrollierte Studie oder diagnostische Studie der Phase 3

526. Yagel S, Anteby EY, Rosen L, Yaffe E, Rabinowitz R, Tadmor O. Assessment of first-trimester nuchal translucency by daily reference intervals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(4): 262-265.

Ausschlußgrund: Risikokollektiv

527. Yang WZ, Xia LM, Chen XL, Yang MJ, Yang XH, Feng DY et al. [Fetal central nervous system anomalies: Fast MRI vs ultrasonography]. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi* 2006; 40(11): 1139-1141.

Ausschlußgrund: Keine Volltext-Publikation verfügbar

528. Yates JM, Lumley J, Bell RJ, Bettio J. Method for cohort and nested case-control studies: The prevalence, timing and effectiveness of obstetric ultrasound, Victoria 1991-1992. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9(2): 225-240.

Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

529. Yeo L, Guzman ER, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos AM. Value of a complete sonographic survey in detecting fetal abnormalities: Correlation with perinatal autopsy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2002; 21(5): 501-510.

Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

530. Zhang WH, Levi S, Alexander S, Viart P, Grandjean H, Reinold E et al. Sensitivity of ultrasound screening for congenital anomalies in unselected pregnancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; 50(6): 571-580.

Ausschlußgrund: Mehrfachpublikation

531. Zhao BW, Tang FG, Shou JD, Xu HS, Lu JH, Fan MY et al. Comparison study of harmonic imaging (HI) and fundamental imaging (FI) in fetal echocardiography. *J Zhejiang Univ Sci* 2003; 4(3): 374-377.

Ausschlußgrund: Risikokollektiv

532. Zimmer EZ, Avraham Z, Sujoy P, Goldstein I, Bronshtein M. The influence of prenatal ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth. *Prenat Diagn* 1997; 17(7): 623-628.

Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

533. Zimmer EZ, Drugan A, Ofir C, Blazer S, Bronshtein M. Ultrasound imaging of fetal neck anomalies: Implications for the risk of aneuploidy and structural anomalies. *Prenat Diagn* 1997; 17(11): 1055-1058.

Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden

534. Zimmer U. Korrelieren Ultraschallbefunde der frühen Schwangerschaft mit der Nackentransparenz in der 11. - 14. Woche? Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 66(12): 1120
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
535. Zohav E, Segal O, Rabinson J, Meltcer S, Anteby EY, Orvieto R. Quality of nuchal translucency measurements in multifetal pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med 2006; 19(10): 663-666.
Ausschlußgrund: Kein Nicht-vorselektiertes Screening-Kollektiv
536. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. Prenat Diagn 2003; 23(6): 496-500.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
537. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetuses at a single centre. Fetal Diagn Ther 2000; 15(3): 170-173.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
538. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Changes in nuchal translucency thickness in normal and abnormal karyotype fetuses. BJOG 2003; 110(6): 584-588.
Ausschlußgrund: Risikokollektiv
539. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18(6): 649-651.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte
540. Zoppi MA, Ibba RM, Monni G. First-trimester screening for aneuploidy by nuchal translucency. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(6): 1590-1591.
Ausschlußgrund: Keine Daten zur Erstellung der Vier-Felder-Tafel vorhanden
541. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Nuchal translucency measurement at different crown-rump lengths along the 10- to 14-week period for Down syndrome screening. Prenat Diagn 2005; 25(5): 411-416.
Ausschlußgrund: Keine Angaben über Geräte

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA-Berichte

1. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante. First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. Montreal: AETMIS; 2003.
2. Bricker L, Garcia J, Henderson J, Mugford M, Neilson J, Roberts T et al. Ultrasound screening in pregnancy: A systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. Southampton: NCCHTA; 2000. (Vol. 4 /16).
3. Bucher HC, Schmidt JG. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures. BMJ 1993; 307(6895): 13-17.
4. Centre for Technology Assessment at the Swiss Science and Technology Council (TA-SWISS). Ultrasound diagnostic during pregnancy. Bern: TA-SWISS; 2000.
5. Finnish Office for Health Care Technology Assessment. FinOHTA Report No. 27: Maternal ultrasound and serum screening in the detection of structural and chromosomal abnormalities. Helsinki: 2005.
6. Health Council of the Netherlands. HTA Report 2004/06: Prenatal Screening (2); Down's syndrome, neural tube defects. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2004.
7. Institute for Clinical Systems Improvement. Technology Assessment Report Nr. 61: First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington: ICSI; 2002.
8. Institute for Clinical Systems Improvement. Technology Assessment Update: Prenatal Ultrasound as a Screening Test. Bloomington: ICSI; 2002.
9. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(5): 1330-1335.
10. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Maternal screening for foetal abnormality. Kuala Lumpur: MHTAU; 2002.
11. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Ultrasound in primary and antenatal care. Kuala Lumpur: MHTAU; 2004.
12. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

13. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
14. Randall P, Brealey S, Hahn S, Khan KS, Parsons JM. Accuracy of fetal echocardiography in the routine detection of congenital heart disease among unselected and low risk populations: a systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112(1): 24-30.
15. Rasiyah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(1): 110-116.
16. Ritchie K, Boynton J, Bradbury I, Foster L, Iqbal K, Kohli H et al. HTA Report 5: Routine ultrasound scanning before 24 weeks of pregnancy. Glasgow: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
17. Rosery H, Maxio-Bergemann S, Rosery B, Bergemann R. HTA Bericht Bd. 10: Ultraschall in der Schwangerschaft - Beurteilung der routinemäßigen Schwangerschafts-ultraschalluntersuchungen unter Maßgabe der Mutterschaftsrichtlinie. Köln: DIMDI; 2004.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Working Party. Ultrasound Screening for Fetal Abnormalities. London: RCOG; 1995.
19. Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285(8): 1044-1055.
20. Vos JM, Offringa M, Bilardo CM, Lijmer JG, Barth PG. [Sensitive and specific screening for detection of spina bifida by echography in the second trimester: Systematic review and meta-analysis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(36): 1736-1741.

Anhang D – Tabellen mit Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen tabellarisch dargestellt. In der ersten Zeile ist zunächst die Hauptanalyse mit allen in dieser Gruppe eingeschlossenen Studien dargestellt. In den weiteren Zeilen finden sich die Auswertungen der einzelnen Subgruppen.

Die Subgruppe aller prospektiven Studien ist in Tabelle 43 in der Zeile 2 (Subgruppe a) dargestellt. Aus dieser Zeile lässt sich ablesen, dass insgesamt 8 prospektive Studien in diese Analyse eingingen. In der Subgruppe c 4. Zeile) finden sich alle Studien mit der höchsten Qualifikation der Untersucher. Da in dieser Analyse keine Studie mit der niedrigsten Qualifikation der Untersucher vorlag, ist diese Subgruppe nicht angeführt.

Die Subgruppe in Zeile e beschreibt die Ergebnisse der drei Studien, die Geräte einsetzten, die den aktuellen Anforderungen der DEGUM genügen. Die Subgruppen g und h zeigen die Ergebnisse der Subgruppen nach Graustufen der Geräte.

Subgruppe l beinhaltet die Ergebnisse aller 10 Studien dieser Analyse. In allen 10 Studien wurde eine Nackentransparenzmessung (NT) durchgeführt. Zeilen i - k beschreiben die Ergebnisse der Subgruppen nach Studienqualität (1 = höchste Qualität; 3 = niedrigste Qualität). Zeile p liefert schließlich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, wenn die Studie von Saltvedt (1995) aus der Analyse herausgenommen wird.

Bei all diesen Analysen ist zu beachten, dass aufgrund der hohen Heterogenitäten die gepoolten Sensitivitäten und Spezifitäten nur mit äußerster Vorsicht zu interpretieren sind. Diese Angaben dienen lediglich der Feststellung von Tendenzen.

Tabelle 43: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien- qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	10	0,285	0,970
a	prospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	8	0,269	0,971
b	retrospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,895	0,927
c	alle	1	alle	alle	alle	1 ^b	alle	5	0,505	0,957
d	alle	1	alle	alle	alle	2 ^b	alle	5	0,198	0,975
e	alle	1	alle	alle	alle	alle	1 ^c	4	0,604	0,966
f	alle	1	alle	alle	alle	alle	0 ^c	6	0,235	0,971
g	alle	1	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	8	0,283	0,973
h	alle	1	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	2	0,344	0,922
i	alle	1	alle	alle	1 ^a	alle	alle	4	0,212	0,966
j	alle	1	alle	alle	2 ^a	alle	alle	6	0,471	0,985
k	alle	1	alle	alle	3 ^a	alle	alle	0	–	–
l	alle	1	NT	alle	alle	alle	alle	10	0,285	0,970
m	alle	1	NT ≥ 2 mm	alle	alle	alle	alle	2	0,484	0,958
n	alle	1	NT ≥ 3 mm	alle	alle	alle	alle	3	0,342	0,975
o	alle	1	NT ≥ 95. Perz.	alle	alle	alle	alle	5	0,196	0,974
p ^e	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	9	0,469	0,966
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9, 2: 4 ≤ QUADAS ≤ 8, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 = niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen) e: Sensitivitätsanalyse ohne Saltvedt (2005)										

Tabelle 44: Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	2	alle	alle	alle	alle	alle	10	0,604	0,999
a	prospektiv	2	alle	alle	alle	alle	alle	6	0,528	0,999
b	retrospektiv	2	alle	alle	alle	alle	alle	4	0,739	0,999
c	alle	2	alle	alle	alle	1 ^b	alle	2	0,777	0,999
d	alle	2	alle	alle	alle	2 ^b	alle	6	0,657	0,999
e	alle	2	alle	alle	alle	3 ^b	alle	2	0,374	0,999
f	alle	2	alle	alle	alle	alle	1 ^c	0	–	–
g	alle	2	alle	alle	alle	alle	0 ^c	10	0,604	0,999
h	alle	2	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	4	0,740	0,999
i	alle	2	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	6	0,535	0,999
j	alle	2	alle	alle	1 ^a	alle	alle	4	0,407	0,999
k	alle	2	alle	alle	2 ^a	alle	alle	6	0,715	0,999
l	alle	2	alle	alle	3 ^a	alle	alle	0	–	–
m	alle	2	NT	alle	alle	alle	alle	0	–	–
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9, 2: 4 ≤ QUADAS ≤ 8, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 0 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 45: Sensitivitätsanalysen; andere Trimester; alle fetalen Anomalien

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	6	0,531	0,998
a	alle	1-2		alle	alle	alle	alle	3	0,441	0,999
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq \text{QUADAS} \leq 8$, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 0 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen) e: in diesen Fällen ist aus Mangel an Vergleichsgruppen keine Analyse durchgeführt worden f: Sensitivitätsanalyse ohne Saltvedt (2005)										

Tabelle 46: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien- qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	23	0,768	0,967
a	prospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	11	0,773	0,978
b	retrospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	12	0,759	0,952
c	alle	1	alle	alle	alle	1 ^b	alle	7	0,778	0,955
d	alle	1	alle	alle	alle	2 ^b	alle	16	0,765	0,968
e	alle	1	alle	alle	alle	alle	1 ^c	10	0,818	0,952
f	alle	1	alle	alle	alle	alle	0 ^c	13	0,748	0,971
g	alle	1	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	15	0,797	0,965
h	alle	1	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	8	0,741	0,968
i	alle	1	alle	alle	1 ^a	alle	alle	7	0,760	0,958
j	alle	1	alle	alle	2 ^a	alle	alle	14	0,773	0,976
k	alle	1	alle	alle	3 ^a	alle	alle	2	0,750	0,938
l	alle	1	NT	alle	alle	alle	alle	23	0,768	0,967
m	alle	1	NT ≥ 2 mm	alle	alle	alle	alle	10	0,781	0,973
n	alle	1	NT ≥ 3 mm	alle	alle	alle	alle	5	0,632	0,979
o	alle	1	NT ≥ 95 . Perz.	alle	alle	alle	alle	4	0,879	0,959
p	alle	1	1:250 – 1:300	alle	alle	alle	alle	4	0,823	0,931
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq$ QUADAS ≤ 8 , 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen) e: in diesen Fällen ist aus Mangel an Vergleichsgruppen keine Analyse durchgeführt worden										

Tabelle 47: Sensitivitätsanalysen; 1.- 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	4	0,759	0,971
a	prospektiv	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	3	0,757	0,972
b	retrospektiv	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	–
c	alle	1-2	alle	alle	alle	1 ^b	alle	1	–	–
d	alle	1-2	alle	alle	alle	2 ^b	alle	3	0,757	0,972
e	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	1 ^c	0	–	–
f	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	0 ^c	4	0,759	0,971
g	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	2	0,815	0,997
h	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	2	0,721	0,953
i	alle	1-2	alle	alle	1 ^a	alle	alle	2	0,770	0,966
j	alle	1-2	alle	alle	2 ^a	alle	alle	2	0,703	0,985
k	alle	1-2	alle	alle	3 ^a	alle	alle	0	–	–
l	alle	1-2	NT	alle	alle	alle	alle	2	0,770	0,966
m	alle	1-2	keine NT	alle	alle	alle	alle	2	0,703	0,985
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq$ QUADAS ≤ 8 , 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen) e: in diesen Fällen ist aus Mangel an Vergleichsgruppen keine Analyse durchgeführt worden										

Tabelle 48: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 21

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	20	0,686	0,974
a	prospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	11	0,674	0,983
b	retrospektiv	1	alle	alle	alle	alle	alle	9	0,717	0,943
	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	16	0,752	0,963
	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,707	0,987
	alle	2	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,125	0,999
c	alle	1	alle	alle	alle	1 ^b	alle	5	0,794	0,946
d	alle	1	alle	alle	alle	2 ^b	alle	11	0,742	0,965
e	alle	1	alle	alle	alle	alle	1 ^c	5	0,831	0,949
f	alle	1	alle	alle	alle	alle	0 ^c	11	0,735	0,966
g	alle	1	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	9	0,764	0,958
h	alle	1	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	7	0,741	0,968
i	alle	1	alle	alle	1 ^a	alle	alle	7	0,750	0,953
j	alle	1	alle	alle	2 ^a	alle	alle	8	0,763	0,976
k	alle	1	alle	alle	3 ^a	alle	alle	1	–	–
l	alle	1	NT	alle	alle	alle	alle	16	0,752	0,963
m	alle	1	NT $\geq$ 2 mm	alle	alle	alle	alle	9	0,791	0,972
n	alle	1	NT $\geq$ 3 mm	alle	alle	alle	alle	3	0,644	0,954
o	alle	1	NT $\geq$ 95. Perz.	alle	alle	alle	alle	2	0,700	0,966
p	alle	1	1:250 – 1:300	alle	alle	alle	alle	2	0,778	0,920
a: Studienqualität (1: QUADAS $\geq$ 9 , 2: $4 \leq$ QUADAS $\leq$ 8, 3: QUADAS $\leq$ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 49: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 18

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	15	0,809	0,972
a	prospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	7	0,795	0,979
b	retrospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	8	0,852	0,955
c	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	12	0,777	0,968
d	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	2	1,000	0,987
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq \text{QUADAS} \leq 8$, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 50: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 13

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	7	0,800	0,978
a	prospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	5	0,857	0,984
b	retrospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,500	0,945
c	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	6	0,750	0,976
d	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	–
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq \text{QUADAS} \leq 8$, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 51: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	3	0,682	1,000
a	prospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	
b	retrospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,667	1,000
c	alle	2	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,594	1,000
d	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	–
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9 , 2: $4 \leq \text{QUADAS} \leq 8$, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 52: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	8	0,374	0,999
a	prospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	4	0,307	0,998
b	retrospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	4	0,433	0,999
c	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	3	0,435	0,981
d	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,434	1,000
e	alle	2	alle	alle	alle	alle	alle	3	0,285	1,000
f	alle	alle	alle	alle	alle	1 ^b	alle	4	0,634	0,999
g	alle	alle	alle	alle	alle	2 ^b	alle	4	0,338	0,998
h	alle	alle	alle	alle	alle	alle	1 ^c	0	–	–
i	alle	alle	alle	alle	alle	alle	0 ^c	8	0,374	0,999
j	alle	alle	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	3	0,480	0,997
k	alle	alle	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	5	0,364	0,999
l	alle	alle	alle	alle	1 ^a	alle	alle	2	0,625	0,997
m	alle	alle	alle	alle	2 ^a	alle	alle	6	0,343	0,999
n	alle	alle	alle	alle	3 ^a	alle	alle	0	–	–
a: Studienqualität (1: QUADAS $\geq$ 9 , 2: $4 \leq$ QUADAS $\leq$ 8, 3: QUADAS $\leq$ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Tabelle 53: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen

Subgruppe	Design	Trimester	Messmethode	Indikation (Fehlbildung)	Studien-qualität (QUADAS)	Qualifikation der Untersucher	Qualität der Geräte	Anzahl der Studien in der Subgruppe	gepoolte Sensitivität	gepoolte Spezifität
Hauptanalyse	alle	alle	alle	alle	alle	alle	alle	15	0,556	0,984
a	prospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	9	0,540	0,980
b	retrospektiv	alle	alle	alle	alle	alle	alle	6	0,598	0,994
c	alle	1	alle	alle	alle	alle	alle	6	0,351	0,968
d	alle	1-2	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	–
e	alle	2-3	alle	alle	alle	alle	alle	1	–	–
f	alle	1+2+3	alle	alle	alle	alle	alle	2	0,811	0,999
g	alle	2	alle	alle	alle	alle	alle	5	0,367	1,000
h	alle	alle	alle	alle	alle	1 ^b	alle	4	0,698	0,974
i	alle	alle	alle	alle	alle	2 ^b	alle	10	0,594	0,985
j	alle	alle	alle	alle	alle	alle	1 ^c	2	0,609	0,997
k	alle	alle	alle	alle	alle	alle	0 ^c	13	0,551	0,983
l	alle	alle	alle	alle	alle	alle	g1 ^d	7	0,613	0,956
m	alle	alle	alle	alle	alle	alle	g0 ^d	8	0,530	0,997
n	alle	alle	alle	alle	1 ^a	alle	alle	7	0,490	0,994
o	alle	alle	alle	alle	2 ^a	alle	alle	8	0,627	0,969
p	alle	alle	NT	alle	alle	alle	alle	5	0,442	0,960
q	alle	alle	keine NT	alle	alle	alle	alle	10	0,580	0,989
a: Studienqualität (1: QUADAS ≥ 9, 2: 4 ≤ QUADAS ≤ 8, 3: QUADAS ≤ 3) b: Qualifikation der Untersucher (1 = hoch, 2 = mittel, 3 niedrig) c: Gerätequalität laut DEGUM-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt) d: Graustufen der Geräte (g1 = 256 Graustufen, g0 < 256 Graustufen)										

Anhang E – Ergebnisse der Bewertung der Studienqualität (QUADAS)

Tabelle 54 beschreibt die 14 Items des QUADAS-Instruments und die drei möglichen Antwortkategorien [27]. Die Tabellen 46 – 50 beinhalten die Bewertung der eingeschlossenen Studien bezüglich dieser 14 Items, den Gesamtscore sowie die 4-stufige Gesamtbewertung des Berichts.

Tabelle 54: Deutsche Übersetzung der QUADAS-Items

Item	ja	nein	unklar
1 War das Spektrum der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Versorgungspraxis erhalten werden?	()	()	()
2 Wurden Selektionskriterien klar beschrieben?	()	()	()
3 Ist es wahrscheinlich, dass der Referenztest die gesuchte Erkrankung korrekt klassifiziert?	()	()	()
4 Ist die Zeitspanne zwischen Referenztest und Indextest kurz genug, um ausreichend sicher zu sein, dass die gesuchte Erkrankung sich zwischen den Tests nicht verändert hat?	()	()	()
5 Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl aus der Stichprobe mit dem Referenztest untersucht?	()	()	()
6 Haben die Untersuchten den gleichen Referenztest erhalten, unabhängig von den Ergebnissen des Index-Tests?	()	()	()
7 War der Referenztest unabhängig vom Indextest (z.B. war der Indextest nicht im Referenztest enthalten)?	()	()	()
8 War der Indextest genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	()	()	()
9 War der Referenztest genau genug beschrieben, sodass eine Replikation möglich wäre?	()	()	()
10 Wurden die Ergebnisse des Indextests ohne Wissen der Ergebnisse des Referenztests ausgewertet?	()	()	()
11 Wurden die Ergebnisse des Referenztests ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet?	()	()	()
12 Standen in der Studie die gleichen klinischen Daten zur Verfügung, wie sie in der realen Versorgungssituation zur Verfügung stehen?	()	()	()
13 Wurden nicht interpretierbare Ergebnisse bzw. jene, die in einem Mittelbereich lagen, der weder dem positiven, noch dem negativen Ergebnis klar zugeordnet werden konnte, berichtet?	()	()	()
14 Wurden Gründe für Studienabbrüche erklärt?	()	()	()

Tabelle 55: Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Acacio (2001)	230	230	k. A.	k. A.	? ^a	1	1	1	1	1	? ^a	1	? ^a	? ^a	? ^a	1	0	0	7	2
Becker (2006)	2936	3094	246	8,4	1	1	1	1	1	0	? ^a	1	0	1	? ^a	1	0	1	9	1
Bewley (1995)	1127	1127	k. A.	k. A.	? ^a	0	1	1	0	0	? ^a	0	0	1	? ^a	? ^a	0	0	3	3
Bilardo (1998)	1911	1690	221	11,6	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	10	1
Böhmer (2003)	199	199	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Bruns (2006)	3664	3664	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	? ^a	? ^a	0	0	0	5	2
Carvalho (2002)	9277	9277	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Chen (2004)	1684	1684	80	4,8	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Cheng (2003)	3151	3151	k. A.	k. A.	1	1	? ^a	1	1	0	? ^a	1	0	1	? ^a	? ^a	0	0	6	2
Cunha (2002)	753	805	k. A.	k. A.	0	0	1	1	1	? ^a	? ^a	0	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	3	3

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Dimitrova (2005)	416	416	k. A.	k. A.	? ^a	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	9	1
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	5	2
Hafner (1998)	4371	4371	138	3,2	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	1	1	10	1
Has (2006)	4365	4598	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Horner (2002)	1252	1252	k. A.	k. A.	1	0	1	1		0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Josefsson (1998)	1852	1852	392	21,2	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	9	1
Jou (2001)	1979	1979	730	36,9	1	0	1	1	? ^a	? ^a	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Kelekci (2004)	642	642	42	6,5	0	0	1	1	1	0	1	1	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	5	2
Kim (2006)	2570	2570	k. A.	k. A.	? ^a	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	? ^a	0	0	6	2
Kornman (1996)	907	907	2	0,2	? ^a	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	1	? ^a	? ^a	0	0	5	2

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Lederer (2006)	130	130	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	? ^a	1	0	1	0	0	8	2
Maymon (1999)	1400	1400	192	13,7	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
O'Callaghan (2000)	1000	1000	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Panburana (2001)	2353	2353	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Pandya (1995)	20804	20804	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	0	7	2
Rustico (1995)	7024	7024	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Saltvedt (2005)	19796	19796	k. A.	k. A.	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	1	1	11	1
Souka (2006)	1148	1148	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Srisupundit (2006)	597	597	k. A.	k. A.	1	1	1	1	1	0	1	0	0	? ^a	? ^a	1	0	0	7	2
Taipale (2004)	4789	4789	675	14,1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	1	1	11	1

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studienqualität der Studien im 1. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Thilaganathan (1999)	11398	11398	1596	14,0	1	0	1	1	1	? ^a	1	0	0	1	? ^a	1	1	1	9	1
Vimpelli (2006)	599	599	15	2,5	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	9	1
Wayda (2001)	6841	6841	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	? ^a	1	0	0	9	1
a: unklar																				

Tabelle 56: Studienqualität der Studien im 2. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Anderson (1995)	7880	7880	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	1	? ^a	? ^a	1	0	7	2
Buskens (1996)	6922	6922	1603	23,2	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	10	1
Cash (2001)	23577	23577	k. A.	k. A.	? ^a	0	1	1	? ^a	0	? ^a	1	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	3	3
Crane (1994)	7327	7327	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	? ^a	? ^a	1	0	0	7	2
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	5	2
Jäger (1998)	3145	3145	k. A.	k. A.	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	9	1
Jorgensen (1999)	27844	27844	k. A.	k. A.	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	? ^a	1	0	0	10	1
Magriples (1998)	967	967	59	6,1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	? ^a	? ^a	0	0	0	5	2
Rustico (2000)	4753	4785	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	1	0	8	2
Saari-Kemppainen (1994)	4691	4691	618	13,2	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	1	8	2

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studienqualität der Studien im 2. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Sahinoglu (2001)	8420	8584	73	0,9	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Skupski (1996)	860	860	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	? ^a	? ^a	1	0	0	6	2
Stefos (1999)	7236	7236	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	0	7	2
Taipale (2004)	4789	4789	675	14,1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	1	1	11	1
Tegnander (2006)	29460	29460	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	? ^a	1	0	0	9	1
Tonni (2005)	1856	1856	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	? ^a	1	0	0	9	1
a: unklar																				

Tabelle 57: Studienqualität der Studien im 1.+2. Trimester

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe	Kodierung
	Frauen	Feten	n	%																
Blazer (2004)	43896	43896	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	? ^a	0	7	2
Bronshtein (1994)	14988	14988	k. A.	k. A.	? ^a	1	1	1	1	? ^a	1	1	1	1	? ^a	1	0	0	9	1
Carvalho (2002)	9277	9277	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8	2
Comas (2002)	11281	11281	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	9	1
Dimitrova (2002)	1157	1157	k. A.	k. A.	? ^a	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	8	2
D'Ottavio (1998)	4080	4080	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	? ^a	1	0	? ^a	? ^a	? ^a	0	0	5	2
Eurenius (1999)	8228	8345	21	0,3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	? ^a	1	0	1	11	1
Lee (1998)	3004	3004	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	? ^a	1	0	0	1	? ^a	1	0	0	7	2
Nakling (2005)	19823	19823	1602	8,1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1	? ^a	1	0	1	8	2
Voigt (2001)	4053	4053	k. A.	k. A.	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	9	1
a: unklar																				

Tabelle 58: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten

Studie	Stichprobe		Drop outs		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Summe/ Kodierung	Tri- mester
	Frauen	Feten	n	%																
Hagemann (2004)	3980	3980	k. A.	k.A	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	?	0	0	0	7/2	1+2+3
N'Dri (1997)	1960	1960	k. A.	k.A	? ^a	0	? ^a	1	? ^a	? ^a	1	? ^a	? ^a	? ^a	? ^a	1	0	0	3/3	1+2+3
Goncalves (1994)	574	574	k. A.	k.A	0	1	1	1	1	0	? ^a	1	0	1	? ^a	? ^a	0	0	6/2	2+3
Kirk (1997)	16121	16121	k. A.	k.A	1	0	1	1	1	? ^a	1	1	0	1	? ^a	1	1	0	9/1	1+2+3
Ogge (2006)	7041	7041	673	9,6	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	0	8/2	2+3
Müller (1996)	1505	1505	k. A.	k.A	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	? ^a	1	0	1	8/2	k. A.
a: unklar																				

Anhang F – Studiencharakteristika und ihre Operationalisierung im Bericht

Studiendesign	1. prospektiv (Kohorte, RCT) 0. retrospektiv oder unklar
Trimester	0. keine Angabe 1. nur im ersten Trimester 2. im ersten + zweiten Trimester (bis Woche 24) 3. 1.+ 2.+ 3. Trimesterr 4. nur 2. Trimester 5. 1. + 3. Trimester 6. 2. + 3. Trimester
Qualifikation des Untersuchers	1. klare Beschreibung, dass die Untersuchung von Spezialisten mit Erfahrung durchgeführt wurde 2. Spezialist (Erfahrung nicht eindeutig beschrieben) 3. keine Information oder durchgeführt von Hebamme oder im niedergelassenen Bereich ohne Zertifizierung durchgeführt. Wurde die Untersuchung in einem Haus der Versorgungsstufe III oder II durchgeführt und die Erfahrung des Untersuchers beschrieben, wurde die Qualifikation mit 1 oder 2 klassifiziert. Waren keine Informationen bzgl. der Erfahrung des Untersuchers vorhanden, erfolgte die Einstufung ein Niveau niedriger (z.B. Versorgungsstufe III, keine Information bzgl. Erfahrung des Untersuchers => Stufe 2). Niedergelassene Ärzte mit jahrelanger Erfahrung und Zertifizierung wurden als level 1 beurteilt. Wurde die Untersuchung in einem Haus der Versorgungsstufe 2 durchgeführt und der Untersucher hat mehrjährige Erfahrung, wurde die Studie auf Stufe 1 hochgestuft.
Technische Qualität der Geräte nach DEGUM;	0. keine Listing in der aktuellen Geräteliste der DEGUM 1. in der DEGUM-Liste (inkl. Altgeräteliste) aufgeführt
Graustufen der Geräte	0. weniger als 256 Graustufen 1. 256 Graustufen
Messung	0. Ultraschalluntersuchung ohne Nackentransparenzmessung 1. Nackentransparenzmessung (NT)
Grenzwert zur Bestimmung einer positiven NT-Messung	0. keine Angabe über Grenzwert 1. 2,5 mm 2. 3-5 mm 3. > 95. Perzentil 4. ≥ 5 mm 5. Risiko > 1:250 6. Risiko > 1:300

Hauptzielgrößen	1. Alle (schwerwiegenden) fetalen Anomalien 2. (schwerwiegende) strukturelle Fehlbildungen 3. (schwerwiegende) kardiovaskuläre Anomalien 4. Alle Chromosomenanomalien 5. Chromosomenanomalien: T21 6. Chromosomenanomalien: T18 7. Chromosomenanomalien: T13 8. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
Studienqualität	1. hohe Qualität: QUADAS ≥ 9 2. mittlere Qualität: QUADAS 4 – 8 3. geringe Qualität: QUADAS ≤ 3