

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 31

**Ultraschallscreening in der
Schwangerschaft: Testgüte
hinsichtlich der
Entdeckungsrate fetaler
Anomalien**

Abschlussbericht

Auftrag S05-03
Version 1.0
Stand: 21.04.2008

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

ISSN: 1864-2500

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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Jos Kleijnen; Kleijnen Systematic Reviews, York, UK
- MD PhD Karla Soares-Weiser, Enhance Reviews, Kfar-Saba, Israel
- Dr. Regina Kulier, Geneva Foundation for Medical Education and Research, Geneva, Switzerland
- MD Ahmed M Abou-Setta, Independent researcher / systematic reviewer, Giza, Egypt
- Prof. Khalid S. Khan; University of Birmingham, UK

2. Externes Review des Vorberichts:

- MD, PhD Albrecht Jahn, European Commission, Directorate General for Research, Brussels, Belgium

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.

Schlagwörter:

Freitext: Ultraschall; Routine-Ultraschall; Screening; Schwangerschaft; Nackentransparenz; Nutzenbewertung; Health Technology Assessment; systematische Übersichtsarbeit

ICD-10: P00-P96 Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben

Keywords:

MeSH: Prenatal Diagnosis; Ultrasonography; Prenatal; Nuchal Translucency Measurement; Fetal Diseases (Fetal Diseases/diagnosis); Technology Assessment, Biomedical; Review [Publication Type]

EMTREE: Prenatal Diagnosis; Fetus Echography; Nuchal Translucency Measurement; Fetus Disease; Biomedical Technology Assessment; Systematic Review

ICD-10: P00-P96 Certain conditions originating in the perinatal period

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. Abschlussbericht S05-03. Köln: IQWiG; 2008.

Kurzfassung

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der Testgüte des Schwangerschafts-Ultraschallscreenings hinsichtlich der Detektion schwerwiegender fetaler Anomalien in Abhängigkeit von der Qualifikation der Untersucher und der Qualität der eingesetzten Geräte. Dabei sollte insbesondere auch die Messung der Nackentransparenz (NT) berücksichtigt werden.

Methoden

Für die Bewertung wurden auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche randomisierte kontrollierte und auch einarmige Diagnosestudien zu den oben genannten Fragestellungen ermittelt. Hierzu erfolgten umfangreiche Datenbankrecherchen (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL) und es wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärliteratur (systematische Übersichten, HTA-Berichte) durchsucht. Darüber hinaus wurden die Hersteller von Ultraschallgeräten bzgl. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und einem Anhörungsverfahren unterzogen. Der vorliegende Abschlussbericht wurde im Anschluss an das Anhörungsverfahren erstellt.

Ergebnisse

Von den 6.704 bei den Recherchen gefundenen Abstracts konnten 60 Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien genügten und für die keines der Ausschlusskriterien zutraf. Die Studien wurden nach dem Untersuchungszeitraum in der Schwangerschaft (Trimenon) und der untersuchten Anomalie in 11 Gruppen zusammengefasst. In 7 der Gruppen wurden in Sensitivitätsanalysen Zusammenhänge zwischen der Qualifikation der Untersucher bzw. der Qualität der Geräte und den Detektionsraten ermittelt (indirekte Vergleiche zwischen den Studien innerhalb einer Gruppe). Insgesamt zeigten sich eine starke Heterogenität der Ergebnisse und große Spannweiten bezüglich der diagnostischen Güte.

Zusammenfassend lassen sich aus den indirekten Vergleichen positive Assoziationen zwischen der Qualifikation der Untersucher, der Qualität der Geräte (gemessen als Graustufen und Listung in der Geräteliste der DEGUM) und den Detektionsraten ableiten. Diese Zusammenhänge finden sich auch in den Studien, die die diagnostische Güte der NT-Messung untersuchten.

Keine der eingeschlossenen Studien beschrieb die Detektionsraten eines Mehrstufenkonzepts, wie es in Deutschland etabliert ist, keine berichtete die Detektionsraten bei alleiniger Erfassung des „dorsochalen Ödems“.

Fazit

Der vorliegende Bericht liefert Hinweise darauf, dass im Rahmen des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft eine höhere Qualifikation bzw. größere Erfahrung der Untersucher und eine bessere Qualität der Geräte mit höheren Detektionsraten fetaler Anomalien assoziiert sind. Die indirekten 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 Frage, welche Mindestvoraussetzungen erfüllt sein müssten, damit adäquate Detektionsraten (z.B. Sensitivitäten $\geq 75\%$ bei Spezifitäten $\geq 95\%$) erreicht werden, lässt sich auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beantworten.

Zu dem in Deutschland etablierten Mehrstufenkonzept oder zu vergleichbaren Screeningverfahren, konnten nur wenige Studien ausfindig gemacht werden. Keine dieser Studien erfüllte die Einschlusskriterien dieses Berichts. Die in diesen Studien erzielten Detektionsraten sind jedoch niedrig und stellen ein mehrstufiges Screeningprogramm mit Eingangsscreening auf Stufe I infrage.

Die Eintragung eines „dorsochalen Ödems“ in den Mutterpass ist eine weitere Besonderheit des deutschen Screeningprogramms, die in keiner der gefundenen Studien untersucht wurde. Welche Detektionsraten mit dieser Methode erzielt werden, ist unklar. Es sollte daher entweder eine NT-Messung nach international etablierten Methoden durchgeführt werden oder auf diese Eintragung im Mutterpass verzichtet werden.

Bei der Planung dringend erforderlicher Studien im deutschen Versorgungskontext sollten die Qualifikation der Untersucher und die Qualität der Geräte als zentrale Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Dabei sollten generelle methodische Standards für diagnostische Studien eingehalten werden. 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.

Jeder Screeningmaßnahme sollte unbedingt eine ausführliche, evidenzbasierte und allgemein verständliche Beratung der betroffenen Frauen / Paare vorausgehen. Diese sollte neben der Aufklärung über Detektionsraten der verschiedenen Risikoevaluations- und Diagnoseverfahren auch Angaben zu potenziellen Risiken / Schäden beinhalten.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Kurzfassung | iv |
| Tabellenverzeichnis | ix |
| Abbildungsverzeichnis | xii |
| Abkürzungsverzeichnis..... | xiii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Ziele der Untersuchung | 4 |
| 3 Projektablauf | 5 |
| 3.1 Verlauf des Projekts..... | 5 |
| 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht..... | 6 |
| 4 Methoden..... | 7 |
| 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 7 |
| 4.1.1 Population..... | 7 |
| 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung | 7 |
| 4.1.3 Zielgrößen | 7 |
| 4.1.4 Studientypen..... | 7 |
| 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika | 8 |
| 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien | 8 |
| 4.2 Informationsbeschaffung..... | 9 |
| 4.2.1 Literaturrecherche | 9 |
| 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien | 10 |
| 4.2.3 Identifizierung relevanter Studien | 10 |
| 4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien | 11 |
| 4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht | 11 |
| 4.3 Informationsbewertung | 11 |
| 4.4 Informationssynthese und -analyse | 13 |
| 4.4.1 Charakterisierung der Studien..... | 13 |
| 4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 13 |
| 4.4.3 Sensitivitätsanalyse | 13 |
| 4.4.4 Subgruppenanalyse..... | 14 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.5 | Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan..... | 14 |
| 4.5.1 | Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan | 14 |
| 4.5.2 | Änderungen während der Erstellung des Vorberichts..... | 14 |
| 4.5.3 | Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts..... | 14 |
| 5 | Ergebnisse | 15 |
| 5.1 | Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 15 |
| 5.1.1 | Ergebnis der Literaturrecherche | 15 |
| 5.1.2 | Anfrage an Hersteller | 17 |
| 5.1.3 | Anfrage an Autoren (oder Fachgesellschaften)..... | 17 |
| 5.1.4 | Suche in Studienregistern..... | 17 |
| 5.1.5 | Stellungnahmen an den G-BA..... | 17 |
| 5.1.6 | Suche in systematischen Übersichten / HTA-Berichten | 17 |
| 5.1.7 | Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht | 17 |
| 5.1.8 | Resultierender Studienpool | 17 |
| 5.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien | 23 |
| 5.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 23 |
| 5.2.2 | Studien- und Publikationsqualität | 46 |
| 5.3 | Ergebnisse nach Screeningverfahren und Anomalien..... | 52 |
| 5.3.1 | Screening im 1. Trimester; alle fetalen Anomalien..... | 52 |
| 5.3.2 | Screening im 2. Trimester; alle fetalen Anomalien..... | 55 |
| 5.3.3 | Screening in anderen Trimestern; alle fetalen Anomalien..... | 58 |
| 5.3.4 | Screening im 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien..... | 59 |
| 5.3.5 | Screening im 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 63 |
| 5.3.6 | Screening in allen Trimestern; Trisomie 21 | 65 |
| 5.3.7 | Screening in allen Trimestern; Trisomie 18..... | 68 |
| 5.3.8 | Screening in allen Trimestern; Trisomie 13 | 69 |
| 5.3.9 | Screening in allen Trimestern; Lippen- Kiefer- Gaumen-Spalten (LKG) | 70 |
| 5.3.10 | Screening in allen Trimestern; strukturelle Fehlbildungen..... | 71 |
| 5.3.11 | Screening in allen Trimestern; kardiovaskuläre Fehlbildungen..... | 74 |
| 5.4 | Zusammenfassung..... | 77 |
| 6 | Diskussion | 82 |
| 6.1 | Qualifikation der Untersucher | 82 |
| 6.2 | Qualität der Ultraschallgeräte | 84 |
| 6.3 | Nackentransparenzmessung..... | 85 |

| | | |
|---|---|------------|
| 6.4 | Andere systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur diagnostischen Güte | 86 |
| 6.5 | Annahmen, Grenzen und Unsicherheiten dieses Berichts..... | 91 |
| 6.6 | Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht .. | 94 |
| 6.6.1 | Zentrale Begriffe | 95 |
| 6.6.2 | Fragestellung des Berichts | 95 |
| 6.6.3 | Aspekte der Ethik und Aufklärung..... | 96 |
| 6.6.4 | Gerätequalität und Einschlusszeitraum | 97 |
| 6.6.5 | Ausschluss relevanter Studien..... | 97 |
| 6.6.6 | Mehrstufenkonzept..... | 98 |
| 6.6.7 | Kombination mit Serummarkern..... | 101 |
| 6.6.8 | Unselektiertes Kollektiv | 101 |
| 6.7 | Implikationen für die Forschung | 102 |
| 6.8 | Implikationen für die Praxis | 103 |
| 7 | Fazit | 106 |
| 8 | Literatur | 107 |
| 8.1 | Eingeschlossene Studien | 107 |
| 8.2 | Zitierte Literatur | 116 |
| Anhang A – Suchstrategien | | 124 |
| Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen..... | | 151 |
| Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten und HTA-Berichte..... | | 213 |
| Anhang D – Tabellen mit Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen..... | | 215 |
| Anhang E – Ergebnisse der Bewertung der Studienqualität (QUADAS)..... | | 227 |
| Anhang F – Studiencharakteristika und ihre Operationalisierung im Bericht | | 236 |
| Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen | | 238 |
| Anhang H – Sensitivitätsanalyse für Studien ab dem Publikationsjahr 2002 | | 241 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen..... | 18 |
| Tabelle 2: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht | 24 |
| Tabelle 3: Eingeschlossene Studien mit Screening im 2. Trimester – Übersicht | 28 |
| Tabelle 4: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. bis 2. Trimester – Übersicht..... | 30 |
| Tabelle 5: Eingeschlossene Studien mit Screening in anderen Trimestern – Übersicht..... | 32 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. Trimester..... | 33 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 2. Trimester..... | 39 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien im 1. bis 2. Trimester | 42 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Screeningverfahren in den eingeschlossenen Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten | 45 |
| Tabelle 10: Studienqualität der Studien im 1. Trimester | 47 |
| Tabelle 11: Studienqualität der Studien im 2. Trimester | 49 |
| Tabelle 12: Studienqualität der Studien im 1. bis 2. Trimester..... | 50 |
| Tabelle 13: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten | 51 |
| Tabelle 14: Gliederung der Ergebnisse nach Untersuchungszeitpunkt und Anomalie | 52 |
| Tabelle 15: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Anomalien..... | 53 |
| Tabelle 16: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien | 54 |
| Tabelle 17: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester, alle fetalen Anomalien..... | 55 |
| Tabelle 18: Sensitivitäten und Spezifitäten; 2. Trimester; alle Anomalien..... | 56 |
| Tabelle 19: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien | 57 |
| Tabelle 20: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien | 58 |
| Tabelle 21: Sensitivitäten und Spezifitäten; andere Trimester; alle Anomalien..... | 59 |
| Tabelle 22: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 60 |
| Tabelle 23: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 62 |
| Tabelle 24: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 62 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 25: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 63 |
| Tabelle 26: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 64 |
| Tabelle 27: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 21 | 66 |
| Tabelle 28: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21 | 67 |
| Tabelle 29: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; Trisomie 21 | 68 |
| Tabelle 30: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 18 | 69 |
| Tabelle 31: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; Trisomie 13 | 70 |
| Tabelle 32: Sensitivitäten und Spezifitäten; 1. bis 2. Trimester; Lippen- Kiefer- Gaumen-Spalten | 71 |
| Tabelle 33: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen | 72 |
| Tabelle 34: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen | 73 |
| Tabelle 35: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen | 73 |
| Tabelle 36: Sensitivitäten und Spezifitäten; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen.. | 74 |
| Tabelle 37: Zweifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen | 76 |
| Tabelle 38: Dreifaktorielle Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen | 76 |
| Tabelle 39: Detektionsraten nach untersuchter Anomalie und Zeitpunkt der Untersuchung .. | 79 |
| Tabelle 40: Zusammenhänge zwischen Detektionsraten und ausgewählten Studiencharakteristika | 80 |
| Tabelle 41: Positiv und negativ prädiktive Werte mit Prävalenzen aus dem Mainzer Modell | 81 |
| Tabelle 42: Ergebnisse anderer Übersichten zur diagnostischen Güte in Abhängigkeit von Qualifikation und Gerätequalität | 90 |
| Tabelle 43: Detektionsraten ausgeschlossener Register- / Multicenterstudien | 98 |
| Tabelle 44: Detektionsraten des Mehrstufenkonzepts im deutschsprachigen Raum | 100 |
| Tabelle 45: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle fetalen Anomalien | 216 |
| Tabelle 46: Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien | 217 |
| Tabelle 47: Sensitivitätsanalysen; andere Trimester; alle fetalen Anomalien | 218 |
| Tabelle 48: Sensitivitätsanalysen; 1. Trimester; alle Chromosomenanomalien | 219 |
| Tabelle 49: Sensitivitätsanalysen; 1.bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien..... | 220 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 50: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 21 | 221 |
| Tabelle 51: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 18 | 222 |
| Tabelle 52: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 13 | 223 |
| Tabelle 53: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Lippen-Kiefer-Gaumenspalten..... | 224 |
| Tabelle 54: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; strukturelle Fehlbildungen | 225 |
| Tabelle 55: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; kardiovaskuläre Fehlbildungen..... | 226 |
| Tabelle 56: Deutsche Übersetzung der QUADAS-Items..... | 227 |
| Tabelle 57: Studienqualität der Studien im 1. Trimester | 228 |
| Tabelle 58: Studienqualität der Studien im 2. Trimester | 232 |
| Tabelle 59: Studienqualität der Studien im 1.+2. Trimester | 234 |
| Tabelle 60: Studienqualität der Studien mit sonstigen Screeningzeitpunkten | 235 |
| Tabelle 61: Detektionsraten nach untersuchter Fehlbildung und Zeitpunkt der Untersuchung (eingeschlossene Studien ab 2002)..... | 241 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche, Literaturscreening und endgültiger Studienpool für den Bericht..... | 16 |
|---|----|

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 |
| IGUR | Intrauterine Wachstumsretardierung |
| 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].

Angeborene Fehlbildungen und Chromosomenanomalien werden in englischsprachigen Publikationen häufig unter dem Begriff „fetal abnormalities“ zusammengefasst. In diesem Sinne wird in diesem Bericht „Anomalie“ als Überbegriff für schwere fetale Fehlbildungen und Chromosomenanomalien verwendet. Daher werden im Rahmen dieses Berichts Mehrlingsschwangerschaften, Beckenendlagen, Placentae praeviae und intrauterine Wachstumsretardierungen (IUGR) nicht als (fetale) Anomalien verstanden.

Bisher gibt es in Deutschland keine flächendeckende systematische Erhebung pränatal diagnostizierter Anomalien. Darüber hinaus existiert seit dem 01.01.1997 keine Meldepflicht für Anomalien mehr [2,6]. Daher liegen nur Schätzungen zu Häufigkeitsverteilungen, differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten und der Prognose angeborener Anomalien 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 Anomalie aufwiesen (6,3 %) [2,5]. Eine Schätzung der Perinatalerhebung Westfalen-Lippe aus demselben Jahr geht von mindestens 3–5 % Anomalien 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), so dass Anomalien 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 fetalen Anomalien fehlen jedoch.

Ein Viertel aller kindlichen Todesfälle kann in Zusammenhang mit angeborenen Anomalien gebracht werden. Kinder mit Anomalien machen etwa ein Drittel aller stationären pädiatrischen Aufnahmen aus [2]. Von 605 Feten mit schwerwiegenden Anomalien, die im Jahr 2004 im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt erfasst wurden, wurden 515 (85,1 %) lebend geboren, 4 (0,7 %) tot geboren, 10 (1,7 %) waren Spontanaborte nach der 16. SSW und 68 (11,2%) induzierte Aborte. 4 Kinder (0,7 %) verstarben nach der Geburt. Bei 8 Schwangerschaften (1,3 %) ist der Ausgang unbekannt [9]. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erweisen sich die Diagnose oder Prävention schwerwiegender Anomalien, 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 Anomalien 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]. 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].

Detektionsraten

Unter „Detektionsrate“ wird in diesem Bericht die Sensitivität verstanden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Sensitivität alleine nur einen Teil der Testeigenschaften beschreibt. Zur Beurteilung der diagnostischen Güte sind daher auch Angaben zur Spezifität (bzw. zur Erstellung einer vollständigen Vier-Felder-Tafel erforderlich).

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 [16]. Insbesondere anhand dieses Registers wird ersichtlich, dass sich die Detektionsraten im regionalen Vergleich deutlich unterscheiden [17]. Beispielsweise liegen die Sensitivitäten für schwerwiegende strukturelle Fehlbildungen in einer Spannweite zwischen 25 % (Zagreb, Kroatien) und 88 % (Paris, Frankreich). Angaben zu den jeweiligen Spezifitäten fehlen. 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 [16].

Qualifikation der Untersucher

In einigen Publikationen wird auf die Bedeutung der Qualifikation der Untersucher im Hinblick auf das Erreichen zufriedenstellender Detektionsraten hingewiesen [18-21]. So vergibt beispielsweise die Fetal Medicine Foundation in London Zertifikate für das Ablegen theoretischer und praktischer Prüfungen in unterschiedlichen geburtshilflichen Ultraschalluntersuchungen [22]. In analoger Weise erteilt auch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Zertifikate nach dem so genannten Stufenplan [23]. Diese Anforderungen sind mittlerweile auch für gutachterliche Entscheidungen relevant [19]. Die Zusammenhänge zwischen der Qualifikation der Untersucher und den Detektionsraten sind jedoch bisher nur vereinzelt empirisch untersucht worden [18,24]. 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 [24,25]. Diese kann zwischen der 11. und der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bei einer Scheitelsteißlänge zwischen 38 und 84 mm vermessen werden [24,25]. Anhand der gemessenen Nackendicke, des Alters der Mutter, der Scheitelsteißlänge und der SSW kann ein adjustiertes Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie bzw. von kongenitalen Herzfehlbildungen berechnet werden. Die exakte Messung der Nackentransparenz ist derzeit nicht in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt, hier findet sich lediglich ein Ankreuzfeld für das „dorsonuchale Ödem“ [15,19].

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

3.1 Verlauf des Projekts

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 und des Abschlussberichts 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 12.11.2007 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 10.12.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 22.01.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die Studien von Becker (2003) und Acacio (2006) wurden wegen der Betrachtung von Risikokollektiven aus der Bewertung ausgeschlossen (Ausschlussgrund: A4)
- Im Diskussionsteil werden Studien zur deutschen Versorgungssituation, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, in einem zusätzlichen Abschnitt diskutiert.
- Im Diskussionsteil werden Studien zum frühen Fehlbildungsscreening, die aus der Bewertung ausgeschlossen waren, in einem zusätzlichen Abschnitt diskutiert.
- Im Diskussionsteil wird eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für jüngere Studien (Einschlusszeitraum 2002 bis 2007) im Vergleich zum gesamten Studienpool (Einschlusszeitraum 1994-2007) dargestellt.
- Durch eine Fehlkodierung der Referenzen aus der Nachrecherche I sind in Abbildung 1 des Vorbericht 120 Referenzen als aus der Nachrecherche I stammend dargestellt worden, obwohl sie tatsächlich aus der Primärrecherche kamen. Dieser Irrtum hatte jedoch keinerlei Auswirkungen auf den Ein- oder Ausschluss von Studien oder die dokumentierten Ausschlussgründe. Im Abschlussbericht wurden entsprechende Korrekturen vorgenommen.
- Eine Aktualisierung der Recherche für den Zeitraum März 2007 bis einschließlich 23. Oktober 2007 wurde durchgeführt. Durch diese Literatursuche wurden jedoch keine zusätzlichen Studien gefunden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen.

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). Ein Lebensalter über 35 Jahren wurde jedoch nicht als Risiko bewertet, 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) Anomalien. 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 Anomalien 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 Anomalie 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 3 Schritten:

- Erstrecherche am 02.10.2006 (MEDLINE und Cochrane-Datenbanken) und 11.10.2006 (EMBASE; CINAHL)

- Nachrecherche I am 29.03.2007 für den Zeitraum 09/2006 bis 03/2007 nach Veröffentlichung des Berichtsplans (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane-Datenbanken)
- Nachrecherche II am 23.10.2007 für den Zeitraum 03/2007 bis 10/2007 nach Veröffentlichung des Vorberichts (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. 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.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Es wurden Anfragen an den Bundesverband Medizintechnologie e.V. und 5 Hersteller von Ultraschallgeräten gestellt. Darüber hinaus wurde auf den Websites der 5 Hersteller nach öffentlich zugänglichen Studienregistern gesucht.

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 beschafft 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 erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung 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-Potenzial 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 (9 oder mehr Fragen mit „ja“ beantwortet)
- leichte Mängel (4 bis 8 Fragen mit „ja“ beantwortet)
- grobe Mängel (3 oder weniger Fragen mit „ja“ beantwortet)
- unklar (7 oder mehr der 14 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 „groben Mängeln“ 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 Spannweite der Sensitivität, Spezifität und des DOR berechnet worden sowie gegebenenfalls mögliche Spannweiten 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 (≥ 10 Studien pro Faktor) 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 Zusammenstellung der verfügbaren Daten nach Trimester und Indikationen zeigte sich, dass jeweils nur wenige Studien in die einzelnen Meta-Analysen gingen. 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 gravierenden Heterogenitäten (I^2 -Wert ≥ 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 (Version 2.0) vorgenommen.

4.5.1 Änderungen durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan

Die Stellungnahme zum Berichtsplan (Version 1.0) resultierte in keiner Änderung des Berichtsplans (Version 2.0).

4.5.2 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Während der Erstellung des Vorberichts ergaben sich keine methodischen Änderungen.

4.5.3 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Alle wesentlichen Änderungen, die durch die Stellungnahmen zum Vorbericht bedingt sind, sind im Kapitel 3.2 dargestellt. Methodische Änderungen wurden in diesem Zusammenhang nicht vorgenommen.

In Ergänzung zum Vorbericht wurde spezifiziert, dass in den Metaregressionen – wie im Vorbericht bereits durchgeführt – pro Einflussfaktor mindestens zehn Studien in der Auswertung vorhanden sein sollten.

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 4362 bereits in diesem Schritt ausgeschlossen, weil sie offensichtlich thematisch oder methodisch nicht den Ein- oder Ausschlusskriterien dieses Berichts entsprachen. Die Nachrecherchen am 29.03.2007 bzw. am 23.10.2007 lieferten nach Entfernung von Duplikaten 371 bzw. 442 Referenzen, von denen 719 bereits im Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen wurden.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 654 potenziell relevante Publikationen, von denen 652 im Volltext gesichtet wurden. Eine israelische und eine chinesische Arbeit konnten trotz intensiver Bemühungen nicht im Volltext beschafft werden (Ausschlussgrund A3). 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. Durch die Nachrecherche II resultierte kein zusätzlicher relevanter Treffer im Vergleich zum Vorbericht. Die Zitate der 582 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.

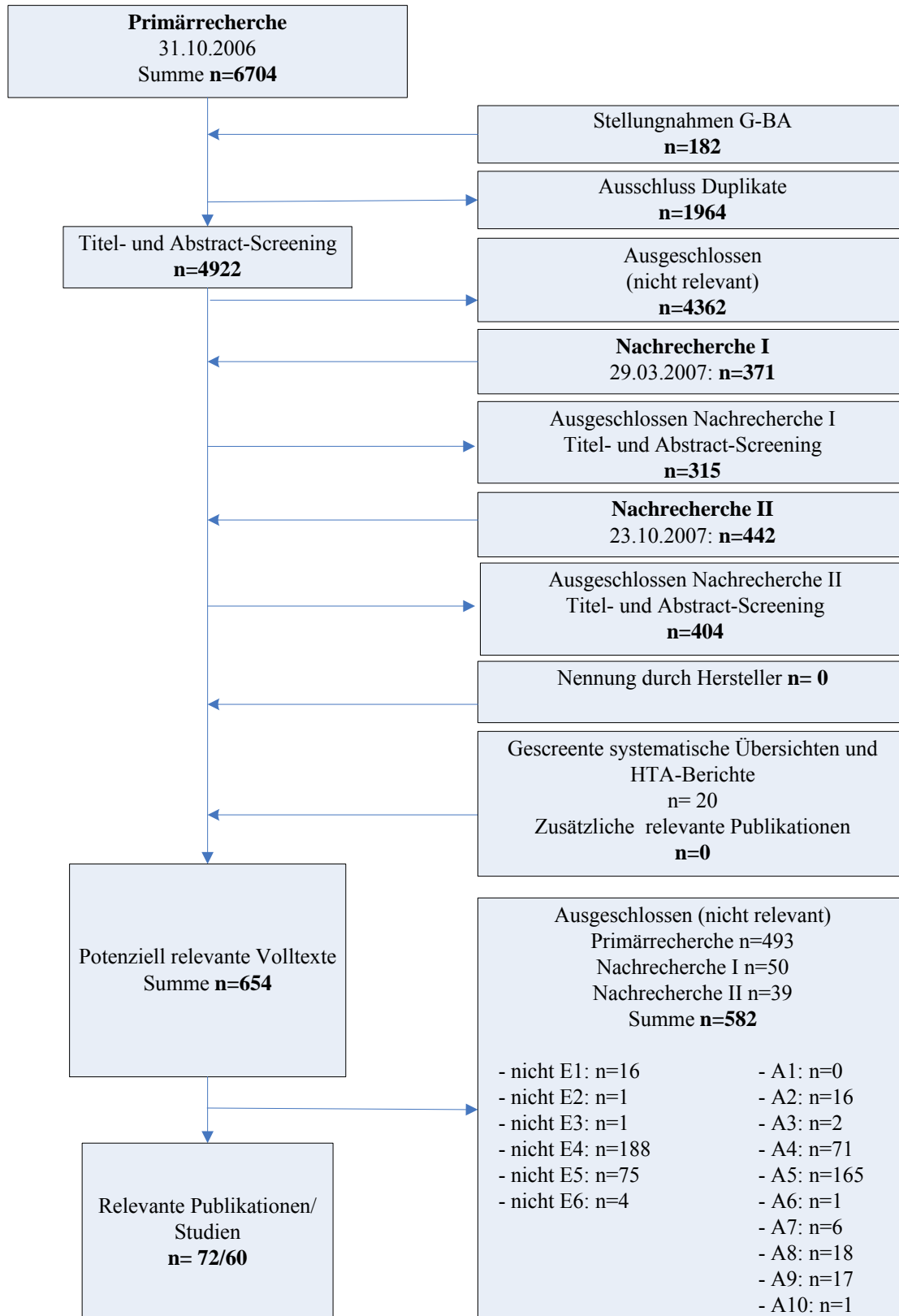


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche, Literaturscreening und endgültiger Studienpool für den Bericht

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Die schriftliche Anfrage beim Bundesverband Medizintechnologie e.V. und 5 Herstellern von Ultraschallgeräten (ALOKA-Deutschland GmbH, GE Healthcare, HITACHI Medical Systems GmbH, Siemens Medical Solutions, TOSHIBA Medical Systems GmbH) lieferte keine weitere Publikation.

5.1.3 Anfrage an Autoren (oder Fachgesellschaften)

Anfragen an Autoren (oder Fachgesellschaften) wurden nicht gestellt.

5.1.4 Suche in Studienregistern

Eine Suche in Studienregistern wurde nicht durchgeführt, da sich auf den Websites der unter 5.1.2 genannten Hersteller keine öffentlich zugänglichen Studienregister fanden.

5.1.5 Stellungnahmen an den G-BA

Aus den Stellungnahmen an den G-BA flossen weitere 182 Referenzen in das Literaturscreening ein (siehe Abschnitt 5.1.1).

5.1.6 Suche in systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Eine Suche nach systematischer Sekundärliteratur ergab 20 themenrelevante Publikationen. Aus den Literaturlisten dieser Übersichten konnte jedoch keine zusätzliche Referenz eingeschlossen werden.

5.1.7 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Aus den Stellungnahmen bzw. der wissenschaftlichen Erörterung konnten keine zusätzlichen Studien in die Bewertung aufgenommen werden, es wurden jedoch zwei Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.8).

5.1.8 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 652 Arbeiten in 18 Sprachen im Volltext gesichtet. Von 2 Publikationen konnte bis zur Veröffentlichung des Abschlussberichts kein Volltext beschafft werden. Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 60 Studien (72 Publikationen) 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 Publikationen.

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen

| Studie | Publikation/en |
|-----------------|---|
| Anderson 1995 | Anderson N, Boswell O, Duff G. Prenatal sonography for the detection of fetal anomalies: Results of a prospective study and comparison with prior series. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 1995; 165(4): 943-950. |
| Bewley 1995 | Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population. Part 2. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1995; 102(5): 386-388. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population. Part 1. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1995; 102(5): 381-385. |
| Bilardo 1998 | Bilardo CM, Pajkrt E, De Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1998; 11(6): 401-406. 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1998; 12(3): 163-169. |
| Blazer 2004 | Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M. Fetal omphalocele detected early in pregnancy: Associated anomalies and outcomes. <i>Radiology</i> 2004; 232(1): 191-195. |
| Böhmer 2003 | Böhmer S, Lampe S, Blümel P. Nackentransparenz-Messung: Eine effektive Untersuchung zur Früherkennung fetaler Erkrankungen. <i>Z Geburtshilfe Neonatol</i> 2003; 207(3): 79-83. |
| Bronshtein 1994 | Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. <i>Obstet Gynecol</i> 1994; 84(1): 73-76. 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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1991; 165(5 Pt 1): 1314-1316. |
| Bruns 2006 | Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, De Andrade Gonçalves LF, Cagnano Zamith M. The role of nuchal translucency in the screening of congenital heart defect [Portugese]. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2006; 87(3): 272-314. |
| Buskens 1996 | 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. <i>Circulation</i> 1996; 94(1): 67-72. |
| Carvalho 2002 | Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. <i>Heart</i> 2002; 88(4): 387-391. 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2001; 17(2): 106-110. |
| Cash 2001 | Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2001; 18(5): 432-436. |
| Chen 2004 | Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. <i>Prenat Diagn</i> 2004; 24(2): 92-97. |

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen

| Studie | Publikation/en |
|----------------|---|
| Cheng 203 | 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. <i>Prenat Diagn</i> 2003; 23(3): 248-251. |
| Comas 2002 | 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. <i>Obstet Gynecol</i> 2002; 100(4): 648-654. |
| Crane 1994 | 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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1994; 171(2): 392-399. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1993; 329(12): 821-827. |
| Cunha 2002 | Cunha M, Xavier P, Matias JT, Moucho M, Montenegro N. Clinical impact of ultrasonography between the 10th and the 13th week of pregnancy [Portuguese]. <i>Acta Med Port</i> 2002; 15(5): 345-350. |
| D'Ottavio 1998 | 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. <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1998; (847): 200-209. 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1997; 10(6): 375-380. |
| Dimitrova 2002 | Dimitrova V, Chernev T, Mazneukova V, Simeonov E, Evtimova N. Second trimester sonographic screening for Down's syndrome and other chromosomal abnormalities [Bulgarian]. <i>Akush Ginekol (Sofia)</i> 2002; 41(5): 7-19. Dimitrova V. Antenatales Screening bei Down Syndrom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft [Dissertation]. Sofia, Bulgarien: St.Kliment Ohridski Universität Sofia; 2001. |
| Dimitrova 2005 | 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 [Bulgarian]. <i>Akush Ginekol (Sofia)</i> 2005; 44(1): 32-37. |
| Eurenius 1999 | Eurenius K, Axelsson O, Cnattingius S, Eriksson L, Norsted T. Second trimester ultrasound screening performed by midwives: Sensitivity for detection of fetal anomalies. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1999; 78(2): 98-104. Eurenius K, Axelsson O, Eriksson L. Second trimester routine ultrasound and abnormal findings. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1996; 75(3): 235-240. |
| Goncalves 1994 | Goncalves LF, Jeanty P, Piper JM. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1994; 171(6): 1606-1612. |
| Hafner 1998 | Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4233 unselected pregnant women. <i>Prenat Diagn</i> 1998; 18(1): 29-34 |
| Hagemann 2004 | Hagemann LL, Zielinsky P. Population screening of fetal cardiac abnormalities through prenatal echocardiography in low-risk pregnancies in the municipality of Porto Alegre. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2004; 82(4): 313-326. |

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen

| Studie | Publikation/en |
|----------------|--|
| Has 2006 | 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. <i>Fetal Diagn Ther</i> 2006; 21(4): 355-359. |
| Horner 2002 | Horner E, Holzgreve W, Batucan C, Tercanli S. Schwangerschaftsausgang bei 1252 Feten nach Nackentransparenzmessung im ersten Trimenon. <i>Schweiz Rundsch Med Prax</i> 2002; 91(7): 261-265. |
| Jäger 1998 | Jäger M. Wertigkeit der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik in der 21.-24. Schwangerschaftswoche: Auswertung von 3145 Schwangerschaften [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 1998. |
| Josefsson 1998 | Josefsson A, Molander E, Selbing A. Nuchal translucency as a screening test for chromosomal abnormalities in a routine first trimester ultrasound examination. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1998; 77(5): 497-499. |
| Jou 2001 | 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. <i>J Formos Med Assoc</i> 2001; 100(4): 257-261. |
| Jørgensen 1999 | 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. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1999; 78(6): 501-510. |
| Kelekci 2004 | Kelekci S, Yazicioglu HF, Oguz S, Inan I, Yilmaz B, Sonmez S. Nasal bone measurement during the 1st trimester: Is it useful. <i>Gynecol Obstet Invest</i> 2004; 58(2): 91-95. |
| Kim 2006 | 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. <i>J Korean Med Sci</i> 2006; 21(1): 11-14. |
| Kirk 1997 | 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. <i>Obstet Gynecol</i> 1997; 89(2): 227-232. |
| Kornman 1996 | 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. <i>Prenat Diagn</i> 1996; 16(9): 797-805. |
| Lederer 2006 | Lederer A, Hasenohrl G, Gruber R, Steiner H. Durchführbarkeit der fetalen Echokardiographie im Rahmen des 11-14 Wochen-Ultraschalls. <i>Ultraschall Med</i> 2006; 27(6): 563-567. |
| Lee 1998 | 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. <i>Yonsei Med J</i> 1998; 39(4): 372-382. |
| Magriples 1998 | Magriples U, Copel JA. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1998; 179(4): 978-981. |
| Maymon 1999 | 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 [Hebrew]. <i>Harefuah</i> 1999; 137(9): 353-357. |
| Müller 1996 | Müller RJ, Asseryanis E, Wieser F, Schurz B. Die Verlässlichkeit des sonographischen Schwangerschaftsscreenings. <i>Ultraschall Med</i> 1996; 17(4): 163-166. |

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen

| Studie | Publikation/en |
|-----------------------|--|
| N'Dri 1997 | 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 [French]. <i>Sante</i> 1997; 7(4): 246-250. |
| Nakling 2005 | Nakling J, Backe B. Routine ultrasound screening and detection of congenital anomalies outside a university setting. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2005; 84(11): 1042-1048. |
| O'Callaghan 2000 | 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. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> 2000; 40(3): 292-295. |
| Ogge 2006 | 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2006; 28(6): 779-784. |
| Panburana 2001 | Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P. First trimester Down syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population. <i>Int J Gynecol Obstet</i> 2001; 75(3): 311-312. |
| Pandya 1995 | Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaidis KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1995; 102(12): 957-962. |
| Rustico 2000 | 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2000; 16(7): 614-619. |
| Rustico 1995 | Rustico MA, Benettoni A, D'Ottavio G, Maieron A, Fischer-Tamaro I, Conoscenti G et al. Fetal heart screening in low-risk pregnancies. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1995; 6(5): 313-319. |
| Saari-Kemppainen 1994 | 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. <i>J Perinat Med</i> 1994; 22(4): 279-289. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: Controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. <i>The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet</i> 1990; 336(8712): 387-391. |
| Sahinoglu 2001 | Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A, Kol E. Prenatal detection of fetal anomalies by ultrasonography in the second trimester: Our first results from Turkey. <i>Prenat Neonatal Med</i> 2001; 6(2): 103-111. |
| Saltvedt 2005 | 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2005; 25(6): 537-545. 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. <i>BJOG</i> 2006; 113(6): 664-674. 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2007; 29(2): 150-158. |

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien mit zusätzlichen Publikationen

| Studie | Publikation/en |
|--------------------|--|
| Skupski 1996 | 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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1996; 175(5): 1142-1145. |
| Souka 2006 | 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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2006; 194(2): 393-396. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2004; 24(7): 730-734. |
| Srisupundit 2006 | Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. <i>J Med Assoc Thai</i> 2006; 89(5): 588-593. |
| Stefos 1999 | Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, Papadimitriou D, Almooussa N, Navrozoglou I et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: Our experience on 7,236 fetuses. <i>J Matern Fetal Med</i> 1999; 8(2): 64-69. |
| Taipale 1997 | Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. <i>N Engl J Med</i> 1997; 337(23): 1654-1658. |
| Taipale 2004 | 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. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2004; 83(12): 1141-1146. |
| Tegnander 2006 | 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. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 2006; 28(1): 8-14. |
| Thilaganathan 1999 | Thilaganathan B, Sairam S, Michailidis G, Wathen NC. First trimester nuchal translucency: Effective routine screening for Down's syndrome. <i>Br J Radiol</i> 1999; 72(862): 946-948. |
| Tonni 2005 | 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. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod</i> 2005; 100(4): 420-426. |
| Vimpelli 2006 | Vimpelli T, Huhtala H, Acharya G. Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: A feasibility study in an unselected population. <i>Prenat Diagn</i> 2006; 26(5): 475-482. |
| Voigt 1994 | Voigt HJ, Beinder E, Claussen U. Sonographische Erkennung von Hinweiszeichen für eine Chromosomenanomalie im I. und II. Trimenon: Ergebnisse einer prospektiven Studie. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> 1994; 54(8): 460-467. |
| Wayda 2001 | 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. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2001; 80(12): 1104-1109. |

Drei 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 Donnerfeld 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). Darüber hinaus wurden durch das Anhörungsverfahren 2 weitere Studien identifiziert, die im Vorbericht eingeschlossen waren, die jedoch ebenfalls selektierte (Risiko-)Kollektive aufwiesen und daher ausgeschlossen werden mussten [33,34]. Alle 5 Studien sind mit den entsprechenden Ausschlussgründen in Abbildung 1 und im Anhang B dokumentiert.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Von den 60 in diesen Bericht eingeschlossenen Studien waren 29 prospektiv angelegt und 12 retrospektiv. In 19 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 oder unklar“. 31 Studien wurden im 1. Trimester durchgeführt, 15 im 2., 8 im 1. bis 2., 2 in allen 3 Trimestern und 3 im 2. bis 3. Trimester. In einer Studie fand sich keine Angabe zum Untersuchungszeitpunkt. Die Qualifikation der Untersucher wurde bei 15 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 60 Studien benutzten Geräte, die den aktuellen Anforderungen der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) genügen würden. In 26 der eingeschlossenen Studien wurde das Verfahren der Nackentransparenzmessung eingesetzt.

Aus den 60 eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 113 Vier-Felder-Tafeln extrahiert. Dies wurde ermöglicht, da mehrere Studien Daten bezüglich mehrerer Anomalien berichteten (vgl. Tabelle 2). Insgesamt ergaben sich 26 Kontingenztafeln zu allen fetalen Anomalien, 8 zu strukturellen und 12 zu kardiovaskulären Fehlbildungen, 26 zu allen chromosomalen Anomalien, 18 zu Trisomie 21, 14 zu Trisomie 18, 6 zu Trisomie 13 und 3 zu Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG). Die Studie von Carvalho (2002) konnte hinsichtlich 2 Trimester (erstes und 1. bis 2.) extrahiert werden. Die Studie von Rustico (1995) konnte bezüglich 2 Untersucherqualifikationen getrennt extrahiert werden. Die Studie von D’Ottavio (1998) konnte bezüglich 3 Trimester (1., 2. und 1. bis 2.) getrennt extrahiert werden.

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 | Versorgungsstufe | Design | Grenzwert (cut-off) | Durchschnittsalter der Frauen (Median) | ACA ^a | T21 | T18 | T13 | AFA ^b | StF ^c | KvF ^d | LKG ^e |
|------------------|------------------------|------------------|--------------|-------------------------|--|------------------|-----|-----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 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: Eingeschlossene Studien mit Screening im 1. Trimester – Übersicht

| Studie | Land | Versorgungsstufe | 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: 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 | k.A. | 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: 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: AFA = alle fetalen Anomalien
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 | – | 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 | Versorgungsstufe | 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 | – | k. A. | | | | | X | | | |
| Skupski (1996) | USA | II | retrospektiv | – | k. A. | | | | | | X | | |
| Stefos (1999) | Griechenland | II | unklar | – | k. A. | | | | | X | | | |
| Taipale (2004) | Finnland | II | unklar | – | 29,4 | | | | | X | | | |
| Tegnander (2006) | Norwegen | II | prospektiv | – | 28,8 | | | | | | | X | |
| Tonni (2005) | Italien | II | prospektiv | – | 29 | | | | | | | | X |

a: ACA = alle Chromosomenanomalien
b: AFA = alle fetalen Anomalien
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 | Versorgungsstufe | 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: AFA = alle fetalen Anomalien
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 | Versorgungsstufe | Design | Grenzwert (cut-off) | Durchschnittsalter der Frauen (Median) | ACA ^a | T21 | T18 | T13 | AFA ^b | StF ^c | KvF ^d | LKG ^e | Trimester |
|------------------|----------------|------------------|--------------|---------------------|--|------------------|-----|-----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------|
| 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) | Elfenbeinküste | I | retrospektiv | – | 25,8 | | | | | X | | | | 1+2+3 |
| Ogge (2006) | Italien | II | prospektiv | – | k. A. | | | | | | | X | | 2+3 |

a: ACA = alle Chromosomenanomalien
b: AFA = alle fetalen Anomalien
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 |
|----------------|--------------------------|--|--|--|---|-------------------|---|-------------------------|
| 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 Ultraschaller ^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) | 10-14 bzw. 18-23 ^f | Echokardio- grafie | 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 Geräte 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 | Siemens 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 | Karyotypisierung, Autopsiebericht, Nachverfolgung | mittelmäßig | Picker 7000/9000, Hitachi EUB 400/ 410/ 450/565, PIE 1150, Dornier A1, Aloka Fansonic 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 | Karyotypisierung, spätere Ultraschalluntersuchung, postnatale Echokardiografie, Autopsiebericht | mittelmäßig | Ansaldo AU 920, Siemens Acuson 128 | 5 MHz Konvexsonde 3,5 MHz | 2 | 0 | 0 |
| Saari-Kempainen (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 | hoch | Acuson XP-128 | k.A. | 1 | 0 | 1 |
| Stefos (1999) | 18-22 | Geburtsakte, Nachuntersuchung, Amniozentese | hoch | Toshiba Sonolayer 270-SSA | 3,5 – 3,75 MHz | 1 | 0 | 0 |
| Taipale (2004) ^e | 18-22 | Kariotypisierung, Krankenhausakte, Geburtsregister | mittelmäßig | Toshiba SSA-340 A | 5 MHz transabdominal | 1 | 0 | 1 |
| Tegnander (2006) | 18-22 | Untersuchung, Echokardiographie | mittelmäßig | Hitachi EUB-415, EUB-6000, VingMed CFM 800 | 3,5 – 5 MHz Konvexsonde | 3 | 0 | 0 |
| Tonni (2005) | 18-23 | postnatale Untersuchung | mittelmäßig | 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 | Graustufen ^c |
|-------------------|---------------------|---------------------|--|--|--|--|-------------------|---|-------------------------|
| Blazer (2004) | 12-16 | 20-24 | Nachuntersuchung mittels Ultraschall, Kariotypisierung, Informationen der Gynäkologen und Pädiater | hoch | Elscont 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 | Elscont 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 Konkavsonde | 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 Konkavsonde | 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 | Graustufen ^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, Karyotypisierung, Nachbeobachtung | mittelmäßig | Hitachi EUB 410 Siemens Sierray Sonoline SI-400 Toshiba Sonolayer SAL-77A | k. A. | 5 | 0 | 0 |
| Lee (1998) | 8-20 | – | Karyotypisierung und postnatale Untersuchung | hoch | Acuson 128, Ultramark 9 | k. A. | 2 | 0 | 1 |

(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 | 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, Kariotypisierung, 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 20 Studien in der höchsten Qualitätsstufe, 36 in der mittleren und 4 in der niedrigsten eingestuft. Bei keiner Studie blieb die Qualität unklar. Häufige Qualitätsmängel der eingeschlossenen Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- In 47 Studien (78,3 %) wurden die Selektionskriterien nicht ausreichend klar beschrieben (QUADAS-Item 2).
- In 52 Studien (86,7 %) 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 (23,3 %) fehlten detaillierte Angaben zum Indextest, sodass eine Replizierung der Studie nicht möglich wäre (QUADAS-Item 8).
- Der Referenzstandard war in 52 Studien (86,7 %) nicht ausreichend beschrieben (QUADAS-Item 9).
- Bei 56 Studien (93,3 %) 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 52 Studien nicht berichtet (QUADAS-Item 13; 86,7 %).
- In 40 Studien gab es keine Angaben zu den Studienabbruchern (QUADAS-Item 14; 66,7 %).

In einer multivariaten linearen Regression ließen sich auf Basis der Qualitätsbewertung des vorliegenden Berichts 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 | % | | |
| 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 Anomalie gegliedert, dargestellt. Tabelle 14 zeigt die entsprechenden Analysen in den folgenden Berichtsteilen.

Tabelle 14: Gliederung der Ergebnisse nach Untersuchungszeitpunkt und Anomalie

| Nr. | Untersuchte Anomalie(n) | 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 | 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 9 Studien ein. Von diesen waren 7 prospektiv angelegt. 3 erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS \geq 9), 6 das mittlere (QUADAS = 4–8). Bei 4 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch, bei den 5 restlichen als mittelmäßig eingestuft. In 7 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 9 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 | Böhmer (2003) | 199 | 13 | 6,5 | 1,000 | 0,753 - 1,000 | 0,817 | 0,754 - 0,870 |
| 2 | D'Ottavio (1998) | 4080 | 88 | 2,2 | 0,341 | 0,243 - 0,450 | 1,000 | 0,999 - 1,000 |
| 3 | Hafner (1998) | 4233 | 73 | 1,7 | 0,247 | 0,153 - 0,361 | 0,987 | 0,983 - 0,990 |
| 4 | Horner (2002) | 1252 | 53 | 4,2 | 0,623 | 0,479 - 0,752 | 0,982 | 0,972 - 0,988 |
| 5 | Josefsson (1998) | 1460 | 25 | 1,7 | 0,360 | 0,180 - 0,575 | 0,913 | 0,897 - 0,927 |
| 6 | Kelekci (2004) | 600 | 6 | 1,0 | 0,667 | 0,223 - 0,957 | 0,961 | 0,942 - 0,975 |
| 7 | Kornman (1996) | 439 | 7 | 1,6 | 0,286 | 0,037 - 0,710 | 0,951 | 0,927 - 0,970 |
| 8 | Saltvedt (2005) | 16 260 | 333 | 2,0 | 0,078 | 0,052 - 0,112 | 0,975 | 0,972 - 0,977 |
| 9 | Srisupundit (2006) | 596 | 24 | 4,0 | 0,333 | 0,156 - 0,553 | 0,988 | 0,975 - 0,995 |
| | | Summe: 29 119 | Summe: 622 | Median: 2,0 | Median: 0,341 | | Median: 0,975 | |
| 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 34,1 %, der Median der Spezifitäten bei 97,5 %.

Aufgrund der hohen Heterogenität sowohl der Sensitivitäten ($I^2 = 94,5\%$) als auch der Spezifitäten ($I^2 = 98,3\%$) 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 (vgl. Tabelle 45 in Anhang D).

Da sich die Studie von Saltvedt [35] aus mehreren Gründen deutlich von allen anderen in dieser Gruppe unterschied (randomisierte kontrollierte Studie, Hebammen führten 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 ($I^2 = 84,8\%$) als auch für die Spezifität ($I^2 = 98,5\%$) 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 45 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

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 = 9 | | Qualifikation | | |
|---|--------------------------------|--|---|----------------|
| | | hoch | mittel | niedrig |
| Qualität der Geräte | erfüllen DEGUM-Kriterien | 3 ^a 0,581 ^b 0,953 ^c | 1 ^a | 0 ^a |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 1 ^a | 4 ^{a, d} 0,148 ^b 0,975 ^c | 0 ^a |
| a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe b: gepoolte Sensitivität c: gepoolte Spezifität d: In dieser Gruppe ist die Saltvedt- Studie [35] enthalten. | | | | |

In der Gruppe der Studien mit höherer Qualifikation der Untersucher und Geräten, die die DEGUM-Kriterien erfüllten wurden bei geringfügig niedrigerer Spezifität deutlich höhere Sensitivitäten erzielt. 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 = 7 | 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 ^a | 0 ^a |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 1 ^a | 4 ^{a, d} 0,148 ^b 0,975 ^c | 0 ^a | | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 0 ^a | 0 ^a | 0 ^a |
| a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe b: gepoolte Sensitivität c: gepoolte Spezifität d: In dieser Gruppe ist die Saltvedt- Studie [35] 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; 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 |
| | | Summe: 74 038 | Summe: 845 | Median: 1,6 | Median: 0,649 | | Median: 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 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 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

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 | erfüllen DEGUM-Kriterien | 0 ^a | 0 ^a | 0 ^a |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 0 ^a | 4 ^a 0,671 ^b 0,999 ^c | 2 ^a 0,374 ^b 0,999 ^c | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 2 ^a 0,777 ^b 0,999 ^c | 2 ^a 0,590 ^b 0,999 ^c | 0 ^a |
| 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 |
| | | Summe: 19 447 | Summe: 605 | Median: 1,7 | | Median: 0,687 | | Median: 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 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 21 Studien ein. 10 der eingeschlossenen Studien waren prospektiv angelegt, 11 retrospektiv. 6 Studien erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS ≥ 9), 13 das mittlere (QUADAS = 4–8) und 2 das niedrigste (QUADAS ≤ 3). In 5 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch eingestuft, in 16 als mittelmäßig. In 14 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 | Bewley (1995) | 1127 | 5 | 0,4 | 0,400 | 0,053 - 0,853 | 0,939 | 0,924 - 0,953 |
| 2 | Bilardo (1998) | 1653 | 56 | 3,4 | 0,536 | 0,397 - 0,670 | 0,967 | 0,958 - 0,976 |
| 3 | Böhmer (2003) | 199 | 7 | 3,5 | 1,000 | 0,590 - 1,000 | 0,792 | 0,727 - 0,847 |
| 4 | Chen (2004) | 1609 | 10 | 0,6 | 0,700 | 0,348 - 0,933 | 0,999 | 0,995 - 1,000 |
| 5 | Cheng (2003) | 3151 | 27 | 0,9 | 0,815 | 0,619 - 0,937 | 0,952 | 0,944 - 0,960 |
| 6 | Cunha (2002) | 752 | 11 | 1,5 | 0,909 | 0,587 - 0,998 | 0,935 | 0,915 - 0,952 |
| 7 | Dimitrova (2005) | 408 | 9 | 2,2 | 0,778 | 0,400 - 0,972 | 0,872 | 0,835 - 0,903 |
| 8 | Hafner (1998) | 4177 | 17 | 0,4 | 0,647 | 0,383 - 0,858 | 0,987 | 0,983 - 0,990 |
| 9 | Has (2006) | 4598 | 32 | 0,7 | 0,688 | 0,500 - 0,839 | 0,953 | 0,947 - 0,959 |
| 10 | Horner (2002) | 1252 | 37 | 3,0 | 0,892 | 0,746 - 0,970 | 0,982 | 0,973 - 0,989 |
| 11 | Kelekci (2004) | 600 | 4 | 0,7 | 0,750 | 0,194 - 0,994 | 0,960 | 0,941 - 0,974 |
| 12 | Kim (2006) | 2570 | 31 | 1,2 | 0,677 | 0,486 - 0,833 | 0,937 | 0,926 - 0,946 |
| 13 | Kornman (1996) | 439 | 3 | 0,7 | 0,667 | 0,094 - 0,992 | 0,952 | 0,927 - 0,970 |
| 14 | Lederer (2006) | 130 | 2 | 1,5 | 0,500 | 0,013 - 0,987 | 0,945 | 0,891 - 0,978 |
| 15 | Maymon (1999) | 1296 | 10 | 0,8 | 0,800 | 0,444 - 0,975 | 0,962 | 0,950 - 0,972 |
| 16 | O'Callaghan (2000) | 1000 | 11 | 1,1 | 0,818 | 0,482 - 0,977 | 0,940 | 0,924 - 0,954 |
| 17 | Panburana (2001) | 2067 | 5 | 0,2 | 1,000 | 0,478 - 1,000 | 0,971 | 0,963 - 0,978 |
| 18 | Pandya (1995) | 20 381 | 164 | 0,8 | 0,774 | 0,703 - 0,836 | 0,995 | 0,994 - 0,996 |
| 19 | Taipale (1997) | 10 008 | 26 | 0,3 | 0,692 | 0,482 - 0,857 | 0,994 | 0,993 - 0,996 |
| 20 | Thilaganathan (1999) | 9802 | 49 | 0,5 | 0,857 | 0,728 - 0,941 | 0,922 | 0,916 - 0,927 |
| 21 | Wayda (2001) | 6841 | 33 | 0,5 | 0,970 | 0,842 - 0,999 | 0,959 | 0,954 - 0,964 |
| | | Summe: 74 060 | Summe: 549 | Median: 0,8 | | Median: 0,774 | | Median: 0,953 |
| 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 95,3 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 58,8 \%$, 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 10 prospektiv angelegten Studien bei gleicher Sensitivität tendenziell höhere Spezifitäten als die 11 retrospektiven. Die 6 Studien mit der höchsten Qualität erzielten tendenziell geringere Detektionsraten als die 13 Studien mittlerer Qualität und etwa gleich hohe Detektionsraten wie die beiden Studien mit der geringsten Qualität. Studien mit besser qualifizierten Untersuchern erzielten in dieser Analyse geringere 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 48 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

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 leichte 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 = 21 | | 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 | |
| Geräte | erfüllen | 2 ^a | 9 ^a | 0 ^a |
| | DEGUM-Kriterien | 0,667 ^b | 0,743 ^b | |
| | nicht | 0,990 ^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 = 10 | | Qualifikation | | | n = 11 | | Qualifikation | | |
| | | hoch | mittel | niedrig | | | hoch | mittel | niedrig |
| Qualität der Geräte | erfüllen | 1 ^a | 3 ^a | 0 ^a | Qualität der Geräte | erfüllen | 2 ^a | 4 ^a | 0 ^a |
| | DEGUM-Kriterien | | 0,931 ^b | | | DEGUM-Kriterien | 0,909 ^b | 0,711 ^b | |
| | | | 0,963 ^c | | | | 0,919 ^c | 0,946 ^c | |
| Geräte | erfüllen | 2 ^a | 4 ^a | 0 ^a | Geräte | erfüllen | 0 ^a | 5 ^a | 0 ^a |
| | DEGUM-Kriterien | 0,667 ^b | 0,719 ^b | | | DEGUM-Kriterien | | 0,788 ^b | |
| | nicht | 0,990 ^c | 0,990 ^c | | | nicht | | 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. In der Gruppe der Studien mit geringerer Gerätequalität lag hingegen ein negativer Zusammenhang zwischen der Qualifikation der Untersucher und der Detektionsrate vor. 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 |
| | | Summe: 20 571 | Summe: 228 | Median: 1,3 | | Median: 0,745 | | Median: 0,975 |
| 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 49 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 nicht | 1 ^a | 3 ^a 0,757 ^b 0,972 ^c | 0 ^a |
| 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 18 Studien identifiziert werden, die Detektionsraten für Trisomie 21 untersuchten. 14 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), wurden die Sensitivitätsanalysen lediglich für Studien im 1. Trimester durchgeführt.

8 der Studien im 1. Trimester waren prospektiv angelegt. 6 erzielten das höchste Qualitätsniveau, 7 das mittlere und 1 das niedrigste. Bei 3 der Studien wurde das Qualifikationsniveau als hoch, bei 11 als mittelmäßig eingestuft. In 8 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 69,2 %, die mediane Spezifität bei 95,6 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten (für alle Trimester) lag bei $I^2 = 80,1$ %, 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 71,5 %, der Median der Spezifitäten sank geringfügig auf 95,3 %. 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 | Bewley (1995) | 1125 | 3 | 0,3 | 0,333 | 0,008 - 0,906 | 0,939 | 0,924 - 0,953 |
| 2 | Bilardo (1998) | 1626 | 29 | 1,8 | 0,655 | 0,457 - 0,821 | 0,967 | 0,958 - 0,976 |
| 3 | Böhmer (2003) | 197 | 5 | 2,5 | 1,000 | 0,478 - 1,000 | 0,792 | 0,727 - 0,847 |
| 4 | Cheng (2003) | 3137 | 13 | 0,4 | 0,692 | 0,386 - 0,909 | 0,952 | 0,944 - 0,960 |
| 5 | Dimitrova (2002) ^g | 1152 | 13 | 1,1 | 0,692 | 0,386 - 0,909 | 0,948 | 0,934 - 0,960 |
| 6 | Dimitrova (2005) | 405 | 6 | 1,5 | 0,667 | 0,223 - 0,957 | 0,872 | 0,835 - 0,903 |
| 7 | Hafner (1998) | 4167 | 7 | 0,2 | 0,429 | 0,099 - 0,816 | 0,987 | 0,983 - 0,990 |
| 8 | Has (2006) | 4585 | 19 | 0,4 | 0,737 | 0,488 - 0,909 | 0,953 | 0,947 - 0,959 |
| 9 | Jäger (1998) ^h | 3145 | 8 | 0,3 | 0,375 | 0,085 - 0,755 | 1,000 | 0,999 - 1,000 |
| 10 | Jorgensen (1999) ^h | 27 844 | 32 | 0,1 | 0,063 | 0,008 - 0,208 | 0,999 | 0,999 - 0,999 |
| 11 | Jou (2001) | 1249 | 3 | 0,2 | 0,667 | 0,094 - 0,992 | 0,938 | 0,923 - 0,951 |
| 12 | Kim (2006) | 2551 | 12 | 0,5 | 0,750 | 0,428 - 0,945 | 0,937 | 0,926 - 0,946 |
| 13 | Panburana (2001) | 2064 | 2 | 0,1 | 1,000 | 0,158 - 1,000 | 0,971 | 0,963 - 0,978 |
| 14 | Pandya (1995) | 20 303 | 86 | 0,4 | 0,767 | 0,664 - 0,852 | 0,995 | 0,994 - 0,996 |
| 15 | Saltvedt (2005) | 16 974 | 55 | 0,3 | 0,673 | 0,533 - 0,793 | 0,967 | 0,965 - 0,970 |
| 16 | Thilaganathan (1999) | 9774 | 21 | 0,2 | 0,810 | 0,581 - 0,946 | 0,922 | 0,916 - 0,927 |
| 17 | Voigt (2001) ^g | 4008 | 28 | 0,7 | 0,714 | 0,513 - 0,868 | 0,998 | 0,996 - 0,999 |
| 18 | Wayda (2001) | 6825 | 17 | 0,2 | 1,000 | 0,805 - 1,000 | 0,959 | 0,954 - 0,964 |
| | | Summe: 111 131 | Summe: 359 | Median: 0,35 | | Median: 0,692 | | Median: 0,956 |
| 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

In allen Studien, die die Trisomie 21 im 1. Trimester untersuchten, wurde die NT-Messung angewendet. 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 geringere Detektionsraten als jene mit Untersuchern mittleren Qualifikationsniveaus. Studien, deren eingesetzte Geräte über 256 Graustufen verfügten, erzielten geringere Detektionsraten. Studien, deren Geräte 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 50 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

Um die Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und der Detektionsrate genauer zu untersuchen, wurden im Folgenden die Studien im ersten Trimester 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 = 14 | | Qualifikation | | |
|---|--------------------------------|--|--|----------------|
| | | hoch | mittel | niedrig |
| Qualität der Geräte | erfüllen DEGUM-Kriterien | 2 ^a 0,818 ^b 0,846 ^c | 3 ^a 0,833 ^b 0,953 ^c | 0 ^a |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 1 ^a | 8 ^a 0,722 ^b 0,967 ^c | 0 ^a |
| 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 entspricht den einfaktoriellen Zusammenhängen. Analog zu den einfaktoriellen Analysen fanden 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 = 8 | Qualifikation | | | n = 6 | 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 |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 1 ^a | 5 ^a 0,720 ^b 0,980 ^c | 0 ^a | | erfüllen DEGUM-Kriterien nicht | 0 ^a | 3 ^a 0,730 ^b 0,930 ^c | 0 ^a |
| a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe b: gepoolte Sensitivität c: gepoolte Spezifität | | | | | | | | | |

Die dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Gruppe der retrospektiven Studien mit Untersuchern der Stufe 2 fanden 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 14 Studien ein. 8 der eingeschlossenen Studien waren prospektiv angelegt. 6 erreichten das höchste Qualitätsniveau (QUADAS \geq 9), 7 das mittlere (QUADAS = 4–8) und 1 das niedrigste (QUADAS \leq 3). In 3 der Studien wurde das Qualifikationsniveau der Untersucher als hoch, in den 11 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. Alle 14 Studien im 1. Trimester 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 | Bewley (1995) | 1124 | 2 | 0,18 | 0,500 | 0,013- 0,987 | 0,939 | 0,924- 0,953 |
| 2 | Bilardo (1998) | 1603 | 6 | 0,37 | 0,667 | 0,223- 0,957 | 0,967 | 0,958- 0,976 |
| 3 | Böhmer (2003) | 193 | 1 | 0,52 | 1,000 | 0,025- 1,000 | 0,792 | 0,727- 0,847 |
| 4 | Cheng (2003) | 3129 | 5 | 0,16 | 1,000 | 0,478- 1,000 | 0,952 | 0,944- 0,960 |
| 5 | Dimitrova (2002) | 1141 | 2 | 0,18 | 1,000 | 0,158- 1,000 | 0,948 | 0,934- 0,960 |
| 6 | Dimitrova (2005) | 403 | 4 | 0,99 | 0,500 | 0,068- 0,932 | 0,872 | 0,835- 0,903 |
| 7 | Has (2006) | 4571 | 5 | 0,11 | 0,800 | 0,284- 0,995 | 0,953 | 0,947- 0,959 |
| 8 | Jäger (1998) | 3145 | 2 | 0,06 | 1,000 | 0,158- 1,000 | 1,000 | 0,999- 1,000 |
| 9 | Kim (2006) | 2544 | 5 | 0,20 | 0,800 | 0,284- 0,995 | 0,937 | 0,926- 0,946 |
| 10 | Panburana (2001) | 2064 | 2 | 0,10 | 1,000 | 0,158- 1,000 | 0,971 | 0,963- 0,978 |
| 11 | Pandya (1995) | 20257 | 40 | 0,20 | 0,750 | 0,588- 0,873 | 0,995 | 0,994- 0,996 |
| 12 | Voigt (2001) | 3992 | 12 | 0,30 | 1,000 | 0,735 - 1,000 | 0,998 | 0,996 - 0,999 |
| 13 | Wayda (2001) | 6816 | 8 | 0,12 | 0,875 | 0,473 - 0,997 | 0,959 | 0,954 - 0,964 |
| | | Summe: 50 982 | Summe: 94 | Median: 0,18 | | Median: 0,875 | | Median: 0,953 |
| 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. 97,1 bzw. 99,8 bzw. 100 %). Die Spezifitäten bewegten sich zwischen 79,2 % (Se = 100 %) und 100 % (Se = 100 %). Die mediane Sensitivität lag bei 87,5 %, die mediane Spezifität bei 95,3 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten belief sich auf $I^2 = 19,1$ %, 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 | Stichprobe ^a | Fehlbildungen ^b | Prävalenz (in %) ^c | Se ^d | 95%-KI ^e für Se ^d | Sp ^f | 95%-KI ^e für Sp ^f |
|---|------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|
| 1 | Bilardo (1998) | 1598 | 1 | 0,06 | 1,000 | 0,025- 1,000 | 0,967 | 0,958- 0,976 |
| 2 | Cheng (2003) | 3125 | 1 | 0,03 | 1,000 | 0,000- 0,975 | 0,952 | 0,944- 0,960 |
| 3 | Kim (2006) | 2542 | 3 | 0,12 | 0,667 | 0,094- 0,992 | 0,937 | 0,926- 0,946 |
| 4 | Panburana (2001) | 2063 | 1 | 0,05 | 1,000 | 0,025- 1,000 | 0,971 | 0,963- 0,978 |
| 5 | Pandya (1995) | 20228 | 11 | 0,05 | 0,818 | 0,482- 0,977 | 0,995 | 0,994- 0,996 |
| 6 | Voigt (2001) | 3985 | 5 | 0,13 | 1,000 | 0,478- 1,000 | 0,998 | 0,996- 0,999 |
| | | Summe: 33 541 | Summe: 22 | Median: 0,055 | | Median: 1 | | Median: 0,969 |
| 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 = 93,7 %) und 100 % (Sp = 95,2 % bzw. 96,7 % bzw. 97,1 % bzw. 99,8 %). Die Spezifitäten lagen zwischen 93,7 % (Se = 66,7 %) und 99,8 % (Se = 100 %). Der Median der Sensitivitäten lag bei 100 %, der Median der Spezifitäten bei 96,9 %. 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 |
| | | Summe: 1856 | Summe: 44 | Median: 0,11 | 0,682 ^g | 0,524 – 0,814 ^g | 1,000 ^g | 1,000-1,000 ^g |
| 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: gepoolte Werte, da in dieser Auswertung die Heterogenität unter $I^2 = 75\%$ lag | | | | | | | | |

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 vorgehen.

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 |
| | | Summe: 102 518 | Summe: 589 | Median: 1,25 | | Median: 0,445 | | Median: 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. Bezüglich der Erfüllung der DEGUM-Kriterien konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden, da keines der Geräte die 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 54 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

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 |
| 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 13, in denen kardiovaskuläre Fehlbildungen untersucht wurden. Da die Studien von Carvalho (2002) bezüglich zweier Trimester ausgewertet wurde, erscheint sie in dieser Auswertung zweimal. 5 dieser Studien führten die Untersuchungen im 1. Trimester, 5 im 2., 1 in allen 3 Trimestern und je 1 im 1. bis 2. bzw. im 2. bis 3. Trimester durch. 7 dieser Studien waren prospektiv angelegt, 6 erreichten das höchste und 8 das mittlere Qualitätsniveau. Die Qualifikation der Untersucher wurde in 2 der Studien der höchsten, in 11 der mittleren und in 1 der niedrigsten Stufe zugeteilt. 6 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 | Bruns (2006) | 3664 | 20 | 0,5 | 0,200 | 0,057 - 0,437 | 0,958 | 0,951 - 0,964 |
| 2 | Buskens (1996) | 5319 | 62 | 1,2 | 0,032 | 0,004 - 0,112 | 0,999 | 0,998 - 1,000 |
| 3 | Carvalho (2002) ^g | 7339 | 26 | 0,4 | 0,154 | 0,044 - 0,349 | 0,965 | 0,961 - 0,969 |
| 4 | Carvalho (2002) ^h | 9277 | 40 | 0,4 | 0,750 | 0,588 - 0,873 | 0,907 | 0,901 - 0,913 |
| 5 | Hafner (1998) | 4234 | 23 | 0,5 | 0,478 | 0,268 - 0,694 | 0,985 | 0,981 - 0,988 |
| 6 | Hagemann (2004) | 3980 | 106 | 2,7 | 0,972 | 0,920 - 0,994 | 1,000 | 0,999 - 1,000 |
| 7 | Jäger (1998) | 3145 | 21 | 0,7 | 0,762 | 0,528 - 0,918 | 1,000 | 0,999 - 1,000 |
| 8 | Kirk (1997) | 16121 | 111 | 0,7 | 0,658 | 0,562 - 0,745 | 0,999 | 0,999 - 1,000 |
| 9 | Ogge (2006) | 6368 | 58 | 0,9 | 0,655 | 0,519 - 0,775 | 0,997 | 0,996 - 0,999 |
| 10 | Rustico (1995a) ⁱ | 3079 | 14 | 0,5 | 0,714 | 0,419 - 0,916 | 0,998 | 0,996 - 0,999 |
| 11 | Rustico (1995b) ^j | 3945 | 17 | 0,4 | 0,529 | 0,278 - 0,770 | 0,999 | 0,998 - 1,000 |
| 12 | Rustico (2000) | 4785 | 41 | 0,9 | 0,098 | 0,027 - 0,231 | 1,000 | 0,999 - 1,000 |
| 13 | Tegnander (2006) | 29451 | 82 | 0,3 | 0,427 | 0,318 - 0,541 | 1,000 | 1,000 - 1,000 |
| 14 | Vimpelli (2006) | 584 | 6 | 1,0 | 0,167 | 0,004 - 0,641 | 0,986 | 0,973 - 0,994 |
| | | Summe: 101 291 | Summe: 627 | Median: 0,6 | Median: 0,504 | | Median: 0,999 | |
| <p>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.</p> | | | | | | | | |

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 50,4 %, der Median der Spezifitäten bei 99,9 %. Die Heterogenität der Sensitivitäten lag bei $I^2 = 95,3\%$, 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 55 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 war ein p-Wert von 5 % festgelegt worden.

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 = 14 | | 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 | 3 ^a | 8 ^a 0,638 ^b 0,993 ^c | 1 ^a |
| | nicht | | 0,591 ^b 0,984 ^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, 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 = 8 | Qualifikation | | | n = 6 | Qualifikation | | | |
| | hoch | mittel | niedrig | | hoch | mittel | niedrig | |
| Qualität der Geräte | erfüllen DEGUM-Kriterien | 1 ^a | 1 ^a | 0 ^a | erfüllen DEGUM-Kriterien | 0 ^a | 1 ^a | 0 ^a |
| | erfüllen DEGUM-Kriterien | 0 ^a | 5 ^a 0,597 ^b 0,980 ^c | 1 ^a | erfüllen DEGUM-Kriterien | 2 ^a 0,743 ^b 0,999 ^c | 3 ^a 0,581 ^b 0,993 ^c | 0 ^a |
| | nicht | | | | nicht | | | |
| a: Anzahl der Studien in dieser Subgruppe b: gepoolte Sensitivität c: gepoolte Spezifität | | | | | | | | |

Die dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen zeigten in der Subgruppe der retrospektiven Studien bei Geräten, die den Anforderungen der DEGUM nicht entsprachen, höhere Detektionsraten bei besserer Qualifikation der Untersucher. Bei mittelmäßiger Qualifikation und weniger guten Geräten erzielten prospektive Studien geringfügig höhere Detektionsraten bei etwas geringerer Spezifität. Bezüglich der Qualifikation der Untersucher bestätigten diese Ergebnisse die einfaktoriellen Analysen.

5.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Analysen nach Anomalien 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 Anomalien 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 Anomalien und Trimestern gegliederten Auswertungen wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. 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 6 von 7 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. Eine Analyse war wegen der fehlenden Vergleichsgruppe nicht durchführbar. 2 der negativen Assoziationen 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 4 der 6 durchführbaren Analysen mit höheren Detektionsraten verknüpft, in 2 mit geringeren. In einem Fall war mangels

Vergleichsgruppe keine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Qualifikation der Untersucher möglich. Aus den eingeschlossenen Studien lässt sich hinsichtlich dieser Größe allenfalls 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 5 von 7 Analysen höhere Detektionsraten. In 2 Analysen zeigte sich ein umgekehrter Effekt. Hier lässt sich also ebenfalls ein leichter 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 1 der 4 einfaktoriellen Analysen, in denen sich positive Zusammenhänge abzeichneten, wurden diese durch die zwei- bzw. dreifaktoriellen Analysen teilweise infrage gestellt. Hier lässt sich daher ebenfalls nur 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 = 1,0 %), 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 Anomalie und Zeitpunkt der Untersuchung

| Analyse | Untersuchte Anomalie(n) | 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/ 97,1/ 99,8/100) | 79,2 (100) – 100 (100) |
| 8 | Trisomie 13 | alle | 66,7 (93,7) – 100 (95,2/ 96,7/ 97,1/ 99,8) | 93,7 (66,7) – 99,8 (100) |
| 9 | Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten | alle | 56,7 (100) – 100 (100) | 100 (56,7) – 100 (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 ^f | 1 | negativ | negativ | positiv | negativ | positiv |
| 2 | Alle fetalen Anomalien | 2 | negativ ^c | negativ | positiv | positiv | k. A. ^d |
| 3 | Alle fetalen Anomalien | andere | keine Sensitivitätsanalysen vorgesehen | | | | |
| 4 | Alle Chromosomenanomalien ^f | 1 | negativ ^c | kein ^e | negativ ^c | positiv | positiv ^c |
| 5 | Alle Chromosomenanomalien | 1 – 2 | k. A. ^d | positiv | k. A. ^d | positiv | k. A. ^d |
| 6 | Trisomie 21 | alle | negativ | negativ | negativ | negativ | positiv |
| 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 | negativ | positiv | positiv | positiv | k. A. ^d |
| 11 | Kardiovaskuläre Fehlbildungen | alle | negativ ^c | negativ | positiv | positiv | positiv |
| <p>a: Se = Sensitivität</p> <p>b: lt. DEGUM-Kriterien</p> <p>c: Dieser Zusammenhang wurde durch die zwei- bzw. dreifaktoriellen Sensitivitätsanalysen teilweise infrage gestellt.</p> <p>d: k. A. = keine Subgruppenanalysen möglich</p> <p>e: kein = kein eindeutiger Zusammenhang feststellbar</p> <p>f: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt.</p> | | | | | | | |

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 (2,0) | 34,1 | 97,5 | 46,5 (21,8) | 95,9 (98,6) |
| 2 | Alle fetalen Anomalien | 2 | 6,0 (1,6) | 64,9 | 99,9 | 97,6 (91,3) | 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 | 95,3 | 10,4 (11,7) | 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 (0,35) | 69,2 | 95,6 | 5,9 (5,2) | 99,9 (99,9) |
| 7 | Trisomie 18 | alle | 0,1 (0,18) | 87,5 | 95,3 | 1,8 (3,2) | 100 (100) |
| 8 | Trisomie 13 | alle | 0,03 (0,055) | 100,0 | 96,9 | 1,0 (1,7) | 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 (0,6) | 50,4 | 99,9 | 87,7 (75,3) | 99,3 (99,7) |
| <p>a: Prävalenzen lt. Angaben des Geburtenregisters Mainzer Modell 2001–2005 (n=15 902)</p> <p>b: Median der Sensitivitäten in dieser Analyse</p> <p>c: Median der Spezifitäten in dieser Analyse</p> <p>d: positiv prädiktiver Wert</p> <p>e: negativ prädiktiver Wert</p> <p>f: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt.</p> <p>g: In dieser Gruppe lagen die Heterogenitäten unterhalb des Grenzwerts von 75 %. Daher wurden hier gepoolte Werte angegeben.</p> | | | | | | | |

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 [36-40]. Bei den Recherchen zu diesem Bericht fand sich nur eine systematische Übersicht, die den Einfluss dieser Faktoren auf die Detektionsrate systematisch untersuchte [37]. 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 [24,40-46]. 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 des Lernkurveneffekts bei den Untersuchern und eines etablierten Systems der Qualitätskontrolle, um einen hohen Grad an Genauigkeit und Verlässlichkeit zu erzielen [36,47,48]. Manche Autoren haben Auswertungsmethoden zur Qualitätskontrolle entwickelt [49,50].

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. Bei keiner der vorhandenen Studien war dies die primäre Fragestellung. 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, die jedoch nicht in diesen Bericht eingeschlossen werden konnten, 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 %) [24]. 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 Studie von Crane 1994 (RADIUS-Studie) [51]. 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 [40] (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 [44] (eingeschlossen wurde die Publikation dieser Studie von Bilardo (1998) [67]). 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) [44].

Wald et al. führten eine multizentrische Studie mit über 47 000 Schwangerschaften im 1. Trimester durch [46]. 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 fand eine hohe Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Testgenauigkeit. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer systematischer Übersichtsarbeiten überein [37,52]. 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 [37,38,53]. 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 [53]. 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 [46].

Die SURUSS-Studie wurde aus vorliegendem Bericht ausgeschlossen, da die Gerätequalitäten nur für die 10 am häufigsten benutzten Geräte angegeben wurden [46]. Es war keiner der Publikationen zu dieser Studie zu entnehmen, welchen Anteil diese Geräte von allen eingesetzten Geräten ausmachen. 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%) [46]. 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.

In den 60 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 5/7 Analysen positiv, in 2/7 negativ) bzw. Geräten, die den aktuellen Anforderungen der DEGUM genügen (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 jeweiliger 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 [53]. 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 eingeschlossene Arbeiten haben sich mit der Frage nach den geeignetsten Grenzwerten für ein positives Testergebnis befasst [35,54,55]. 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 Grenzwerts inkonsistent. Ihre Aussagekraft beruht jedoch auf wenigen Studien und indirekten Vergleichen und ist daher eingeschränkt.

Die NT-Messung zur Entdeckung kongenitaler Herzfehler ist in der Übersicht von Makrymidas et al. untersucht worden [37,56]. 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 4 Studien ein, die kardiale Fehlbildungen mittels NT-Messung im 1. Trimester untersuchten. 3 dieser Studien wandten einen festen Grenzwert für ein positives Testergebnis von 2 mm an. Hier wurden Sensitivitäten zwischen 15,4 % und 47,8 % bei entsprechenden Spezifitäten von 96,5 % und 98,5 % 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.

Keine der eingeschlossenen Arbeiten untersuchte ein Verfahren, das dem derzeit in Deutschland praktizierten Vorgehen entspricht. Hierzulande wird ohne genaue Messung im Mutterpass vermerkt, wenn ein „dorsothorales Ödem“ – also eine auffällig vergrößerte Unterhautschicht über der zervikalen Wirbelsäule – entdeckt wird. Da sich aus den ausgewerteten Studien jedoch zeigt, dass nur geringe Änderungen von (gemessenen) Grenzwerten gravierende Auswirkungen auf die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Messung haben können, ist eine binäre Beurteilung der NT (Ödem vorhanden / nicht vorhanden) ohne genauere Messung (bzw. Angabe von Messwerten) nicht zu empfehlen. Die diagnostische Güte eines derartigen Verfahrens ist völlig ungeklärt. Es könnte sowohl viele falsch positive als auch falsch negative Diagnosen mit entsprechend negativen Konsequenzen hervorrufen.

6.4 Andere 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 [57]. 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 [58]. 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 [52]. In dieser Arbeit variieren die Detektionsraten (Sensitivitäten) bezüglich des Down-Syndroms bei gleichen 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 [56]. 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 nach Auffassung der Autoren nur bei jedem 16. Fetus mit einem positiven Testergebnis tatsächlich eine kardiale Fehlbildung feststellbar [56].

Sehr umfangreich ist der HTA-Bericht zur routinemäßigen Ultraschalluntersuchung vor der 24. SSW vom NHS Quality Improvement Scotland [59]. 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 pro Schwangerschaft, 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 haupt-

sächlich auf 2 Studien, die oben erwähnte SURUSS-Studie [46] und die schottische CUBS-Studie (Clinical Utility Baseline Study) [58,60]. 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 Datenverarbeitungssysteme bei Mutterschaftsdiensten in ganz Schottland geben sollte, 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 [61]. 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 [43,45,62-64]. Die beiden Studien von Pajkrt et al. [44-46] untersuchten die NT-Messung. Die dritte Referenz ist eine Empfehlung einschlägiger Fachgesellschaften ohne eigene empirische Untersuchung [46,64]. Die vierte beschreibt die Implementierung eines Qualitätsmanagement-Programms [43], bei der fünften zitierten Arbeit handelt es sich um die SURUSS-Studie [46]. 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 [37]. 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 2 Studien beziehen [44-46,60].

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts lassen sich lediglich 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 50 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 14 Studien, wobei die niedrigsten Detektionsraten sowohl im 1. als auch im 2. Trimester erzielt wurden [39,41,65,66], 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 Spannweite der Ergebnisse.

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

| Übersicht | Fehlbildungen | Trimester | Eingeschlossene Primärstudien | 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) [58] | Neuralrohrdefekt | 2 | 13 | 40-100 | 99-100 | ja | nein | nein |
| Smith-Bidmann (2001) [52] | Trisomie 21 (NT-Messung) | 2 | 10 | 4 (2-10) | 99 (99-100) | ja | nein | nein |
| Makrymidas (2003) [56] | Kardiovaskuläre Fehlbildungen (NT) | 1 | 8 | 37 (25-51) | 96,9 (95,1 – 97,6) | ja | nein | nein |
| NHS QiS (2004) [59] ^a | Trisomie 21 | 1 | k. A. | 75 | 97,5 | ja | SURUSS [46] CUBS [58,60] | SURUSS [46] ^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 | | | |
| Zwerchfellhernie | 2 | k. A. | 69 | 100 | | | | |
| Randall (2005) [37] | Kardiovaskuläre Fehlbildungen | 2 | 5 | 83,3-94 | 99,9-100 | ja | ja indirekte Vergleiche | ja indirekte Vergleiche |

a: Alle Angaben sind Tabelle 7-4 des zitierten HTA-Berichts 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 selben Problemen in verstärkter Form behaftet: 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 [67]. 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 [68-71]. 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 gesamt (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. Dies half, 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. Teilweise fanden sich in unterschiedlichen Publikationen inkonsistente Angaben bezüglich der Teilnehmerzahlen. Die Gesamtteilnehmerzahl musste daher der 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 gemäß der Bewertung mit dem QUADAS-Instrument bekamen. Zum Beispiel berichteten rund 78,3 % der eingeschlossenen Studien nicht, wie die Teilnehmer für die Studie ausgewählt worden waren. Nur 15 % aller eingeschlossenen Studien lieferten genaue Angaben zum Referenzstandard. In 86,7 % der Studien wurde nicht derselbe Referenzstandard für Teilnehmer mit einem positiven bzw. negativen Ultraschallbefund verwendet. Bei 86,7 % der Studien blieb unklar, wie mit „nicht interpretierbaren“ Ergebnissen umgegangen wurde; und 66,7 % 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 [72-75], und es wurden Maßnahmen vorgeschlagen, um dieses Problem zukünftig zu verringern [72,76,77], beispielsweise durch eine einheitliche Berichterstattung gemäß dem STARD-Statement [72].

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 [78], 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 [42]. 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 [35,55,79]. 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 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 [80]. 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 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 [81,82]. 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 Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht

Zum Vorbericht sind insgesamt 11 schriftliche Stellungnahmen frist- und formgerecht eingegangen. Aufgrund dieser Stellungnahmen fand am 22.01.2008 eine Erörterung mit den Stellungnehmenden statt. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen und aus der

Erörterung bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

6.6.1 Zentrale Begriffe

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass im Vorbericht die Begriffe „fetale Anomalie“ und „Fehlbildung“ nicht klar definiert und manchmal missverständlich gebraucht würden.

In der Erörterung zeigte sich jedoch, dass auch innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft keine einheitlichen Definitionen existieren. Insbesondere bezüglich der Anomalien herrschte Uneinigkeit: Während ein Teil der anwesenden Experten unter „Anomalien“ alle Abweichungen vom Normalen (inklusive Anomalien der Plazenta, Wachstumsretardierungen etc.) subsumierte, ging ein anderer Teil davon aus, dass damit hierbei lediglich die schwerwiegenden, kongenitalen Anomalien des Feten gemeint waren. Nachdem auch der Titel des Auftrags sich auf die *fetalen* Anomalien bezieht, richtet sich der Fokus des vorliegenden Berichts auf die schwerwiegenden Anomalien des Fetus.

Fehlbildungen werden in diesem Bericht als Sonderform der fetalen Anomalien verstanden. Eine Erläuterung der Begriffe und ihrer Verwendung im Rahmen des vorliegenden Berichts wurde im Hintergrund ergänzt.

Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen und in der Erörterung angemerkt, dass die Nackentransparenzmessung mit dem frühen Fehlbildungsscreening verwechselt worden sei.

Eine Verwechslung der Begriffe lag im Vorbericht nicht vor. Lediglich konnten zum frühen Fehlbildungsscreening keine Studien in diesen Bericht eingeschlossen werden. Daher beziehen sich die dargestellten Ergebnisse allein auf die NT-Messungen im ersten Trimester.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien zum frühen Fehlbildungsscreening findet sich beispielsweise bei Becker 2006 [34]. Auch diese Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Das Gestationsalter der untersuchten Feten reichte von 11 + 0 bis 14 + 6 Wochen. Die Sensitivitäten in diesen Studien reichten von 18,2 % bis 64,7 %. Angaben zu Spezifitäten wurden in dieser Arbeit nicht gemacht.

In der Erörterung wurde jedoch darauf hingewiesen, dass zu diesem frühen Zeitpunkt meist nur die schwereren Fehlbildungen entdeckt würden, so dass ein möglicher therapeutischer Nutzen eines derartigen Screenings als eher gering eingeschätzt werden müsse. Entsprechende Studien zur Messung dieses Effekts fehlen jedoch bislang.

6.6.2 Fragestellung des Berichts

In einigen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass der Nutzen des Ultraschallscreenings bezüglich vielfältiger Aspekte (z.B. genaue Bestimmung des Gestationsalters, Entdeckung von Wachstumsretardierungen, Placenta praevia, ...) bereits

nachgewiesen und gut dokumentiert sei. Es wurde angemerkt, dass sich der Nutzen von Ultraschalluntersuchungen nicht allein auf die Entdeckung von fetalen Anomalien beziehe.

Dazu ist zu bemerken, dass es nicht das Ziel dieses Berichts war, den Nutzen des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft zu bewerten. Vielmehr sollten im Rahmen dieser Arbeit die Detektionsraten unterschiedlicher Untersuchungsverfahren in Abhängigkeit von der Qualifikation der Untersucher bzw. der Qualität der Geräte untersucht werden. Detektionsraten sind zwar ein wesentlicher Nutzenaspekt jeglichen Screeningverfahrens; allein aufgrund der Detektionsraten kann jedoch der Nutzen einer Screeningmaßnahme nicht beurteilt werden [83].

6.6.3 Aspekte der Ethik und Aufklärung

In mehreren Stellungnahmen und in der Erörterung wurde kritisch angemerkt, dass der vorliegende Bericht zu ethischen Aspekten und zur Aufklärung von schwangeren Frauen / Paaren keine Information enthält.

Dieser Bericht enthält keine Aspekte der Aufklärung und Ethik, da diese im Rahmen der Aufarbeitung dieses Themas im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) von der Frage der diagnostischen Güte getrennt wurden. Das zweite Teilthema „Anforderungen an die Aufklärung, Einwilligung und Beratung im Zusammenhang mit Ultraschallscreening von Schwangeren zu medizinischen und psychosozialen Aspekten vor dem Hintergrund der vielfältigen rechtlichen Implikationen“ wird gegenwärtig im G-BA aufgearbeitet und eine Auftragsvergabe vorbereitet.

Des Weiteren wurde zu bedenken gegeben, dass eine NT-Messung die Genauigkeit der Amniozentese nie erreichen werde und dass mit dieser Methode möglicherweise eine falsche Sicherheit vermittelt würde.

Diesem Argument wurde im Rahmen der Erörterung von anderen Stellungnehmenden entgegengehalten, dass mithilfe der NT-Messung viele Amniozentesen erspart blieben, die ihrerseits mit einem Risiko behaftet seien. Außerdem wären viele Frauen / Paare mit einer Sicherheit (Sensitivität) von 80 % zufrieden.

Im Rahmen der Erörterung wurde auch darauf hingewiesen, dass sich durch die Einführung und Verbesserung der Ultraschalluntersuchungen bestimmte ethische Dilemmata aufgelöst oder zumindest verringert hätten. Beispielsweise sei nach Auffassung eines Teilnehmers eine Rötelinfection in der Schwangerschaft früher eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gewesen. Heute könne dieser durch Ultraschalluntersuchungen häufig vermieden werden.

Weitere wichtige Aspekte, beispielsweise der Versorgungsgestaltung oder des Problems der zunehmenden Medikalisierung der Schwangerschaft, die in der Erörterung angesprochen wurden, sind nicht Teil der Fragestellung des vorliegenden Berichts und sollten daher im Rahmen der Aufarbeitung der zweiten Teilfrage berücksichtigt werden.

6.6.4 Gerätequalität und Einschlusszeitraum

In einigen Stellungnahmen wurde erwähnt, dass der technische Fortschritt in diesem Bereich sehr groß sei, sodass die Ergebnisse von Studien, die älter als 10 Jahre sind, mittlerweile nicht mehr mit der aktuellen Versorgungssituation vergleichbar seien. Dieser Aspekt wurde auch in der Erörterung ausführlich diskutiert.

Aufgrund dieser Anmerkungen ist eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse berechnet worden, indem aus den Ergebnistabellen des vorliegenden Berichts alle Studien entfernt wurden, die vor 2002 publiziert wurden. Diese Sensitivitätsanalyse zeigt jedoch kaum Änderungen in den Detektionsraten. Eine Tabelle mit den Spannweiten der Sensitivitäten und Spezifitäten der eingeschlossenen Studien, die ab 2002 publiziert wurden, ist in Anhang H abgedruckt.

6.6.5 Ausschluss relevanter Studien

Eine wesentliche Anmerkung aus den Stellungnahmen betraf die Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Es wurde angemerkt, dass durch die strengen Kriterien bezüglich der Qualifikationen und Gerätequalitäten wichtige (Register-)Studien nicht berücksichtigt werden konnten und dass der Bericht dadurch systematisch verzerrt sein könnte.

Die Fragestellungen des Einflusses der Qualifikation der Untersucher und der Qualität der Geräte können jedoch nur gemeinsam untersucht werden, da sie jeweils für den Zusammenhang der anderen Variable mit der Detektionsrate eine wichtige Störgröße darstellen. Die Bedeutungen dieser Variablen sind auch in der Erörterung bestätigt worden, wobei die Teilnehmer der Qualifikation der Untersucher die größere Bedeutung zusprachen. Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien scheinen daher für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung angemessen.

Um Bias-Potenzial des vorliegenden Berichts dennoch zu prüfen, wurden die Ergebnisse größerer Studien, die aus der Bewertung dieses Berichts ausgeschlossen waren, mit den hier vorliegenden Ergebnissen verglichen. Tabelle 43 zeigt die Detektionsraten zentraler und im Zuge der Anhörung genannter Multicenter- bzw. Registerstudien, die nicht in diesen Bericht eingeschlossen werden konnten. Die Detektionsraten liegen alle innerhalb der im Bericht ermittelten Spannweite. Eine systematische Verzerrung lässt sich vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse nicht feststellen.

Tabelle 43: Detektionsraten ausgeschlossener Register- / Multicenterstudien

| Autor (Jahr) | Studie | Fehlbildung/ en | Zeitpunkt der Untersuchung | Detektionsraten | Detektionsraten im Bericht |
|----------------------------|--------------------------|---|-----------------------------------|--|---|
| Wellesley (2004) [84] | Euroscan | T21 | alle Trimester | US: 24% Alle Methoden: 53% | 6,3 – 100% |
| | | T21 | 1 Untersuchung 18-22 Wochen | US: 30% Alle Methoden: 59% | 6,3 – 37,5% |
| | | T21 | 2 Untersuchungen 18-22 Wochen | US: 24% Alle Methoden: 65% | 69,2 – 71,4% |
| | | T21 | 3 Untersuchungen 12, 18-22, 30-32 | US: 29% Alle Methoden: 63% | k.A. |
| | | T21 | 2 oder 3 Untersuchungen | US: 3% Alle Methoden: 6% | k.A. |
| Gasiorek-Wiens (2001) [85] | Multicenter (D / A / CH) | T21 | 1. Trimester (NT-Messung) | DR = 82% FPR = 8% | 33,3 – 100% (Md = 74,3%) FPR: 0,5 – 20,8% (Md = 5,4%) |
| Wald (2003) [46] | SURUSS | T21 | 1. Trimester (NT-Messung) | DR = 45,9% (Alter + NT = 60%) FPR = 5% | 33,3 – 100% (Md = 74,3%) FPR: 0,5 – 20,8% (Md = 5,4%) |
| De Vigan (2001) [68] | Euroscan | Alle Chromosomenanomalien | 2. Trimester | 38,9% | 56,5% (1 Studie) |
| Grandjean (1999) [86] | Eurofetus | schwerwiegende strukturelle Fehlbildungen | 2. Trimester | 73,7% | 16,6 – 81,0 |

6.6.6 Mehrstufenkonzept

In zwei Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die diesem Bericht zugrundeliegenden Arbeiten nicht der Versorgungsrealität in Deutschland entsprechen, da sie nicht ein mehrstufiges Screening beschrieben.

In den vorliegenden Bericht konnte tatsächlich keine Studie eingeschlossen werden, die ein mit dem deutschen Mehrstufenkonzept vergleichbares Screening untersucht hat. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Detektionsraten der Stufe I in Deutschland die Detek-

tionsraten des gesamten Screeningprogramms bestimmen. Darüber konnte im Rahmen der Erörterung ein Konsens mit den anwesenden Experten erzielt werden.

Gleichzeitig wurde in einer Stellungnahme erwähnt, dass die Arbeiten von Tegnander [40] und Bernaschek [18] durchaus geeignet seien, die Sinnhaftigkeit eines Mehrstufenkonzepts zu belegen.

Die Arbeit von Tegnander et al. [40] ist in den Bericht eingeschlossen. Sie kommt in der Tat zu dem Ergebnis, dass besser qualifizierte Untersucher (etwa 20 %) höhere Detektionsraten bezüglich kongenitaler Herzfehler erreichen. Die Operationalisierung der Qualifikation in dieser Arbeit unterscheidet sich aber erheblich vom deutschen Mehrstufenkonzept. So werden in dieser Arbeit Untersucher mit bis zu 2000 Untersuchungen als geringer qualifiziert eingestuft. Im DEGUM-Konzept kann im Vergleich dazu ein Untersucher ab 300 Untersuchungen die Stufe II erreichen. Außerdem wurden in der Arbeit von Tegnander et al. die Untersuchungen von Nichtmedizinerinnen („sonographers“ und „midwives“) durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit auf das deutsche Mehrstufenkonzept erscheint daher schwierig.

Die Arbeit von Bernaschek et al. [18] wurde aufgrund fehlender Angaben zu den Geräten aus diesem Bericht ausgeschlossen. Die Operationalisierung der Qualifikation erfolgt in dieser Arbeit analog zu den DEGUM-Stufen (I = niedergelassener Arzt bis III = spezialisiertes tertiäres Zentrum). Die Publikation liefert aber keine genaueren Angaben zu den Voraussetzungen der jeweiligen Untersucher, sodass ein Vergleich mit dem deutschen Mehrstufenkonzept schwierig ist. Darüber hinaus berücksichtigt das Studiendesign nicht, dass in den 3 Stufen erhebliche Selektionseffekte vorliegen können. Einige Frauen wurden wahrscheinlich mit mehrfacher positiver Diagnose aus niedrigeren Stufen in das Stufe III-Haus überwiesen, was einen direkten Vergleich der Qualifikationen in unselektierten Kollektiven unmöglich macht. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass mit höherer Qualifikation der Untersucher die Detektionsraten zunehmen. Aufgrund der nur sehr knappen Beschreibung der Qualifikationsstufen und der nicht erfolgten Berücksichtigung der Selektionseffekte sind auch die Ergebnisse dieser Studie nur bedingt auf die aktuelle deutsche Versorgungssituation übertragbar.

Die unterschiedlichen Detektionsraten in Abhängigkeit von der Qualifikation / Erfahrung der Untersucher müssten daher in fairen Vergleichen (unselektiertes Niedrigrisikokollektiv in beiden Gruppen) prospektiv untersucht werden. Derartige Studien lagen im Rahmen dieses Berichts nicht vor.

Des Weiteren wurde sowohl in einer Stellungnahme als auch in der Erörterung darauf hingewiesen, dass aufgrund der teilweise sehr geringen Inzidenz bestimmter fetaler Anomalien niedergelassene Ärzte kaum die Möglichkeit hätten, die entsprechende Erfahrung zu sammeln, um diese Anomalien sicher erkennen zu können (ein Frauenarzt sehe in seinem

Berufsleben durchschnittlich 1 Spina bifida). Mit diesem Argument wird begründet, warum ein Mehrstufenkonzept, wie es in Deutschland etabliert ist, notwendig ist.

In der Erörterung wurde dieses Argument ausführlich diskutiert. Die Einschätzung, dass aufgrund der geringen Inzidenzen den niedergelassenen Ärzten die Erfahrung fehle, wurde von allen Anwesenden geteilt. Lediglich bezüglich der Konsequenzen war man sich anfangs uneinig. Zunächst wurden von verschiedenen Teilnehmern der Erörterung Studien erwähnt, die die Detektionsraten des Mehrstufenkonzepts ermittelt hatten. Keine der Arbeiten konnte in den Bericht eingeschlossen werden. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der zitierten Arbeiten in der Tabelle 44 zusammengefasst.

Tabelle 44: Detektionsraten des Mehrstufenkonzepts im deutschsprachigen Raum

| Studie | Zeitraum | Anzahl der Feten | Anzahl der Ultraschalluntersuchungen | Untersucherqualifikation | Sensitivität | Spezifität |
|-----------------------------------|-----------|---------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|------------|
| Krenz (1989) [87] | 1982-1986 | 76 700 | 3-5 ^a | alle | 14,3 % ^b | k.A. |
| | | | | alle | 34,2 % ^c | k.A. |
| Behrens (1999) [88] | 1986-1992 | 11 172 | Ø 6 | alle | 36,9 % ^d | k.A. |
| Queisser-Luft (1998) [89] | 1990-1994 | 20 248 | ≥ 3 | alle | 30,3 % | k.A. |
| Jahn (1999) [90] | 1990-1991 | 2499 | Ø 4,7 | alle | 40,6 % | 99,9 % |
| Bernaschek (1996) [18] | 1990-1991 | 25 587 | ≥ 2 | alle | 37 % | k.A. |
| | | | | I | 22 % | k.A. |
| | | | | I-II | 40 % | k.A. |
| | | | | III | 90 % | k.A. |
| Vial (2001) [24] | 1994-1998 | 38 110 ^e | ≥ 3 | alle | 55 % | k.A. |
| | | | | I-II | 47 % | k.A. |
| | | | | III | 75 % | k.A. |
| Petersen (2008) [91] | 2000 | 360 | ≥ 3 | alle | 25 % | 96,3 % |
| Queisser-Luft (2007) ^f | 2001-2005 | 15 902 | ≥ 3 | alle | 30,0 % | k.A. |

a: Die größte Gruppe der Schwangeren hatte zwischen 3 und 5 Untersuchungen
b: 14,3 % aller Fehlbildungen pränatal erkannt
c: 34,2% aller sichtbaren Fehlbildungen pränatal erkannt
d: davon 11,4% teilweise richtig bzw. nur als Symptom erkannt
e: nur Anzahl der Geburten angegeben
f: Nicht-publizierte Auswertung. Veröffentlichung mit Genehmigung der Autoren

Die resultierenden Sensitivitäten aller Stufen reichen in den 8 in der Erörterung erwähnten Studien von 14,3 % bis 55 %. Angaben zu den Spezifitäten finden sich nur in 2 der erwähnten Studien. Die Teilnehmer der Erörterung waren einig darüber, dass sich die Detektionsraten des deutschen Screeningprogramms in den vergangenen 10 Jahren nur unwesentlich verbessert haben. Nach längerer Diskussion bestand Einigkeit darüber, dass die Sensitivität von der Güte des Eingangsscreenings, also der Untersuchung auf Stufe I abhängt. Diese sei jedoch aus oben erwähnten Gründen trotz jahrelanger Bemühungen der Fachgesellschaften um die Fortbildung der niedergelassenen Ärzte nicht nachhaltig zu verbessern.

Die Teilnehmer der Erörterung waren sich schließlich weiterhin einig darüber, dass ein Screening auf fetale Anomalien auf Stufe I nicht sinnvoll ist. Als Alternative wurde vorgeschlagen, dass die niedergelassenen Ärzte der Stufe I zukünftig lediglich die „Basis-Ultraschalluntersuchungen“ durchführen sollten. Die schwangere Frau bzw. das Paar sollte in dieser Stufe über die Möglichkeit und die Risiken einer weiterführenden Ultraschalluntersuchung bei einem Spezialisten (Stufe II oder III) aufgeklärt werden und danach die Möglichkeit haben, sich für oder gegen diese Untersuchung zu entscheiden.

6.6.7 Kombination mit Serummarkern

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass eine NT-Messung in Kombination mit Serummarkern höhere Detektionsraten erziele. Es wurde die Frage gestellt, warum dieses Verfahren nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung war.

Die Kombination der NT-Messung mit Serummarkern erzielt in der Literatur in aller Regel höhere Detektionsraten. Da eine wesentliche Fragestellung des Berichtes jedoch die Abhängigkeit der Detektionsrate von der Qualifikation der Untersucher und der Qualität der Geräte war, erscheint für diese Fragestellung eine isolierte Betrachtung der NT-Messung möglich und sinnvoll. Darüber hinaus war die Fragestellung des Berichts durch die Themengruppe des G-BA in vorliegender Weise (also ohne Serummarker) konkretisiert worden.

6.6.8 Unselektiertes Kollektiv

Im externen Review und in der Erörterung wurde angemerkt, dass 3 der eingeschlossenen Studien nicht dem Einschlusskriterium E1 (unselektiertes Screeningkollektiv) entsprächen.

Nach erneuter Prüfung zeigte sich, dass sowohl die Arbeit von Becker [34], als auch die Arbeit von Acacio [33] nach eigenen Angaben Risikokollektive untersuchten. Beide Arbeiten wurden daher aus dem Abschlussbericht ausgeschlossen. In der Arbeit von Cunha et al. [92] lässt sich jedoch kein eindeutiger Hinweis auf ein Risikokollektiv ausmachen. Es wird sogar explizit erwähnt, dass die Frauen nicht selektiert wurden („nao selecionadas“). Zwar wird beschrieben, dass ein Teil der untersuchten Frauen in die Klinik überwiesen wurde, das alleine wurde jedoch im Rahmen dieses Berichts nicht als Ausschlussgrund gewertet. Weitere

Hinweise zu einem erhöhten Risiko finden sich in dieser Arbeit nicht. Abgesehen davon hätte ein Ausschluss dieser Arbeit keine Auswirkungen auf die Ergebnisse.

Im Rahmen der Erörterung wurde die Frage der Auswahl der Untersuchungsteilnehmerinnen eingehend diskutiert. Es konnte Einigkeit darüber erzielt werden, dass jede klinische Studie eine gewisse Auswahl darstellt und dass es beinahe unmöglich ist, eine Studie auf der II. oder III. Stufe durchzuführen, ohne eine selektierte Gruppe von Frauen zu erhalten. Dieser Tatsache muss jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse Rechnung getragen werden.

6.7 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 erwiesen. 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. Alle in der Erörterung vertretenen medizinischen Fachgesellschaften betonten ausdrücklich die Notwendigkeit einer derartigen Studie im deutschen Versorgungskontext, um die Qualität des hierzulande etablierten Programms valide abbilden zu können und versicherten ihre Unterstützung bei der Durchführung eines derartigen Projekts.

6.8 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. Gleichwohl findet sich die Eintragung „dorsonuchales Ödem“ im Mutterpass.

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 [19]. Am ehesten ist dieses Screeningverfahren daher mit dem strukturellen Fehlbildungsscreening im 2. Trimester vergleichbar. In den vorliegenden Bericht gingen lediglich 2 Studien ein, die ein Screening im 2. Trimester auf strukturelle Fehlbildungen untersuchten [93,94]. 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 [95]. Sie erzielte eine Sensitivität von 81,0 % (95 %-KI = 65,9 % – 91,4 %) und eine Spezifität von 99,9 % (95 %-KI = 99,9 % – 100 %).

Die Studie von Skupski et al. schloss 860 Frauen in der 18. bis 20. SSW ein [94]. 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 wenigen in diesen Bericht nicht eingeschlossenen Arbeiten zu vergleichbaren Programmen berichten Sensitivitäten vergleichbarer Screeningprogramme zwischen 14,3 % und 55 %. Folgt man der Logik mehrstufiger Screeningprogramme, sollten die Eingangstests möglichst sensitiv und die weiteren Tests möglichst spezifisch sein. Die in den angegebenen

Studien erzielten Sensitivitäten scheinen für ein flächendeckendes Screeningprogramm nicht ausreichend zu sein. Daher herrschte auch in der Erörterung zum vorliegenden Bericht unter den Anwesenden Einigkeit darüber, dass ein Eingangsscreening nicht durch Untersucher der Stufe I durchgeführt werden sollte. Vielmehr sollten nach Meinung der anwesenden Experten die niedergelassenen Gynäkologen nur die Basissonografie durchführen und darüber hinaus über die Möglichkeiten und Grenzen unterschiedlicher Screeningverfahren bezüglich fetaler Anomalien informieren. Auf expliziten Wunsch der Frau bzw. des Paares sollten sie die Frau zu einem Stufe-II-Diagnostiker überweisen.

Die positiv prädiktiven Werte für die Kategorien „alle fetalen Anomalien“ im 2. und im dritten Trimester, „Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten“, „strukturelle Fehlbildungen“ und „kardiovaskuläre Fehlbildungen“ liegen in den eingeschlossenen Arbeiten in einem Bereich jenseits der 75 %. Die entsprechenden Werte fallen für Anomalien, die mittels NT-Messungen diagnostiziert wurden, deutlich geringer aus (PPW = 1 % bis 46,5 %). 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. 95,3 %), so ergeben sich ein PPW von 10,4 % 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 Anomalien 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 [35]. 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 [96]. 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 liefert Hinweise darauf, dass im Rahmen des Ultraschallscreenings in der Schwangerschaft eine höhere Qualifikation bzw. größere Erfahrung der Untersucher und eine bessere Qualität der Geräte mit höheren Detektionsraten fetaler Anomalien assoziiert sind. Die indirekten 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 Frage, welche Mindestvoraussetzungen erfüllt sein müssten, damit adäquate Detektionsraten (z.B. Sensitivitäten $\geq 75\%$ bei Spezifitäten $\geq 95\%$) erreicht werden, lässt sich auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beantworten.

Zu dem in Deutschland etablierten Mehrstufenkonzept oder zu vergleichbaren Screeningmodalitäten konnten nur wenige Studien ausfindig gemacht werden. Keine dieser Studien erfüllte die Einschlusskriterien dieses Berichts. Die in diesen Studien erzielten Detektionsraten sind jedoch niedrig und stellen ein mehrstufiges Screeningprogramm mit Eingangsscreening auf Stufe I infrage.

Die Eintragung des „dorso-nuchalen Ödems“ in den Mutterpass ist eine weitere Besonderheit des deutschen Screeningprogramms, die in keiner der gefundenen Studien untersucht wurde. Welche Detektionsraten mit dieser Methode erzielt werden, ist unklar. Es sollte daher entweder eine NT-Messung nach international etablierten Methoden durchgeführt werden oder auf diese Eintragung im Mutterpass verzichtet werden.

Bei der Planung dringend erforderlicher Studien im deutschen Versorgungskontext sollten die Qualifikation der Untersucher und die Qualität der Geräte als zentrale Einflussfaktoren berücksichtigt werden. Dabei sollten generelle methodische Standards für diagnostische Studien eingehalten werden. 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.

Jeder Screeningmaßnahme sollte unbedingt eine ausführliche, evidenzbasierte und allgemein verständliche Beratung der betroffenen Frauen / Paare vorausgehen. Diese sollte neben der Aufklärung über Detektionsraten der verschiedenen Risikoevaluations- und Diagnoseverfahren auch Angaben zu potenziellen Risiken / Schäden beinhalten.

8 Literatur

8.1 Eingeschlossene Studien

Anderson 1995

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.

Bewley 1995

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.

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.

Bilardo 1998

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.

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.

Blazer 2004

Blazer S, Zimmer EZ, Gover A, Bronshtein M. Fetal omphalocele detected early in pregnancy: Associated anomalies and outcomes. *Radiology* 2004; 232(1): 191-195.

Böhmer 2003

Böhmer S, Lampe S, Blümel P. Nackentransparenz-Messung: Eine effektive Untersuchung zur Früherkennung fetaler Erkrankungen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207(3): 79-83.

Bronshtein 1994

Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 73-76.

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.

Bruns 2006

Bruns RF, Moron AF, Murta CGV, De Andrade Gonçalves LF, Cagnano Zamith M. The role of nuchal translucency in the screening of congenital heart defect [Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(3): 272-314.

Buskens 1996

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.

Carvalho 2002

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.

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.

Cash 2001

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.

Chen 2004

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.

Cheng 2003

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.

Comas 2002

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. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4): 648-654.

Crane 1994

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.

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.

Cunha 2002

Cunha M, Xavier P, Matias JT, Moucho M, Montenegro N. Clinical impact of ultrasonography between the 10th and the 13th week of pregnancy [Portuguese]. *Acta Med Port* 2002; 15(5): 345-350.

D'Ottavio 1998

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. *Ann N Y Acad Sci* 1998; (847): 200-209.

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.

Dimitrova 2002

Dimitrova V, Chernev T, Mazneukova V, Simeonov E, Evtimova N. Second trimester sonographic screening for Down's syndrome and other chromosomal abnormalities [Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2002; 41(5): 7-19.

Dimitrova V. Antenatales Screening bei Down Syndrom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft [Dissertation]. Sofia, Bulgarien: St.Kliment Ohridski Universität Sofia; 2001.

Dimitrova 2005

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 [Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2005; 44(1): 32-37.

Eurenius 1999

Eurenius K, Axelsson O, Cnattingius 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.

Eurenius K, Axelsson O, Eriksson L. Second trimester routine ultrasound and abnormal findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(3): 235-240.

Goncalves 1994

Goncalves LF, Jeanty P, Piper JM. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6): 1606-1612.

Hafner 1998

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

Hagemann 2004

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.

Has 2006

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.

Horner 2002

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.

Jäger 1998

Jäger M. Wertigkeit der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik in der 21.-24. Schwangerschaftswoche: Auswertung von 3145 Schwangerschaften [Dissertation]. Berlin: Freie Universität; 1998.

Josefsson 1998

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.

Jou 2001

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.

Jørgensen 1999

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.

Kelekci 2004

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.

Kim 2006

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.

Kirk 1997

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. Obstet Gynecol 1997; 89(2): 227-232.

Kornman 1996

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.

Lederer 2006

Lederer A, Hasenohrl G, Gruber R, Steiner H. Durchführbarkeit der fetalen Echokardiographie im Rahmen des 11-14 Wochen-Ultraschalls. *Ultraschall Med* 2006; 27(6): 563-567.

Lee 1998

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.

Magriples 1998

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.

Maymon 1999

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 [Hebrew]. *Harefuah* 1999; 137(9): 353-357.

Müller 1996

Müller RJ, Asseryanis E, Wieser F, Schurz B. Die Verlässlichkeit des sonographischen Schwangerschaftsscreenings. *Ultraschall Med* 1996; 17(4): 163-166.

N'Dri 1997

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 [French]. *Sante* 1997; 7(4): 246-250.

Nakling 2005

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.

O'Callaghan 2000

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.

Ogge 2006

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.

Panburana 2001

Panburana P, Ajjimakorn S, Tungkajiwangoon P. First trimester Down syndrome screening by nuchal translucency in a Thai population. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75(3): 311-312.

Pandya 1995

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.

Rustico 2000

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.

Rustico 1995

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.

Saari-Kemppainen 1994

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. *J Perinat Med* 1994; 22(4): 279-289.

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.

Sahinoglu 2001

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.

Saltved 2005

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.

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.

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.

Skupski 1996

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.

Souka 2006

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.

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.

Srisupundit 2006

Srisupundit K, Tongsong T, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Fetal structural anomaly screening at 11-14 weeks of gestation at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(5): 588-593.

Stefos 1999

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.

Taipale 1997

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.

Taipale 2004

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.

Tegnander 2006

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.

Thilaganathan 1999

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.

Tonni 2005

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.

Vimpelli 2006

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.

Voigt 1994

Voigt HJ, Beinder E, Claussen U. Sonographische Erkennung von Hinweiszeichen für eine Chromosomenanomalie im I. und II. Trimenon: Ergebnisse einer prospektiven Studie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54(8): 460-467.

Wayda 2001

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.

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. *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 A* 1994; 49(1): 14-20.
4. Borman B, Harris J, Gatt M. Annual Report 2004 with Data from 2002 [Online-Text]. 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-Text]. 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. Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst (LÖGD) (Ed). Verbesserung der Vollständigkeit und Validität der Flächendeckenden Dokumentation angeborener Fehlbildungen im Rahmen der Perinatalerhebung. Bielefeld: Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst; 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-Text]. 2004 [Zugriff am 4. Jul. 2006]. Gelesen unter: http://www.destatis.de/download/d/bevoe/bevoe_1946_2004.xls.
9. Pöttsch 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(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. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 273-278.
14. Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche Ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99(39): 2545-2552.
15. Bundesärztekammer. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien). *Bundesanzeiger* 2003; 126. 2006
16. Boyd P, De Vigan C, Garne E. Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe. Newtownabbey: Eurocat; 2005.
17. 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.
18. 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.
19. Hackelöer BJ. Sinn und Grenzen der geburtshilflichen Sonographie. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2005; 45(2): 62-72.
20. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1999; 59(3): 97-102.
21. 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.
22. Fetal Medicine Foundation. Certificates of Competence [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 7. Jul. 2006]. Gelesen unter: <http://www.fetalmedicine.com/f-competence.htm>.
23. DEGUM. DEGUM: Mehrstufenkonzept [Online-Text]. 2006 [Zugriff am 7. Jul. 2006]. Gelesen unter: http://www.degum.de/fileadmin/user_upload/5_Mehrstufenkonzept_komplett_9.6.6.pdf.
24. 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.
25. Bäs E, Hecher K, Hackelöer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. *Gynakologe* 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. Madrid: Univeridad de Bioestadística; 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. *J Perinat Med* 2006; 34(4): 309-312.
31. 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. *Obstet Gynecol* 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. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.
37. 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* 2005; 112(1): 24-30.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Pajkrt E, Mol BWJ, Boer K, Drogtop AP, Bossuyt PMM, Bilardo CM. Intra- and interoperator repeatability of the nuchal translucency measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(4): 297-301.
46. 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).
47. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Floris M. Fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350(9091): 1631-1632.
48. 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 Obstet Gynecol* 2002; 19(4): 353-359.
49. Dudley NJ, Chapman E. The importance of quality management in fetal measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(2): 190-196.
50. 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.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. Jou HJ, Wu SC, Li TC, Hsu HC, Tzeng CY, Hsieh FJ. Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 111-114.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 109(6): 667-676.
61. 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.
62. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JM, Mol BW, Bleker OP. Nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 86(6): 994-997.
63. 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.

64. Verloskundig Vademecum 2003. 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. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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): 1-12.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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.
77. Bossuyt PM, Reitsma JB. The STARD initiative. *Lancet* 2003; 361(9351): 71.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *WHO Chronicle* 1968; 22(11): 473.
84. 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.
85. 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 Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 645-648.
86. 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.
87. Krenz M. Ist das Ultraschallscreening in der Schwangerschaft berechtigt [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg; 1989.
88. Behrens O, Steiner C, Böhmer S, Mühlhaus K. Qualität des Ultraschall-Screenings in der Schwangerenvorsorge. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121(5): 228-232.
89. 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.
90. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(6): 643-648.
 91. Petersen J, Jahn A. Suspicious findings in antenatal care and their implications from the mothers' perspective: a prospective study in Germany. *Birth* 2008; 35(1): 41-49.
 92. Cunha M, Xavier P, Matias JT, Moucho M, Montenegro N. Clinical impact of ultrasonography between the 10th and the 13th week of pregnancy [Portuguese]. *Acta Med Port* 2002; 15(5): 345-350.
 93. 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.
 94. 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.
 95. Jørgensen C. The possibility of discovering congenital defects before birth by means of prenatal ultrasound screening [Danish]. *Ugeskrift for Læger* 2002; 164(48): 5603-5607.
 96. Kozłowski 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; 29(2): 165-172.

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 |

Nachrecherche I vom 30. März 2007

The Cochrane Library

| 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 - 2006

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 |

Nachrecherche I vom 29. März 2007

CINAHL

| 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 translucen\$ 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" |

Nachrecherche II vom 23.10.2007

CINAHL

| ID | Hits | Suchformulierung |
|----|------|--|
| 1 | 50 | (Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).ab,hw,ti. |
| 2 | 23 | ((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti. |

| | | |
|----|-------|--|
| 3 | 99 | ((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 | 50 | (Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti. |
| 5 | 101 | 1 or 2 or 3 or 4 |
| 6 | 1381 | exp ultrasonography prenatal/ |
| 7 | 2527 | Ultrasonography/ |
| 8 | 272 | 7 and (prenatal\$ or fetal or antenatal\$ or pregnan\$ or trimester\$ or trimenon\$ or gravidit\$ or gestation\$).ab,pt,hw,tw,ti. |
| 9 | 2277 | ((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 | 1444 | (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 | 12549 | exp ABNORMALITIES/ |
| 12 | 219 | exp Fetal Abnormalities/ |
| 13 | 13849 | (Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformit\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,pt,hw,tw,ti. |
| 14 | 15164 | 13 or down syndrome\$.ab,pt,hw,tw,ti. |
| 15 | 20176 | 11 or 12 or 14 |
| 16 | 3368 | 6 or 8 or 9 or 10 |
| 17 | 879 | 15 and 16 |
| 18 | 929 | pregnancy trimester, first/ or pregnancy trimester, second/ |
| 19 | 370 | (first trime\$ or second trime\$).ti. |
| 20 | 993 | 18 or 19 |
| 21 | 194 | 20 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti. |
| 22 | 3417 | 16 or 21 |
| 23 | 2285 | 6 or 8 or 9 |

| | | |
|----|--------|--|
| 24 | 3231 | "Equipment and Supplies"/ |
| 25 | 59395 | (Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,pt,hw,tw,ti. |
| 26 | 59395 | 24 or 25 |
| 27 | 61 | 23 and 26 |
| 28 | 9367 | ((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality security or individual aspect\$ of image\$).ab,pt,hw,tw,ti. |
| 29 | 222312 | (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 | 10591 | (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 | 1137 | ((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 | 237467 | 28 or 29 or 30 or 31 |
| 33 | 290 | 23 and 32 |
| 34 | 3417 | 22 or 27 or 33 |
| 35 | 1484 | exp roc curve/ |
| 36 | 10749 | exp "Sensitivity and Specificity"/ |
| 37 | 43917 | (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 | 43917 | 35 or 36 or 37 |
| 39 | 29398 | (Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti. |
| 40 | 71379 | 38 or 39 |
| 41 | 578 | 34 and 40 |
| 42 | 565 | limit 41 to yr="1994 - 2007" |
| 43 | 101 | limit 5 to yr="1994 - 2007" |

| | | |
|----|-----|------------------------------------|
| 44 | 615 | 42 or 43 |
| 45 | 69 | limit 44 to ew="20060925-20070329" |
| 46 | 78 | limit 44 to ew="20070329-20071023" |

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 Deformat\$ 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 |

Nachrecherche I 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 security 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] |

Nachrecherche II vom 23.10.2007

MEDLINE (1996 – 2007)

| ID | Hits | Suchformulierung |
|-----------|-------------|--|
| 1 | 273 | nuchal translucency measurement.sh. |
| 2 | 273 | nuchal translucency measurement.sh. |
| 3 | 550 | (Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).mp. |
| 4 | 230 | ((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti. |
| 5 | 1058 | ((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. |
| 6 | 536 | (Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti. |
| 7 | 1078 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 |
| 8 | 12219 | exp ultrasonography prenatal/ |
| 9 | 8373 | Ultrasonography/ |
| 10 | 513 | 9 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. |
| 11 | 23189 | ((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. |
| 12 | 92253 | *Neck/us or ultrasonography.fs. |
| 13 | 13751 | 12 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. |
| 14 | 11829 | (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. |
| 15 | 112197 | exp Abnormalities/ |
| 16 | 219690 | (Abnormalities or Congenital Defect\$ or Deformat\$ or aneuploid\$ or chromosomal\$ or malformation\$ or aberration\$ or abberation\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti. |

| | | |
|----|--------|---|
| 17 | 224691 | 16 or down syndrome\$.ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti. |
| 18 | 279363 | 15 or 17 |
| 19 | 279363 | 15 or 17 |
| 20 | 30343 | 8 or 10 or 11 or 13 or 14 |
| 21 | 10365 | 20 and 18 |
| 22 | 7631 | pregnancy trimester, first/ or pregnancy trimester, second/ |
| 23 | 2626 | (first trime\$ or second trime\$).ti. |
| 24 | 8081 | 22 or 23 |
| 25 | 1548 | 24 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti. |
| 26 | 11037 | 21 or 25 |
| 27 | 23255 | 11 or 10 or 8 |
| 28 | 12388 | exp Diagnostic Equipment/ or "Equipment and Supplies"/ |
| 29 | 201262 | (Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti. |
| 30 | 206206 | 28 or 29 |
| 31 | 692 | 30 and 27 |
| 32 | 55425 | ((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. |
| 33 | 401935 | (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. |
| 34 | 17430 | (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. |
| 35 | 7611 | ((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. |
| 36 | 468715 | 32 or 33 or 34 or 35 |
| 37 | 1419 | 36 and 27 |

| | | |
|----|--------|---|
| 38 | 12403 | 37 or 31 or 26 |
| 39 | 9822 | exp roc curve/ |
| 40 | 195810 | exp "Sensitivity and Specificity"/ |
| 41 | 500742 | (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. |
| 42 | 500742 | 41 or 40 or 39 |
| 43 | 134117 | (Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti. |
| 44 | 622163 | 42 or 43 |
| 45 | 2524 | 38 and 44 |
| 46 | 2494 | limit 45 to human [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained] |
| 47 | 2483 | limit 46 to yr="1994 - 2007" |
| 48 | 2483 | limit 47 to humans [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained] |
| 49 | 1078 | 7 |
| 50 | 1075 | limit 49 to humans [Limit not valid in: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations; records were retained] |
| 51 | 1074 | limit 50 to yr="1994 - 2007" |
| 52 | 3139 | 48 or 51 |
| 53 | 183 | limit 52 to ed="20060915-20070329" |
| 54 | 2878 | limit 52 to up="20060915-20070329" |
| 55 | 185 | limit 52 to ed="20070329-20071023" |

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 I 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" |

Nachrecherche II vom 23.10.2007

EMBASE (1996-2007)

| ID | Hits | Suchformulierung |
|----|--------|--|
| 1 | 263 | nuchal translucency measurement.sh. |
| 2 | 263 | nuchal translucency measurement.sh. |
| 3 | 566 | (Measur\$ adj5 Nuchal Transluc\$).mp. |
| 4 | 206 | ((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).ti. |
| 5 | 1056 | ((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. |
| 6 | 495 | (Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti. |
| 7 | 1077 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 |
| 8 | 145296 | exp ultrasonography prenatal/ |
| 9 | 56150 | Ultrasonography/ |
| 10 | 6578 | 9 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. |
| 11 | 15346 | ((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. |
| 12 | 0 | *Neck/us or ultrasonography.fs. |
| 13 | 0 | 12 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. |
| 14 | 10312 | (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. |
| 15 | 141999 | exp Abnormalities/ |
| 16 | 194598 | (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. |
| 17 | 199908 | 16 or down syndrome\$.ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti. |
| 18 | 280113 | 15 or 17 |
| 19 | 280113 | 15 or 17 |
| 20 | 156724 | 8 or 10 or 11 or 13 or 14 |
| 21 | 28395 | 20 and 18 |
| 22 | 9719 | pregnancy trimester, first/ or pregnancy trimester, second/ |
| 23 | 2552 | (first trime\$ or second trime\$).ti. |
| 24 | 9934 | 22 or 23 |
| 25 | 1552 | 24 and (diagnos\$ or imag\$ or finding\$ or screen\$).ti. |
| 26 | 29074 | 21 or 25 |
| 27 | 150895 | 11 or 10 or 8 |
| 28 | 4573 | exp Diagnostic Equipment/ or "Equipment and Supplies"/ |
| 29 | 170255 | (Equipment\$ or Apparat\$ or Inventor\$ or Device\$).ab,xs,fs,kw,kf,ot,pt,hw,tw,ti. |
| 30 | 170255 | 28 or 29 |
| 31 | 7513 | 30 and 27 |
| 32 | 66232 | ((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. |

| | | |
|----|--------|---|
| 33 | 409570 | (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. |
| 34 | 15659 | (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. |
| 35 | 6088 | ((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. |
| 36 | 486632 | 32 or 33 or 34 or 35 |
| 37 | 11469 | 36 and 27 |
| 38 | 43702 | 37 or 31 or 26 |
| 39 | 1497 | exp roc curve/ |
| 40 | 38888 | exp "Sensitivity and Specificity"/ |
| 41 | 471623 | (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. |
| 42 | 471623 | 41 or 40 or 39 |
| 43 | 122671 | (Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti. |
| 44 | 582928 | 42 or 43 |
| 45 | 9048 | 38 and 44 |
| 46 | 8562 | limit 45 to human |
| 47 | 8562 | limit 46 to yr="1994 - 2007" |
| 48 | 8562 | limit 47 to humans |
| 49 | 1077 | 7 |
| 50 | 1055 | limit 49 to humans |
| 51 | 1055 | limit 50 to yr="1994 - 2007" |
| 52 | 9218 | 48 or 51 |
| 53 | 9218 | limit 52 to ed="20060915-20070329" [Limit not valid in: EMBASE; records were retained] |

| | | |
|----|--------|---|
| 54 | 182 | from 53 keep 1-182 |
| 55 | 9218 | limit 52 to up="20060915-20070329" |
| 56 | 81 | from 55 keep 1-81 |
| 57 | 566 | (measur\$ adj5 nuchal transluc\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw. |
| 58 | 263 | exp NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT/ |
| 59 | 206 | ((Nuchal Transluc\$ or nuchal index\$) and (Measur\$ or imag\$ or screen\$)).m_titl. |
| 60 | 467 | ((Nuchal Transluc\$ adj3 screen\$) or (thickness and (nuchal adj3 transluc\$))).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw. |
| 61 | 495 | (Nuchal Translucen\$ or translucent area\$ or Nuchal Transparen\$ or fetal neck or nuchal index\$).ti. |
| 62 | 910 | 57 or 58 or 59 or 60 or 61 |
| 63 | 6357 | exp fetus echography/ |
| 64 | 10195 | *ECHOGRAPHY/ |
| 65 | 1111 | 64 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. |
| 66 | 15346 | ((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. |
| 67 | 10312 | (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. |
| 68 | 141999 | exp Congenital Malformation/ |
| 69 | 51138 | exp Aneuploidy/ or exp Trisomy 21/ or exp Down Syndrome/ or exp Chromosome Aberration/ |
| 70 | 199908 | (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. |
| 71 | 294756 | 68 or 69 or 70 |
| 72 | 24863 | 63 or 65 or 66 or 67 |
| 73 | 9987 | 71 and 72 |
| 74 | 9719 | exp FIRST TRIMESTER PREGNANCY/ or exp SECOND TRIMESTER |

| PREGNANCY/ | | |
|------------|--------|--|
| 75 | 2552 | (first trimester\$ or second trimester\$).ti. |
| 76 | 9934 | 74 or 75 |
| 77 | 1552 | 76 and (diagnosis\$ or image\$ or finding\$ or screen\$).ti. |
| 78 | 18374 | 63 or 65 or 66 |
| 79 | 4527 | exp equipment/ |
| 80 | 170255 | (Equipment\$ or Apparatus\$ or Instrument\$ or Device\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw. |
| 81 | 170255 | 79 or 80 |
| 82 | 666 | 78 and 81 |
| 83 | 66232 | ((procedure and technique) or quality assurance or Fetal Medicine Foundation or Calipers or quality check\$ or quality criteria\$ or quality assurance or individual aspect\$ of image\$).ab,ot,pt,sh,ec,tw,ti,fs,hw. |
| 84 | 409570 | (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. |
| 85 | 15659 | (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. |
| 86 | 6088 | ((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. |
| 87 | 486632 | 83 or 84 or 85 or 86 |
| 88 | 1324 | 78 and 87 |
| 89 | 20591 | 73 or 78 or 82 or 88 |
| 90 | 148145 | exp Area Under the Curve/ or exp Receiver Operating Characteristic/ or exp ROC CURVE/ or exp "Sensitivity and Specificity"/ or exp Diagnostic Accuracy/ |
| 91 | 609 | exp KAPPA STATISTICS/ |
| 92 | 471623 | (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. |

| | | |
|-----|--------|--|
| 93 | 122671 | (Evidence\$ or prospective\$ or effectiveness or efficacy).ti. |
| 94 | 603052 | 90 or 91 or 92 or 93 |
| 95 | 4108 | 89 and 94 |
| 96 | 3968 | limit 95 to (human and yr="1994 - 2007") |
| 97 | 4542 | 62 or 96 |
| 98 | 4521 | limit 97 to (human and yr="1994 - 2007") |
| 99 | 107 | limit 98 to em="200636-200714" |
| 100 | 266 | limit 98 to em="200714-200743" |
| 101 | 266 | from 100 keep 1-266 |

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 potenziell 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, wurde immer nur einer genannt.

1. ACOG Practice Bulletin No. 58: Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104(6): 1449-1458.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

2. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. ACOG Clin Rev 2004; 9(3): 2-3.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

3. First trimester screening for trisomy 21. ACOG Clin Rev 2006; 11(2): 2-3.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

4. Nuchal translucency followed by second-trimester ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(1): E1-E2.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

5. Role of ultrasound for Down syndrome screening. ACOG Clin Rev 2002; 7(5): 2-3.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

6. Screening during the first trimester with nuchal translucency for fetal anomalies [Italien]. J Ital Ostet Ginecol 2000; 22(5): 236-237.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

7. Abramowicz JS. Prenatal exposure to ultrasound waves: Is there a risk. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29(4): 363-367.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

8. Abramowicz JS. Prenatal exposure to ultrasound waves: Is there a risk. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29(4): 363-367.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

9. 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.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

10. 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 A4: Risikokollektiv

11. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

12. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante. First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. 2003; (81). Montreal: AETMIS

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

13. 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 Med J 2006; 15(1): 31-33.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

14. 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. J Am Coll Cardiol 1994; 23(6): 1452-1458.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester screening for fetal anomalies with nuchal translucency. Int J Gynecol Obstet 2000; 68(1): 71-72.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Routine ultrasound in low-risk pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1997; 59(3): 273-278.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

17. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

18. Anandakumar C, Nuruddin M, Wong YC, Chia D. Routine screening with fetal echocardiography for prenatal diagnosis of congenital heart disease. Ultrasound Rev Obstet Gynecol 2002; 2(1): 50-55.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

19. 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 A5: Keine Geräteangaben

20. 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 A5: Keine Geräteangaben

21. 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 A4: Risikokollektiv

22. Audibert F, Dommergues M, Benattar C, Taieb J, Champagne C, Frydman R. Down's syndrome screening: Nuchal translucency and/or serum markers [French]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(9): 599-604.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

23. Awwad JT, Azar GB, Karam KS, Nicolaides KH. Ear length: A potential sonographic marker for Down syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 44(3): 233-238.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

24. Axt-Flidner 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 Diagn Ther* 2006; 21(4): 390-395.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

25. Baena N, De Vigan C, Cariati 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 A5: Keine Geräteangaben

26. Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: High-sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 803-808.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

27. 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 A4: Risikokollektiv

28. Bahado-Singh RO, Choi SJ, Oz U, Mendilcioglu I, Rowther M, Persutte W. Early second-trimester individualized estimation of trisomy 18 risk by ultrasound. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 463-468.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

29. 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 A5: Keine Geräteangaben

30. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

31. 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 A5: Keine Geräteangaben

32. 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 A4: Risikokollektiv

33. 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 A4: Risikokollektiv

34. 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 A4: Risikokollektiv

35. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 10-17.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

36. 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 A6: Keine Angaben über Untersucherqualifikation

37. 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. Paediatr Croatica 2002; 46(2): 49-54.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

38. 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 A5: Keine Geräteangaben

39. Barsoom MJ, Feldman DM, Borgida AF, Esters D, Diana D, Egan JFX. Is an isolated fetal cardiac echogenic focus an indication for fetal echocardiography. J Ultrasound Med 2001; 20(10): 1043-1046.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

40. Bas-Budecka E, Suzin J, Lipecka-Kidawska E, Sieroszewski P. Nuchal translucency measurement: Non invasive ultrasound screening for fetal abnormalities: Part 1 [Polish]. Ginekol Pol 2004; 75(3): 187-191.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

41. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

42. Baz E, Hecher K, Hackeloer BJ. Die klinische Bedeutung der fetalen Nackentransparenz. Gynakologe 1999; 32(3): 200-212.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

43. 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.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

44. Behrens O, Steiner C, Böhmer S, Mühlhaus K. Qualität des Ultraschall-Screenings in der Schwangerenvorsorge. Zentralbl Gynakol 1999; 121(5): 228-232.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

45. 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 A5: Keine Geräteangaben

46. Bekker MN, Twisk JWR, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, Van Vugt JMG. Temporal relationship between increased nuchal translucency and enlarged jugular lymphatic sac. Obstet Gynecol 2006; 108(4): 846-853.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

47. 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 A5: Keine Geräteangaben

48. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

49. Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(6): 451-455.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

50. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down syndrome: Detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(2): 147-155.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

51. 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 A5: Keine Geräteangaben

52. 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 A5: Keine Geräteangaben

53. 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 A5: Keine Geräteangaben

54. 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 A5: Keine Geräteangaben

55. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: Thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas Radiol* 2007; 51(3): 218-225.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

56. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

57. Biagiotti R, Periti E, Brizzi L, Vanzi E, Cariati 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 A4: Risikokollektiv

58. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

59. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E. Outcome of fetuses with increased nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(2): 169-174.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

60. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

61. 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 Rev Obstet Gynecol* 2005; 5(1): 18-22.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

62. 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. *Obstet Gynecol* 1997; 89(5 I): 734-737.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

63. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

64. Borrelli AL, Borrelli P, Felicetti M, Di Domenico A, Labocetta 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

65. 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 A5: Keine Geräteangaben

66. Borsellino A, Zaccara A, Nahom A, Trucchi A, Aite L, Giorlandino C et al. False-positive rate in prenatal diagnosis of surgical anomalies. *J Pediatr Surg* 2006; 41(4): 826-829.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

67. 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 A5: Keine Geräteangaben

68. 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 A5: Keine Geräteangaben

69. Boyle JG. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 667-668.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

70. Braithwaite JM, Economides DL. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1 and 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(12): 1018-1019.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

71. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

72. Brajenovic-Milic B, Tislarić D, Bacić J, Paravić J, Slivar A, Kapović 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 A9: Kombination mit Serummarkern

73. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

74. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA et al. First- and second-trimester screening: Detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 651-657.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

75. Breathnach FM, Malone FD. Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(2): 176-182.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

76. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

77. Brizot ML, Carvalho MHB, Liao AW, Reis NSV, Armbruster-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 A5: Keine Geräteangaben

78. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

79. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

80. Bruns RF, Moron AF, Murta CG, Goncalves LF, Zamith MM. The role of nuchal translucency in the screening for congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(3): 307-314.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

81. 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 A5: Keine Geräteangaben

82. 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 A5: Keine Geräteangaben

83. 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 A8: Softmarker außer NT

84. Buskens E, Grobbee DE, Wladimiroff JW, Hess J. Routine antenatal ultrasonic examination for congenital cardiac anomalies inadequate in its current form [Dutch]. *Ned*

Tijdschr Geneeskd 1997; 141(12): 585-589.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

85. Bustos LG, Orbea GC, Dominguez GO, Galindo IA, Cano N.I. Congenital anatomic gastrointestinal obstruction: Prenatal diagnosis, morbidity and mortality [Spanish]. An Pediatr (Barc) 2006; 65(2): 134-139.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

86. Calda P, Visková H, Bezdícková D, Zima T. Prenatal diagnostics during the first trimester in the clinical praxis [Czech]. Cas Lek Cesk 2006; 145(7): 575-577.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

87. Calvert J, Duck F, Clift S, Azaimé H. Surface heating by transvaginal transducers. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29(4): 427-432.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

88. 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 A5: Keine Geräteangaben

89. 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 A5: Keine Geräteangaben

90. Carrera JM. Criteria and strategies for the use of ultrasound in prenatal diagnosis. Ultrasound Rev Obstet Gynecol 2002; 2(4): 205-212.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

91. Carrera JM, Torrents M, Mortera C, Cusi V, Muñoz A. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5(3): 174-179.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

92. Carreras E, Sanchez GS, Gomez JJ, Bellart J, Cabero L. Importancia del diagnóstico prenatal ecográfico de las alteraciones esqueléticas fetales. Acta Ginecol (Madr) 1995; 52(5): 169-171.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

93. Carroll SG, Porter H, Abdel-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 A5: Keine Geräteangaben

94. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

95. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

96. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

97. 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 A5: Keine Geräteangaben

98. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

99. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

100. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

101. 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 A5: Keine Geräteangaben

102. Charasson T, Ko-Kivok-Yun P, Martin F, Sarramon MF. Screening for trisomy 21 by measuring nuchal translucency during the first trimester [French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997; 26(7): 671-678.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

103. 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 A5: Keine Geräteangaben

104. 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 A8: Softmarker außer NT

105. 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 A2: Mehrfachpublikation

106. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

107. 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]. *Chin J Med Imag Tech* 2006; 22(4): 600-602.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

108. Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 84(1): 5-9.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

109. 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 A2: Mehrfachpublikation

110. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

111. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

112. Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. *J Ultrasound Med* 1994; 13(6): 451-456.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

113. Chew C, Halliday JL, Riley MM, Penny DJ. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(6): 619-624.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

114. 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 E6: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994

115. Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, Waters JJ, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: Observational study. *BMJ* 2006; 332(7539): 452-454.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

116. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

117. 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 A4: Risikokollektiv

118. Chua LK, Rose DH. The detection rate of major and common foetal heart abnormalities in routine prenatal ultrasonography. *Clin Radiology* 2000; 55(11): 897.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

119. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

120. 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 A4: Risikokollektiv

121. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou 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 A4: Risikokollektiv

122. 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 A4: Risikokollektiv

123. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH. Sonographic markers of fetal aneuploidy: A review. *Placenta* 2003; 24(Suppl B): S88-S98.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

124. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

125. Comas C, Carrera JM. Early sonographic screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2002; 2(2): 88-91.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

126. 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 A4: Risikokollektiv

127. 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 A2: Mehrfachpublikation

128. 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 [Swedish]. *Läkartidningen* 2006; 103(45): 3460-3463.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

129. Conner P, Marsk A, Kublickas M, Almström H, Gustafsson S, Westgren M. Prenatal screening for chromosome abnormalities: Time to change strategy [Swedish]. *Läkartidningen* 2006; 103(41): 3060-3061.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

130. 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 A4: Risikokollektiv

131. 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 A4: Risikokollektiv

132. Cromie WJ. Implications of antenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10(4): 204-211.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

133. Cuckle HS. Screening for neural tube defects. In: Bock G (Ed). *Neural tube defects*. Chichester: John Wiley & Sons; 1994. S. 253-266.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

134. 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 A4: Risikokollektiv

135. 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 A5: Keine Geräteangaben

136. 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. *J Ultrasound Med* 2004; 23(10): 1327-1333.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

137. Czuba B, Borowski D, Cnota W, Sieroszewski P, Grettka K, Pietryga M et al. Ultrasonographic assessment of fetal nuchal translucency (NT) at 11th and 14th week of gestation: Polish multicentre study. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28(2): 175-181.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

138. 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 A2: Mehrfachpublikation

139. 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. *J Ultrasound Med* 1995; 14(8): 575-580.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

140. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

141. Dane B, Dane C, Sivri D, Kiray M, Cetin A, Yayla M. Ultrasound screening for fetal major abnormalities at 11-14 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(6): 666-670.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

142. 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 A5: Keine Geräteangaben

143. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

144. De Crespigny L. Standards of mid-trimester obstetric ultrasound in Australia. *Med J Aust* 1995; 163(1): 31-32.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

145. 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 A5: Keine Geräteangaben

146. 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. *J Perinat Med* 2006; 34(4): 309-312.

Ausschlussgrund A7: Doppleruntersuchung

147. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

148. DeVore GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2): 133-141.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

149. Dhaifalah I, Vrbicka D, Santavy J. OSCAR:one-stop clinic for assessment of fetal risk. Our experience with first trimester screening for chromosomal abnormalities [Czech]. *Ceska Gynecol* 2006; 71(5): 363-369.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

150. 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 A8: Softmarker außer NT

151. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

152. Digeon B, Lebrun C, Doche C. Modernizing trisomy 21 screening in France [French]. Presse Med 2007; 36(1 Pt 1): 5-7.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

153. 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. Obstet Gynecol 1994; 84(5): 844-847.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

154. 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 A4: Risikokollektiv

155. 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 A5: Keine Geräteangaben

156. 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 A5: Keine Geräteangaben

157. Eckoldt F, Heling KS, Woderich R, Wolke S. Posterior urethral valves: Prenatal diagnostic signs and outcome. Urol Int 2004; 73(4): 296-301.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

158. 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 A5: Keine Geräteangaben

159. Eckoldt F, Heinick C, Heling KS, Stöver B. Therapeutische Relevanz der pränatalen Diagnose: Isolierte Hydronephrose. Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152(4): 398-402.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

160. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

161. Economides DL. Early pregnancy screening for fetal abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13(2): 81-83.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

162. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

163. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

164. Economou G, Egginton JA, Brookfield DS. The importance of late pregnancy scans for renal tract abnormalities. Prenat Diagn 1994; 14(3): 177-180.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

165. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

166. Egan JFX. The genetic sonogram in second trimester down syndrome screening. Clin Obstet Gynecol 2003; 46(4): 897-908.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

167. 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. J Ultrasound Med 2001; 20(10): 1047-1052.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

168. Elwy AR, Michie S, Marteau TM. Attributions and reported communication of a diagnosis of Down syndrome. health commun 2007; 22(2): 115-121.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

169. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). Guidelines [Online-Text]. Zugriff am: 6. Apr. 2006. Gelesen unter: <http://www.efsumb.org>.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

170. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

171. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

172. 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 A4: Risikokollektiv

173. Figueras F, Carrera JM, Comas C. Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2002; 2(4): 235-239.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

174. Fisher R, Partington A, Dykes E. Cystic hygroma: Comparison between prenatal and postnatal diagnosis. *J Perinat Med* 1996; 31(4): 473-476.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

175. Frey I. Nuchal translucency thickness and indication on the type of chromosomal defects [French]. *Rev Prat Gyn Obs* 2006;(104): 9.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

176. Fröhlich UB. Ist Ultraschall gefährlich: Von der Routineuntersuchung Schwangerer sollte abgesehen werden. *Das gesunde Kind* 1994; 348(55): 4-5.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

177. Fujita Y, Satoh S, Koga T, Mori A, Nakano H. Aortic pulse waveforms for evaluating cardiac performance in the human fetus. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(10): 1245-1250.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

178. Fukada Y. Estimation of fetal prognosis by the ultrasonographic measurement of nuchal translucency, femur and humerus length before 20 weeks of gestation [Japanese]. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1997; 49(9): 719-726.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

179. Gafitanu D, Pricop F, Pavaleanu M. Ultrasonographic assessment of fetal pathology in the first trimester of pregnancy [Romanian]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2004; 108(1): 147-150.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

180. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

181. 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 [Spanish]. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2002; 3(4): 194-204.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

182. Gamez F, Ferreiro P. Fetal nasal bone as ultrasonographic marker for trisomy 21 in a low-risk population between 18 and 22 gestational weeks. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2005; 5(3): 171-177.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

183. 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 A5: Keine Geräteangaben

184. 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 A5: Keine Geräteangaben

185. 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 A5: Keine Geräteangaben

186. 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 [French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(5): 472-476.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

187. 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 Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 645-648.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

188. Gassner I, Unsinn KM, Geley T, Sinzig M. Sonographie des Gehirns und Rückenmarks bei Früh- und Neugeborenen. *Radiologie* 2000; 40(1): 35-42.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

189. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

190. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Prenat Diagn 1997; 17(13): 1283-1298.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

191. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

192. 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 A4: Risikokollektiv

193. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

194. Ghi T, Pilu G, Savelli L, Segata M, Bovicelli L. Sonographic diagnosis of congenital anomalies during the first trimester. Placenta 2003; 24(Suppl B): 84-87.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

195. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

196. 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 A8: Softmarker außer NT

197. 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. Obstet Gynecol 2007; 109(2 Pt 1): 371-375.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

198. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

199. 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. *J Perinat Med* 2006; 34(1): 39-55.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

200. 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. *J Ultrasound Med* 2006; 25(6): 691-699.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

201. 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 A5: Keine Geräteangaben

202. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

203. 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 A5: Keine Geräteangaben

204. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Detection of chromosomal abnormalities, an outcome of ultrasound screening. *Ann N Y Acad Sci* 1998;(847): 136-140.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

205. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. *Ann N Y Acad Sci* 1998;(847): 118-124.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

206. Grandjean H, Sarramon MF. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: A multicenter prospective study. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1): 103-106.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

207. 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 A5: Keine Geräteangaben

208. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: Findings in 12,672 pregnant women. *Ultrasound Q* 2007; 23(2): 117-121.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

209. 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 A5: Keine Geräteangaben

210. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

211. Gregor V, Sipek A, Chudobova M. Prenatal diagnosis of congenital defects in the Czech Republic in 1998 [Czech]. *Ceska Gynekol* 2000; 65(6): 387-392.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

212. 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 [Polish]. *Ginekol Pol* 2003; 74(10): 1088-1092.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

213. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 328-332.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

214. 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 A5: Keine Geräteangaben

215. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

216. 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 A5: Keine Geräteangaben

217. 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 A5: Keine Geräteangaben

218. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

219. 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 A5: Keine Geräteangaben

220. 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 A5: Keine Geräteangaben

221. 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 A5: Keine Geräteangaben

222. Hafner E, Sterniste W, Scholler J, Schuchter K, Philipp K. Prenatal diagnosis of facial malformations. *Prenat Diagn* 1997; 17(1): 51-58.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

223. 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 A2: Mehrfachpublikation

224. 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 [Hungarian]. *Orv Hetil* 2005; 146(34): 1775-1780.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

225. 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 A5: Keine Geräteangaben

226. Hansmann M, Hackelöer BJ. Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft. *Frauenarzt* 1994;(35): 505-506.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

227. Harder Y. The detrimental child'. Risk of liability and ultrasound diagnostics. Gynäkologe 2005; 38(1): 60-64.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

228. Harris AH. The cost effectiveness of prenatal ultrasound screening for trisomy 21. Int J Technol Assess Health Care 2004; 20(4): 464-468.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

229. 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 E2: Keine Untersuchung im 1. und/oder 2. Trimester

230. HAYES. First-trimester prenatal screening using nuchal translucency combined with maternal PAPP-A and free beta-hCG levels. Lansdale: HAYES; 2001.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

231. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

232. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Bukovsky I, Weinraub Z. First trimester ultrasound screening for nuchal translucency as marker of Down's syndrome [Hebrew]. Harefuah 1997; 132(2): 94-100.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

233. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

234. 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 A2: Mehrfachpublikation

235. Hill LM, Wibner D, Gonzales P, Chenevey P. Validity of transabdominal sonography in the detection of a two-vessel umbilical cord. Obstet Gynecol 2001; 98(5): 837-842.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

236. 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 A5: Keine Geräteangaben

237. Holzgreve W. Ist ein Ultraschall-Screening-Programm in der Schwangerschaft gerechtfertigt. Arch Gynecol Obstet 1996; 258(Suppl 1): 118-127.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

238. 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 A5: Keine Geräteangaben

239. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

240. Hutchon DJR, DeVore GR. Re: Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18(1): 83-84.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

241. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

242. Hyett J, Sonek J, Nicolaides K. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. Obstet Gynecol 2007; 109(6): 1455-1457.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

243. 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 A5: Keine Geräteangaben

244. 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 A8: Softmarker außer NT

245. 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 A4: Risikokollektiv

246. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

247. Institute for Clinical Systems Improvement. First trimester prenatal testing for Down syndrome using nuchal translucency. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement; 2002.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

248. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

249. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

250. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

251. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

252. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

253. Jacquemard F. Nuchal translucency and fetal cardiac anomalies [French]. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2002; 15(2): 73-75.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

254. 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 A4: Risikokollektiv

255. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine-Ultraschall in der deutschen Schwangerenvorsorge: Ist die Effektivität gesichert. Geburtshilfe Frauenheilkd 1999; 59(3): 97-102.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

256. Jahn A. Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft: Evidenz und Versorgungswirklichkeit. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2002; 96(10): 649-654.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

257. 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 A5: Keine Geräteangaben

258. Jaques AM, Halliday JL, Francis I, Bonacquistio L, Forbes R, Cronin A et al. Follow up and evaluation of the Victorian first-trimester combined screening programme for Down syndrome and trisomy 18. BJOG 2007; 114(7): 812-818.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

259. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

260. Jemmali M, Valat AS, Poulain P, Favre R, Bourgeot P, Subtil D et al. Nuchal translucency: Screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations [French]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1999; 28(6): 538-543.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

261. 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 A5: Keine Geräteangaben

262. Johnson DD, Pretorius DH, Riccabona M, Budorick NE, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound of the fetal spine. Obstet Gynecol 1997; 89(3): 434-438.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

263. 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 A5: Keine Geräteangaben

264. Julian-Reynier C, Macquart-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 A5: Keine Geräteangaben

265. 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 A5: Keine Geräteangaben

266. Kadar K. Prognosis for the fetus with congenital heart defects in the era of modern diagnostics and therapeutics [Hungarian]. *Orv Hetil* 2004; 145(16): 849-853.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

267. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 6-10.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

268. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

269. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

270. Kawataki M, Toyoshima K. Fetal cardiac screening by three- and four-dimensional ultrasound. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2006; 6(1-2): 69-74.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

271. 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 A5: Keine Geräteangaben

272. 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 A5: Keine Geräteangaben

273. 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 A5: Keine Geräteangaben

274. 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 A5: Keine Geräteangaben

275. Khoshnood B, De VC, Blondel B, Lhomme A, Vodovar V, Garel M et al. Women's interpretation of an abnormal result on measurement of fetal nuchal translucency and maternal serum screening for prenatal testing of Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 242-248.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

276. 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. *Obstet Gynecol* 1994; 84(3): 427-431.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

277. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

278. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

279. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

280. Kozlowski P, Knippel AJ, Froehlich S, Stressig R. Additional performance of nasal bone in first trimester screening: Nasal bone in first trimester screening. *Ultraschall Med* 2006; 27(4): 336-339.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

281. Kozlowski P, Knippel AJ, Stressig R. Comparing first trimester screening performance: Routine care gynaecologists' practices vs. prenatal centre. *Ultraschall Med* 2007; 28(3): 291-295.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

282. Krampfl E. Screening auf Chromosomenanomalien im ersten Trimenon. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2005; 45(2): 86-92.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

283. 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 [Polish]. *Ginekol Pol*

2002; 73(3): 183-187.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

284. 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]. *Pol J Radiology* 2006; 71(2): 70-76.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

285. Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Madzik J. Vesicoureteral reflux in children with prenatal suspicion of urinary tract abnormalities [Polish]. *Przegląd Lekarski* 2006; 63(Suppl 3): 127-130.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

286. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

287. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

288. 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 A4: Risikokollektiv

289. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

290. 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 A8: Softmarker außer NT

291. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

292. 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 A5: Keine Geräteangaben

293. 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 A2: Mehrfachpublikation

294. Leslie KK, Persutte WH, Drose 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

295. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

296. 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 A5: Keine Geräteangaben

297. Levi S, Montenegro NA. Eurofetus: An evaluation of routine ultrasound screening for the detection of fetal defects. Aims and method. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 847: 103-117.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

298. Levi S. Mass screening for fetal malformations: The Eurofetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(6): 555-558.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

299. Levi S. Routine ultrasound screening of congenital anomalies: An overview of the European experience. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 847: 86-98.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

300. 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 A4: Risikokollektiv

301. Lewis DA, Reickert C, Bowerman R, Hirschl RB. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997; 32(2): 352-356.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

302. Lewis JA. Toward evidence-based practice. Unexpected diagnosis of fetal abnormality: women's encounters with caregivers. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2007; 32(4): 259.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

303. 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 [Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38(5): 267-269.

Ausschlussgrund A7: Doppleruntersuchung

304. Lin JF, Chen YY, Lin CC, Huang TC, Lin SM, Lu WH et al. Detection of major congenital heart disease with detailed fetal echocardiography. *Clin Neonatal* 2005; 12(2): 60-63.

Ausschlussgrund A7: Doppleruntersuchung

305. 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 A4: Risikokollektiv

306. 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 A7: Doppleruntersuchung

307. 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 A7: Doppleruntersuchung

308. Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen* 1998; 5(1): 6-10.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

309. 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 E6: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994

310. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 89-95.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

311. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

312. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Maternal screening for foetal abnormality. Kuala Lumpur: Malaysian Health Technology Assessment Unit; 2002.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

313. 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. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6): 1222-1228.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

314. 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 A5: Keine Geräteangaben

315. 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. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2): 288-294.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

316. Malone FD, Marino T, Bianchi DW, Johnston K, D'Alton ME. Isolated clubfoot diagnosed prenatally: Is karyotyping indicated. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3): 437-440.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

317. 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 [Italian]. *Pediatr Oggi* 1996; 16(12): 265-268.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

318. Mammen L, Benson CB. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2004; 23(4): 497-500.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

319. 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 A4: Risikokollektiv

320. 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 [Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43(5): 11-18.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

321. 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 [Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43(3): 3-10.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

322. Marler JJ, Fishman SJ, Upton J, Burrows PE, Paltiel HJ, Jennings RW et al. Prenatal diagnosis of vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 2002; 37(3): 318-326.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

323. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

324. 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. *Obstet Gynecol* 1998; 92(1): 68-71.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

325. 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 Int* 1998; 4(4): 195-199.

Ausschlussgrund A3: Kein Volltext verfügbar

326. Matias A, Montenegro N. Re: Umbilical cord diameter at 11-14 weeks of gestatio. Relationship to nuchal translucency, ductus venous blood flow and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(2): 159-160.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

327. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

328. 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 [Hebrew]. *Harefuah* 1999; 136(11): 851-855.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

329. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: How bad is the news. *J Perinat Med* 2005; 33(3): 191-198.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

330. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

331. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

332. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

333. 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 A4: Risikokollektiv

334. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

335. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

336. 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 A8: Softmarker außer NT

337. 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 Med 2005; 26(1): 9-16.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

338. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Macchiella D. 3D-Sonographie in der pränatalen Diagnostik. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 1995; 35(Suppl 1): 118-121.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

339. 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 A4: Risikokollektiv

340. Merz E. First trimester screening - A new algorithm for risk calculation of chromosomal anomalies developed by FMF Germany. *Ultraschall Med* 2007; 28(3): 270-272.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

341. 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 A4: Risikokollektiv

342. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 102-105.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

343. Mittal TK, Vujanic GM, Morrissey BM, Jones A. Triploidy: Antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat Diagn* 1998; 18(12): 1253-1262.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

344. Mol BW. Down's syndrome, cardiac anomalies and nuchal translucency. *BMJ* 1999; 318(7176): 70-71.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

345. 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. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Suppl 1): 864-869.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

346. Monni G, Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat Med J* 2000; 41(3): 266-269.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

347. 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 A5: Keine Geräteangaben

348. 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 Rev Obstet Gynecol* 2005; 5(3): 178-185.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

349. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

350. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

351. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

352. Muller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27(2): 164-169.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

353. Muller MA, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Women's opinions on the offer and use of nuchal translucency screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(2): 105-111.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

354. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

355. 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 A5: Keine Geräteangaben

356. Müller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: Modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27(2): 164-169.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

357. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

358. Neilson JP. Assessment of fetal nuchal translucency test for Down's syndrome. *Lancet* 1997; 350(9080): 754-755.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

359. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

360. Nicolaides KH, Wegrzyn P. Fetal nuchal translucency thickness and risk for chromosomal defects [Polish]. *Ginekol Pol* 2005; 76(4): 257-263.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

361. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 45-67.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

362. Nikkilä A, Björkhem G, Källén B. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: A population based study. *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 49-52.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

363. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

364. 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 A5: Keine Geräteangaben

365. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

366. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: Second trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20(6): 655-674.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

367. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

368. 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. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4): 869-876.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

369. 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 A5: Keine Geräteangaben

370. 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.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

371. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

372. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

373. 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 A4: Risikokollektiv

374. 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 A4: Risikokollektiv

375. 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 A5: Keine Geräteangaben

376. 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 A4: Risikokollektiv

377. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JMM, Mol BWJ, Hansson K, Van Prooijen Knegt AC et al. Ultrasound screening for fetal trisomies at 10-14 weeks' gestation. *Early Hum Dev* 1996; 37(Suppl 1): 35-36.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

378. 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 A5: Keine Geräteangaben

379. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007;(43): 177-210.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

380. Papp C, Beke A, Ban Z, Szigeti Z, Toth-Pal E, Papp Z. Prenatal diagnosis of trisomy 13: Analysis of 28 cases. *J Ultrasound Med* 2006; 25(4): 429-435.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

381. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Ban Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: Report on 69 cases. *J Ultrasound Med* 2006; 25(6): 711-717.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

382. 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 [Hungarian]. *Orv Hetil* 2006; 147(44): 2131-2137.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

383. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

384. Pavanello L, Pitter M. Prenatal diagnosis of malformative uropathies: Multicentric retrospective study and a proposed fetoneonatal diagnostic protocol [Italian]. *Pediatr Med Chir* 1996; 18(4): 355-358.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

385. 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 A4: Risikokollektiv

386. 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 A4: Risikokollektiv

387. 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 [French]. *Arch Mal*

Coeur Vaiss 1998; 91(5): 631-636.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

388. 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 A8: Softmarker außer NT

389. Phelps S, Fisher R, Partington A, Dykes E. Prenatal ultrasound diagnosis of gastrointestinal malformations. J Pediatr Surg 1997; 32(3): 438-440.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

390. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

391. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

392. Podevin G, Levard G, Marechaud M, Girault F, Barret D. Post-natal diagnostic strategy of urinary tract malformations detected by prenatal screening [French]. Arch Pediatr 1997; 4(5): 411-415.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

393. 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 A5: Keine Geräteangaben

394. Prefumo F, Presti F, Thilaganathan B, Carvalho JS. Association between increased nuchal translucency and second trimester cardiac echogenic foci. Obstet Gynecol 2003; 101(5): 899-904.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

395. 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 A5: Keine Geräteangaben

396. Queisser-Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefel 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 A5: Keine Geräteangaben

397. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

398. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

399. 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* 2005; 112(1): 24-30.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

400. 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.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

401. Raymond FL, Simpson JM, Sharland GK, Ogilvie Mackie CM. Fetal echocardiography as a predictor of chromosomal abnormality. *Lancet* 1997; 350(9082): 930.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

402. Raynor BD. Routine ultrasound in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 882-889.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

403. Reece EA, Goldstein I. Early prenatal diagnosis of hydrocephalus. *Am J Perinatol* 1997; 14(2): 69-73.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

404. Reinsch RC. Choroid plexus cysts: Association with trisomy. Prospective review of 16,059 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(6): 1381-1383.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

405. 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 A5: Keine Geräteangaben

406. 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 A5: Keine Geräteangaben

407. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

408. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

409. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu 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 A4: Risikokollektiv

410. 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 A5: Keine Geräteangaben

411. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

412. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

413. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

414. Robinson JN, McElrath TF, Benson CB, Doubilet PM, Westgate MN, Holmes L et al. Prenatal ultrasonography and the diagnosis of fetal cleft lip. *J Ultrasound Med* 2001; 20(11): 1165-1170.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

415. Robinson JN, Simpson LL, Abuhamad AZ. Screening for fetal heart disease with ultrasound. Clin Obstet Gynecol 2003; 46(4): 890-896.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

416. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

417. Romano PS, Waitzman NJ. Can decision analysis help us decide whether ultrasound screening for fetal anomalies is worth it. Ann N Y Acad Sci 1998; 847: 154-172.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

418. Rosendahl H, Kivenen S. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. Obstet Gynecol 1989; 73(6): 947-951.

Ausschlussgrund E6: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994

419. Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Copel JA. Fetal transcerebellar diameter in Down syndrome. Obstet Gynecol 1997; 89(4): 534-537.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

420. Rozenberg P. Down syndrome screening by ultrasound [French]. Gynecol Obstet Fertil 2005; 33(7-8): 526-532.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

421. Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second trimester ultrasound examination in an unselected population. Gynecol Obstet Fertil 2007; 35(4): 303-311.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

422. Ruseva R, Shishkova R, Zhekova N. Defects of the anterior abdominal wall: Their prenatal management [Bulgarian]. Akush Ginekol (Sofia) 1995; 34(2): 23-26.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

423. 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 A4: Risikokollektiv

424. Saltvedt S, Bui TH. Nuchal translucency measurement in early diagnosis of Down syndrome [Swedish]. Läkartidningen 2001; 98(50): 5762-5765.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

425. 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 A5: Keine Geräteangaben

426. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

427. Sankar VH, Phadke SR. Clinical utility of fetal autopsy and comparison with prenatal ultrasound findings. *J Perinatol* 2006; 26(4): 224-229.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

428. 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 A5: Keine Geräteangaben

429. Scharf A, Staboulidou I, Wüstemann M, Günter HH. Pränatale Diagnostik im 1. Trimenon. Aktueller Stand: unter Berücksichtigung sonographischer und Laborparameter. *Gynakol Prax* 2005; 29(4): 613-622.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

430. Schillinger H. Sonographische Basisuntersuchungen in der Schwangerschaft. *Gynakol Prax* 1988;(12): 287-299.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

431. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

432. 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 A5: Keine Geräteangaben

433. Scorza WE, Vintzileos A. First and second trimester sonography: An American perspective. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41(3): 288-292.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

434. 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 A5: Keine Geräteangaben

435. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6): 943-946.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

436. 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 A5: Keine Geräteangaben

437. Seeds JW. The routine or screening obstetrical ultrasound examination. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39(4): 814-830.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

438. Senat M, Bussieres L, Couderc S, Roume J, Rozenberg P, Bouyer J et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at 99th percentile or greater with normal karyotype: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 53-56.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

439. 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 A5: Keine Geräteangaben

440. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1040-1045.

Ausschlussgrund E1: Selektiertes Kollektiv

441. 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 A5: Keine Geräteangaben

442. Sharland G. First-trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998; 351(9116): 1662.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

443. 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 E6: Publikationsdatum vor dem 01.01.1994

444. Sheppard C, Platt LD. Nuchal translucency and first trimester risk assessment: a systematic review. *Ultrasound Q* 2007; 23(2): 107-116.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

445. Sherer DM, Manning FA. First-trimester nuchal translucency screening for fetal aneuploidy. *Am J Perinatol* 1999; 16(3): 103-120.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

446. 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 A5: Keine Geräteangaben

447. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

448. 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 A4: Risikokollektiv

449. 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 A5: Keine Geräteangaben

450. 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 A5: Keine Geräteangaben

451. Sieroszewski P, Suzin J, Bas-Budecka E. Combination of screening tests for fetal abnormalities in the first and second pregnancy trimesters [Polish]. *Ginekol Pol* 2004; 75(3): 197-202.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

452. Sieroszewski P, Bas-Budecka E. Nuchal translucency measurement--non invasive ultrasound screening for fetal abnormalities. Part 2 [Polish]. *Ginekol Pol* 2004; 75(3): 192-196.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

453. 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 A4: Risikokollektiv

454. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

455. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

456. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: Heart failure or not. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1): 30-36.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

457. 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 A4: Risikokollektiv

458. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2 Pt 1): 376-383.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

459. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2 Pt 1): 376-383.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

460. Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31(1): 51-59.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

461. Simpson L, Malone FD, Saade GR, D'Alton ME. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1456-1457.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

462. 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 A5: Keine Geräteangaben

463. 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. *Pediatr Cardiol* 2002; 23(6): 594-597.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

464. Skotko B. Comparing three screening strategies for combining first-and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006; 107(5): 1170.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

465. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

466. Slezak I, Rusnak I, Feitscher P, Cunderlik A. Screening of trisomy in first trimester of pregnancy: Significance of ultrasound measurement of nuchal translucency (NT) [Slovak]. *Lek Obz* 2000; 49(5): 163-164.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

467. Smalley C. How accurate is a second-trimester prenatal ultrasound in the diagnosis of Down syndrome. *J Family Pract* 2001; 50(6): 490.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

468. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

469. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

470. Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: A marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1995; 85(2): 187-191.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

471. Snijders R. First-trimester ultrasound. *Clin Perinatol* 2001; 28(2): 333-352.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

472. 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 A5: Keine Geräteangaben

473. 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 A5: Keine Geräteangaben

474. Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyle P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(4): 196-199.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

475. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

476. 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 A2: Mehrfachpublikation

477. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis JPA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 1): 1009-1016.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

478. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

479. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 429-442.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

480. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

481. Souka AP. The 11-14 week scan [Greek]. *Arch Hell Med* 2000; 17(5): 463-476.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

482. Souter VL, Nyberg DA. Sonographic screening for fetal aneuploidy: First trimester. *J Ultrasound Med* 2001; 20(7): 775-790.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

483. Stewart TL, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy: Nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999; 23(5): 369-381.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

484. 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 Med* 2001; 22(5): 225-230.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

485. 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 A5: Keine Geräteangaben

486. 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 A5: Keine Geräteangaben

487. 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 A5: Keine Geräteangaben

488. 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 A5: Keine Geräteangaben

489. 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 A5: Keine Geräteangaben

490. 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 A5: Keine Geräteangaben

491. 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 A5: Keine Geräteangaben

492. 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 A5: Keine Geräteangaben

493. 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 A5: Keine Geräteangaben

494. 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 A5: Keine Geräteangaben

495. 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 A5: Keine Geräteangaben

496. 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 A5: Keine Geräteangaben

497. 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. *Radiologe* 2002; 42(8): 630-636.

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikation

498. 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 A4: Risikokollektiv

499. Strobel E. Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft noch sinnvoll. Zweifel in neueren Studien. *Fortschr Med* 1994; 112(1-2): 13-16.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

500. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

501. 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; 348(9031): 854-857.

Ausschlussgrund A7: Doppleruntersuchung

502. 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 A5: Keine Geräteangaben

503. 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 A5: Keine Geräteangaben

504. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

505. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

506. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 273-278.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

507. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

508. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

509. 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 A2: Mehrfachpublikation

510. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

511. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Routine ultrasound examination during pregnancy. Stockholm: SBU; 1998.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

512. 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 A5: Keine Geräteangaben

513. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

514. 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 A5: Keine Geräteangaben

515. Treadwell MC. The role of informed consent in aneuploidy screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 241.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

516. Trninic-Pjevic A, Novakov-Mikic A. First trimester ultrasound screening of chromosomal abnormalities. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(3-4): 153-156.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

517. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

518. Ueda M, Inamura N, Sakaguchi R, Kawai S, Kaneko M, Shimizu K et al. Usefulness and perspective of fetal heart screening by ultrasonography [Japanese]. *J Med Ultrasonics* 2003; 30(6): 719-724.

Ausschlussgrund A10: Untersuchung im 3. Trimester

519. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

520. Valentin L. Screening for fetal chromosome aberrations: Ultrasonic measurement of nuchal translucency thickness is most efficient [Swedish]. *Läkartidningen* 1997; 94(34): 2810-2812.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

521. 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 A5: Keine Geräteangaben

522. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

523. Van Den Berg M, Timmermans D, Ten Kate L, Van Vugt J, Van Der Wal G. Do pregnant women take informed decisions regarding prenatal screening. *Huisarts Wet* 2007; 50(9): 410-415.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

524. Van Dorsten 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

525. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

526. 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 [French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29(5): 445-453.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

527. 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. *J Ultrasound Med* 1999; 18(7): 469-473.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

528. 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 A5: Keine Geräteangaben

529. 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. *J Perinat Med* 2002; 30(3): 231-234.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

530. 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 [Italian]. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71(Suppl 1): 487-492.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

531. 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. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 535-539.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

532. 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. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4): 577-583.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

533. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

534. 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. *Obstet Gynecol* 2002; 99(6): 993-995.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

535. 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 [French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34(3 Pt 1): 215-231.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

536. Von Harder Y. Kind als Schaden: Haftungsrechtliche Aspekte pränataler Ultraschall Diagnostik. *Gynakologe* 2005; 38(1): 60-64.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

537. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

538. Waitzman NJ, Romano PS. Reduced costs of congenital anomalies from fetal ultrasound: Are they sufficient to justify routine screening in the United States. *Ann N Y Acad Sci*

1998;(847): 141-153.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

539. Wald N, Kennard A. Routine ultrasound scanning for congenital abnormalities. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 847: 173-180.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

540. 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 A5: Keine Geräteangaben

541. Wald NJ, Hackshaw AK, Watt H. Nuchal translucency and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2000; 20(4): 353-354.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

542. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 225-235.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

543. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

544. Wallace EM. Down syndrome screening in Australia: More luck than choice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(5): 370-371.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

545. 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 A5: Keine Geräteangaben

546. Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three-dimensional extended imaging. *Prenat Diagn* 2007; 27(8): 722-729.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

547. Wapner RJ. First trimester screening: The BUN study. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 236-239.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

548. Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Does the frequency of soft sonographic aneuploidy markers vary by fetal sex. *J Ultrasound Med* 2005; 24(8): 1059-1063.

Ausschlussgrund A8: Softmarker außer NT

549. 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 A8: Softmarker außer NT

550. 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 A5: Keine Geräteangaben

551. Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2): 181-185.

SO - American Journal of Obstetrics & Gynecology. 197(2):181.e1-5, 2007 Aug

PT - Journal Article

LG - English

552. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

553. Weisz B, Pajkrt E, Jauniaux E. Early detection of fetal structural abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(4): 541-553.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

554. Welch KK, Malone FD. Nuchal translucency-based screening. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46(4): 909-922.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

555. 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 A5: Keine Geräteangaben

556. Wenstrom KD. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6-week scan: Association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(9): 570-571.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

557. Wenstrom KD. First-trimester or second-trimester screening or both for Down's syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(4): 226-228.

Ausschlussgrund E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

558. 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 A5: Keine Geräteangaben

559. 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 malformation: A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses. *BJOG* 2006; 113(6): 675-682.

Ausschlussgrund A5: Keine Geräteangaben

560. Whitlow BJ, Economides DL. First trimester detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1998; 10(4): 245-253.

Ausschlussgrund A9: Kombination mit Serummarkern

561. Whitlow BJ, Braithwaite JM, Economides DL. Screening for fetal anomalies in the first trimester. *Imaging* 1997; 9(3): 123-135.

Ausschlussgrund A4: Risikokollektiv

562. 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 A9: Kombination mit Serummarkern

563. 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 A5: Keine Geräteangaben

564. 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 A8: Softmarker außer NT

565. 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 A8: Softmarker außer NT

566. 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 E5: Keine randomisierte kontrollierte oder diagnostische Studie der Phase 3

567. 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 A4: Risikokollektiv

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

Ausschlussgrund A3: Kein Volltext verfügbar

569. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

570. 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. *J Ultrasound Med* 2002; 21(5): 501-510.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

571. 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 A2: Mehrfachpublikation

572. 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 A4: Risikokollektiv

573. 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 A5: Keine Geräteangaben

574. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

575. Zimmer U. Korrelieren Ultraschallbefunde der frühen Schwangerschaft mit der Nackentransparenz in der 11. - 14. Woche. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2006; 66(12): 1120.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

576. 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 E1: Selektiertes Kollektiv

577. 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 E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

578. 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 A5: Keine Geräteangaben

579. 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 A4: Risikokollektiv

580. 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 A5: Keine Geräteangaben

581. Zoppi MA, Ibba RM, Monni G. First-trimester screening for aneuploidy by nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1590-1591.

Ausschlussgrund E4: Keine Daten zur Erstellung einer Vier-Felder-Tafel

582. 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 A5: Keine Geräteangaben

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 45 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 einsetzen, 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 45: 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 | 9 | 0,230 | 0,976 |
| a | prospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 7 | 0,209 | 0,977 |
| b | retrospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 2 | 0,895 | 0,927 |
| c | alle | 1 | alle | alle | alle | 1 ^b | alle | 4 | 0,371 | 0,978 |
| 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 | 7 | 0,224 | 0,980 |
| h | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | g0 ^d | 2 | 0,344 | 0,922 |
| i | alle | 1 | alle | alle | 1 ^a | alle | alle | 3 | 0,123 | 0,973 |
| 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 | 9 | 0,230 | 0,976 |
| 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 | 8 | 0,405 | 0,977 |

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)
e: Sensitivitätsanalyse ohne Saltvedt (2005)

Tabelle 46: Sensitivitätsanalysen; 2. Trimester; alle fetalen Anomalien

| Subgruppe | Design | Trimester | Messmethode | Indikation (Fehlbildung) | Studienqualität (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 \geq 9 , 2: $4 \leq$ QUADAS \leq 8, 3: QUADAS \leq 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 47: Sensitivitätsanalysen; andere Trimester; alle fetalen Anomalien

| Subgruppe | Design | Trimester | Messmethode | Indikation (Fehlbildung) | Studienqualität (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 |

Tabelle 48: 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 | 21 | 0,763 | 0,969 |
| a | prospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 10 | 0,762 | 0,983 |
| b | retrospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 11 | 0,766 | 0,953 |
| c | alle | 1 | alle | alle | alle | 1 ^b | alle | 5 | 0,745 | 0,975 |
| 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 | 11 | 0,737 | 0,975 |
| g | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | g1 ^d | 14 | 0,744 | 0,968 |
| h | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | g0 ^d | 7 | 0,741 | 0,968 |
| i | alle | 1 | alle | alle | 1 ^a | alle | alle | 6 | 0,737 | 0,962 |
| j | alle | 1 | alle | alle | 2 ^a | alle | alle | 13 | 0,778 | 0,977 |
| k | alle | 1 | alle | alle | 3 ^a | alle | alle | 2 | 0,750 | 0,938 |
| l | alle | 1 | NT | alle | alle | alle | alle | 21 | 0,763 | 0,969 |
| m | alle | 1 | NT \geq 2 mm | alle | alle | alle | alle | 8 | 0,776 | 0,977 |
| n | alle | 1 | NT \geq 3 mm | alle | alle | alle | alle | 5 | 0,632 | 0,979 |
| o | alle | 1 | NT \geq 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 \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)
e: In diesen Fällen ist aus Mangel an Vergleichsgruppen keine Analyse durchgeführt worden

Tabelle 49: Sensitivitätsanalysen; 1.bis 2. Trimester; alle Chromosomenanomalien

| Subgruppe | Design | Trimester | Messmethode | Indikation (Fehlbildung) | Studienqualität (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 \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)
e: In diesen Fällen ist aus Mangel an Vergleichsgruppen keine Analyse durchgeführt worden

Tabelle 50: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 21

| Subgruppe | Design | Trimester | Messmethode | Indikation (Fehlbildung) | Studienqualität (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 | 18 | 0,614 | 0,9754 |
| a | prospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 8 | 0,732 | 0,977 |
| b | retrospektiv | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 6 | 0,753 | 0,935 |
| | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 14 | 0,737 | 0,965 |
| | 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 | 3 | 0,667 | 0,969 |
| 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 | 9 | 0,712 | 0,969 |
| g | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | g1 ^d | 8 | 0,734 | 0,961 |
| h | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | g0 ^d | 6 | 0,740 | 0,968 |
| i | alle | 1 | alle | alle | 1 ^a | alle | alle | 6 | 0,719 | 0,956 |
| j | alle | 1 | alle | alle | 2 ^a | alle | alle | 7 | 0,764 | 0,976 |
| k | alle | 1 | alle | alle | 3 ^a | alle | alle | 1 | – | – |
| l | alle | 1 | NT | alle | alle | alle | alle | 14 | 0,737 | 0,965 |
| m | alle | 1 | NT ≥ 2 mm | alle | alle | alle | alle | 7 | 0,774 | 0,977 |
| n | alle | 1 | NT ≥ 3 mm | alle | alle | alle | alle | 3 | 0,644 | 0,954 |
| o | alle | 1 | NT ≥ 95. Perz. | alle | alle | alle | alle | 2 | 0,700 | 0,966 |
| p | alle | 1 | 1:250 | alle | alle | alle | alle | 2 | 0,778 | 0,920 |

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)

Tabelle 51: Sensitivitätsanalysen; alle Trimester; Trisomie 18

| Subgruppe | Design | Trimester | Messmethode | Indikation (Fehlbildung) | Studienqualität (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 | 13 | 0,809 | 0,976 |
| a | prospektiv | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 6 | 0,984 | 0,864 |
| b | retrospektiv | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 7 | 0,864 | 0,956 |
| c | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 10 | 0,769 | 0,972 |
| d | alle | 1-2 | alle | alle | alle | alle | alle | 2 | 1,000 | 0,987 |
| 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 52: 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 \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; 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 | – | – |

Tabelle 54: 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 55: 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 | 14 | 0,542 | 0,986 |
| a | prospektiv | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 8 | 0,518 | 0,983 |
| b | retrospektiv | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 6 | 0,598 | 0,994 |
| c | alle | 1 | alle | alle | alle | alle | alle | 5 | 0,207 | 0,977 |
| 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 | 3 | 0,638 | 0,993 |
| i | alle | alle | alle | alle | alle | 2 ^b | alle | 10 | 0,594 | 0,985 |
| j | alle | alle | alle | alle | alle | 3 ^b | alle | 1 | – | – |
| k | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 1 ^c | 2 | 0,609 | 0,997 |
| l | alle | alle | alle | alle | alle | alle | 0 ^c | 12 | 0,535 | 0,986 |
| m | alle | alle | alle | alle | alle | alle | g1 ^d | 6 | 0,575 | 0,961 |
| n | alle | alle | alle | alle | alle | alle | g0 ^d | 8 | 0,530 | 0,997 |
| o | alle | alle | alle | alle | 1 ^a | alle | alle | 6 | 0,452 | 0,998 |
| p | alle | alle | alle | alle | 2 ^a | alle | alle | 8 | 0,627 | 0,969 |
| q | alle | alle | NT | alle | alle | alle | alle | 4 | 0,267 | 0,970 |

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)

Anhang E – Ergebnisse der Bewertung der Studienqualität (QUADAS)

Tabelle 56 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 56: Deutsche Übersetzung der QUADAS-Items

| Item | ja | nein | unklar |
|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 10 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 11 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Tabelle 57: 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 | % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 57 (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 57 (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 (2000) | 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 (1997) | 4789 | 4789 | 675 | 14,1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | ? ^a | 1 | 1 | 1 | 11 | 1 |

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (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 58: 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 58 (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 59: 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 60: 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 | Trimester |
|------------------|------------|-------|-----------|-----|----------------|----|----------------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-----|---------------------|-----------|
| | Frauen | Feten | n | % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 |
| 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 |
| Kirk (1997) | 16121 | 16121 | k. A. | k.A | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | ? ^a | 1 | 1 | 0 | 1 | ? ^a | 1 | 1 | 0 | 9/1 | 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. |
| 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 |
| 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 |
| a: unklar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anhang F – Studiencharakteristika und ihre Operationalisierung im Bericht

| | |
|---|--|
| Studiendesign | <ol style="list-style-type: none"> 1. prospektiv (Kohorte, RCT) 0. retrospektiv oder unklar |
| Trimester | <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p> <p>Wurde die Untersuchung in einem Haus der Versorgungsstufe 2 durchgeführt und der Untersucher hat mehrjährige Erfahrung, wurde die Studie auf Stufe 1 hochgestuft.</p> |
| Technische Qualität der Geräte nach DEGUM; | <ol style="list-style-type: none"> 0. keine Listing in der aktuellen Geräteliste der DEGUM 1. in der DEGUM-Liste (inkl. Altgeräteliste) aufgeführt |
| Graustufen der Geräte | <ol style="list-style-type: none"> 0. weniger als 256 Graustufen 1. 256 Graustufen |
| Messung | <ol style="list-style-type: none"> 0. Ultraschalluntersuchung ohne Nackentransparenzmessung 1. Nackentransparenzmessung (NT) |
| Grenzwert zur Bestimmung einer positiven NT-Messung | <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none">1. Alle (schwerwiegenden) fetalen Anomalien2. (schwerwiegende) strukturelle Fehlbildungen3. (schwerwiegende) kardiovaskuläre Anomalien4. Alle Chromosomenanomalien5. Chromosomenanomalien: T216. Chromosomenanomalien: T187. Chromosomenanomalien: T138. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten |
| Studienqualität | <ol style="list-style-type: none">1. hohe Qualität: QUADAS ≥ 92. mittlere Qualität: QUADAS 4 – 83. geringe Qualität: QUADAS ≤ 3 |

Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige, Berichterstellung

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Prof. Khalid S. Khan | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Jos Kleijnen | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| MD PhD Karla Soares-Weiser | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Dr. Regina Kulier | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| MD Ahmed M Abou-Setta | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Externe Sachverständige, externes Review

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| MD, PhD Albrecht Jahn | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Anhang H – Sensitivitätsanalyse für Studien ab dem Publikationsjahr 2002

Tabelle 61: Detektionsraten nach untersuchter Fehlbildung und Zeitpunkt der Untersuchung (eingeschlossene Studien ab 2002)

| Analyse | Untersuchte Anomalie(n) | 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) – 98,8 (33,3) |
| 2 | Alle fetalen Anomalien | 2 | 48,5^d | 100^d |
| 3 | Alle fetalen Anomalien | andere | – ^e | – ^e |
| 4 | Alle Chromosomenanomalien ^c | 1 | 50,0 (94,5) – 100 (79,2) | 79,2 (100) – 99,9 (70,0) |
| 5 | Alle Chromosomenanomalien | 1 – 2 | 71,2 (95,4) – 77,8 (94,8) | 94,8 (77,8) – 95,4 (71,2) |
| 6 | Trisomie 21 | alle | 66,7 (87,2) – 100 (79,2) | 79,2 (100) – 96,7 (67,3) |
| 7 | Trisomie 18 | alle | 50,0 (87,2) – 100 (79,2/ 95,2/ 94,8) | 79,2 (100) – 95,3 (80,0) |
| 8 | Trisomie 13 | alle | 66,7 (93,7) – 100 (95,2) | 93,7 (66,7) – 95,2 (100) |
| 9 | Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten | alle | 100^d | 100^d |
| 10 | Strukturelle Fehlbildungen | alle | 39,0 (99,9) – 100 (100) | 99,7 (50,0/ 53,8) – 100 (100) |
| 11 | Kardiovaskuläre Fehlbildungen | alle | 15,4 (96,5) – 97,2 (100) | 90,7 (75,0) – 100 (42,7/ 97,2) |
| a: Se = Sensitivität b: Sp = Spezifität c: In allen Studien dieser Analyse wurde eine Nackentransparenzmessung durchgeführt. d: Es verbleibt nur eine Studie in der Analyse | | | | |