Aus der
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Gerber)

Die Bedeutung sonographischer Softmarker für das Trisomie 21-Screening im zweiten Trimenon

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Hanna Milimonka
geboren am 10.11.1984 in Berlin

Rostock, den 06.07.2012

urn:nbn:de:gbv:28-diss2013-0056-3

Gutachter:

1. **Gutachter:**

   Prof. Dr. med. Volker Briese, Universität Rostock, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik

2. **Gutachter:**

   Prof. Dr. med. Bernd Hüneke, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin

3. **Gutachter:**

   Prof. Dr. med. habil. F. Häßler, Universität Rostock, Zentrum für Nervenheilkunde

Abgabedatum: 06.07.2012

Verteidigungsdatum: 13.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1
1.1 Vorsorgeuntersuchung in Deutschland 1
1.1.1 Pränataldiagnostik 1
1.1.2 Mutterschaftsrichtlinien 3
1.1.3 DEGUM-Konzept 5
1.1.4 Der pränatale Ultraschall 5
1.1.5 Weiterführende Ultraschalldiagnostik 6
1.1.6 Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) 7
1.1.7 Die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik 8
1.1.8 Sonographische Softmarker 9
1.1.9 Sonographische Softmarker und das Down Syndrom 10
1.2 Definition und Diagnostik der für die vorliegende Studie verwendeten Softmarker 11
1.2.1 Verkürzter Femur 11
1.2.2 Pyelektasie 11
1.2.3 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers 12
1.2.4 Hypoplastisches Nasenbein 13
1.2.5 Sandalenlücke 14
1.2.6 Plexus-choroideus-Zysten 15
1.2.7 White spot 16
1.2.8 Hyperechogener Darm 16
1.2.9 Nackenödem 17
1.2.10 Nackentransparenz 18
1.2.11 Brachycephalie 20
1.3 Epidemiologie Trisomie 21 20
1.4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit 22
2 MATERIAL UND METHODEN 24
2.1 Material 24
2.1.1 Patientinnenkollektiv 24
2.1.2 Altersstruktur der Schwangeren 25
2.1.3 Zeitpunkt der Untersuchungen 26
2.1.4 Ein- /Ausschlusskriterien 28
2.1.5 Geräte 28
2.2 Methode 28
2.2.1 Ultraschalluntersuchungen und Untersucherqualifikation 30
2.3 Statistische Analyse 30
3 ERGEBNISSE 31

3.1 Häufigkeitsverteilung der Softmarker 31
3.2 Kombination von Softmarkern 32
3.3 Auswertung der biometrischen Maße 33
3.3.1 Femurlänge 34
3.3.2 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4) 34
3.3.3 Nasenbein 35
3.3.4 Auswertung weiterer biometrischer Maße 36
3.4 Auswertung der Softmarker 38
3.4.1 Pyelonerweiterung 38
3.4.2 White spot 39
3.4.3 Hyperechogener Darm 40
3.4.4 Plexuszysten 41
3.4.5 Sandalenlücke 42
3.4.6 Brachycephalie 43
3.4.7 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4) 43
3.4.8 Verkürzter Femur 44
3.4.9 Hypoplastisches Nasenbein 45
3.5 Maternales Alter und Softmarker 47
3.6 Gestationsalter und Softmarker 50
3.7 Inter-Untersuchervariabilität 53
3.8 Wachstumskurven untersucherspezifischer Perzentilen 56
3.9 Binäre logistische Regressionsanalyse 59
3.9.1 Ergebnisse des ersten Modells: 60
3.9.2 Ergebnisse des zweiten Modells: 60
3.9.3 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4) 61
4 DISKUSSION 63
4.1 White spot 65
4.2 Hypoplastisches Nasenbein 67
4.3 Verkürzter Femur 69
4.4 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers 70
4.5 Maternales Alter und Trisomie 21 72
4.6 Pyelektasie 75
4.7 Brachycephalie, Sandalenlücke, Plexuszysten und hyperechogener Darm 77
4.8 Die Softmarker und das Down Syndrom-Screening 80
4.9 Ausblick 82
4.10 Limitationen der Arbeit 83
5 ZUSAMMENFASSUNG 86
6 THESEN 88

7 LITERATURVERZEICHNIS 90
8 TABELLEN-, ABBILDUNGS- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 104
8.1 Tabellenverzeichnis 104
8.2 Abbildungsverzeichnis 107
8.3 Abkürzungsverzeichnis 109
9 DANKSAGUNG 111
10 LEBENSLAUF 112
11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 113

1 Einleitung

Die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik wird seit vielen Jahren als fester Bestandteil der Pränataldiagnostik zur Detektion der Chromosomenanomalie Trisomie 21 durchgeführt. Problematisch ist hierbei der Umgang mit den sogenannten sonographischen Softmarkern, die als potentielle Hinweiszeichen in der Erfassung von Chromosomenstörungen eine große Rolle spielen. Es fanden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich der Nützlichkeit dieser Marker statt. Die Ergebnisse waren häufig kontrovers und lieferten immer wieder unterschiedliche Empfehlungen zum Management der Softmarker (Benacerraf, 2010; Vintzileos, 1997; Raniga *et al*. 2006; Bethune, 2007).

Diese Problematik war der Anlass die vorliegende Arbeit zu erstellen. Am Beispiel einer Gruppe von Schwangeren, die sich in Mecklenburg-Vorpommern im Zeitraum von einer Dekade einer sonographischen Fehlbildungsausschlussdiagnostik unterzog, wurde das Phänomen der Softmarker bei gesunden Feten und Feten mit Trisomie 21 untersucht, verglichen und bewertet.

1.1 Vorsorgeuntersuchung in Deutschland

1.1.1 Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik spielt in der Betreuung der Schwangeren und des ungeborenen Kindes eine große Rolle. Durch sie ist es möglich frühzeitig Fehlentwicklungen oder Erkrankungen des Feten zu diagnostizieren. Unter dem Begriff der Pränataldiagnostik wird die Durchführung verschiedener invasiver und nicht-invasiver diagnostischer Methoden und Screening-Verfahren zusammengefasst. Sie dienen der Überwachung des Schwangerschaftsverlaufs und der Früherkennung von Risikoschwangerschaften. Nicht-invasive Methoden liefern keine Diagnose, mit ihnen kann man lediglich Wahrscheinlichkeiten errechnen.

Zu den *nicht-invasiven* Methoden gehören:

- das humangenetische Beratungsgespräch
- die Bestimmung von Serumparametern bei der Schwangeren (Triple-Test, Quadrupel-Test)
- Ersttrimesterscreening (NT, freies beta-hCG und PAPP-A)
- Integriertes Screening (NT und PAPP-A im ersten Trimenon; freies beta-hCG, AFP, uE3 und Inhibin-A im zweiten Trimenon)
- Sequentielles Screening (NT und PAPP-A im ersten Trimenon, bei uneindeutigen Risiken freies beta-hCG, AFP, uE3 und Inhibin-A im zweiten Trimenon)
- der pränatale Ultraschall

Zu den *invasiven* Methoden gehören:

- die Chorionzottenbiopsie (CVS= chorionic villus sampling) ab SSW 10+0
- die Amniozentese (AC) ab SSW 15+0
- die Chordozentese (Nabelschnurpunktion zur Gewinnung von fetalem Blut) ab SSW 17+0

Die invasiven Methoden liefern eine definitive Diagnose. Bei diesen Verfahren besteht im Gegensatz zu den nicht-invasiven Tests ein Abortrisiko von ca. 0,5- 1%, was einen Nachteil gegenüber den nicht-invasiven Methoden darstellt (Bundesärztekammer 2003, Sundberg *et al*. 1997).

Neuere Ansätze der nicht-invasiven Diagnostik ergeben sich aus Verfahren, die auf der Untersuchung zellfreier fetaler DNA im mütterlichen Blut beruhen. Ein Teil der frei zirkulierenden DNA im Blutplasma schwangerer Frauen ist fetalen Ursprungs. Es handelt sich um Reste untergegangener plazentarer oder fetaler Zellen. Sie taucht etwa ab der vierten Schwangerschaftswoche im mütterlichen Blut auf. Die nicht-invasive, pränatale Molekulardiagnostik reinigt die DNA auf und reichert fetale DNA-Fragmente an um dann die genetischen Informationen des sich entwickelnden Feten zu analysieren. Noch ist dieses nicht-invasive Nachweisverfahren in der klinischen Medizin nicht als Routineverfahren etabliert (Deutsches Ärzteblatt, 2010).

Die Indikationen zur Pränataldiagnostik sind gesetzlich u.a. in den Mutterschaftsrichtlinien verankert (s. Kap. 1.1.2) Weitere gesetzliche Regelungen finden sich in der „Ultraschallvereinbarung der KBV“, „den Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen“ sowie im Gendiagnostikgesetz (s. Kap. 1.1.6).

Es ist allgemein bekannt, dass mit zunehmendem maternalem Alter das Fehlbildungsrisiko, insbesondere die Wahrscheinlichkeit für eine Trisomie 21 (Down Syndrom), stark ansteigt. So liegt das Risiko einer Trisomie 21 für eine 25-jährige Mutter bei ca. 1:1300, während es für eine 45-jährige Mutter bereits bei ca. 1:30 liegt. Hinsichtlich der aktuellen Altersentwicklung schwangerer Frauen in Deutschland gewinnt die nicht-invasive Pränataldiagnostik (u.a. gezielte Fehlbildungsausschlussdiagnostik) weiterhin an Bedeutung.

In Deutschland ist das Durchschnittsalter der Schwangeren in den letzten Jahren gestiegen. Noch Anfang der Siebziger brachten die 20- bis 24-jährigen Frauen die meisten Kinder je 1000 Frauen zur Welt. 2006 wies die Gruppe der 30- bis 34-jährigen Frauen die höchste Geburtenhäufigkeit auf, an zweiter Stelle folgten die 25- bis 29-Jährigen (Statistisches Bundesamt, 2011).

Ab einem mütterlichen Alter von über 35 Jahren (oder unter 18 J.) spricht man laut Mutterschaftsrichtlinien von einer „Risikoschwangerschaft’’. Trifft dies bei einer Schwangeren zu, so soll zum Ausschluss einer chromosomalen Störung eine invasive Diagnostik zumindest diskutiert werden.

Weitere Hauptindikationen zur invasiven Diagnostik sind u.a.:

- pathologische Serummarker
- anamnestisch Geburt einen Kindes mit einer Chromosomenanomalie
- familiäre Stoffwechselerkrankungen oder andere erbliche Erkrankungen
- ein auffälliger Ultraschallbefund

Die Grenze für eine Empfehlung zur invasiven Diagnostik wurde auf 35 Jahre gesetzt, da zu diesem Zeitpunkt das Risiko einer Chromosomenanomalie etwa dem Risiko des invasiven Eingriffs entspricht.
Da die invasive Diagnostik, die bislang als einzige den Ausschluss einer fetalen Trisomie 21 möglich macht, mit Risiken für Mutter und Fetus einhergeht, wird die sonographische Untersuchung als Alternativlösung auch in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.
Im Rahmen der gezielten sonographischen Fehlbildungsausschlussdiagnostik, die laut Mutterschaftsrichtlinien jeder Mutter über 35 Jahren angeboten wird, werden spezielle Marker gemessen, die auf eine Trisomie 21 hinweisen können (s. Kap. 1.1.9 und 1.2). Sind diese auffällig können sie ebenfalls eine Indikation zur Durchführung einer invasiven Diagnostik darstellen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Mehrzahl der Babys mit Down Syndrom von jüngeren Müttern als 35 Jahren geboren wird, die primär keinen Zugang zur Fehlbildungsausschlussdiagnostik haben, müssen zusätzlich zum maternalen Alter weitere Einschlusskriterien (z.B. bestimmte auffällige Softmarker) gefunden werden, auf Basis derer eine invasive Diagnostik empfohlen werden kann.
In dieser Studie wurde unter anderem untersucht welche sonographischen Marker in das reguläre Screening aufgenommen werden sollten, sodass auch Schwangere unter 35 Jahren ein Ergebnis mit bestmöglicher Aussagekraft hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 erhalten. Gerade für jüngere Frauen ist ein gutes, verlässliches Screening-Ergebnis als Grundlage zur Entscheidung für eine invasive Diagnostik von großer Bedeutung. Für sie liegt das Risiko einer Komplikation durch eine invasive Diagnostik höher als das einer fetalen Trisomie 21, während es bei einer 35-jährigen Schwangeren in etwa gleichgroß ist (s.o.).

1.1.2 Mutterschaftsrichtlinien

Seit 1980 existiert in Deutschland eine gesetzlich geregelte Schwangerenvorsorge, die in den sogenannten Mutterschaftsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen verankert ist. Ihr Ziel ist das frühzeitige Erkennen von Risikoschwangerschaften und Risikogeburten. Sie beinhaltet neben den regelmäßigen Kontrollen der Gestoseparameter und den gynäkologischen Untersuchungen bestimmte serologische Untersuchungen und die ursprünglich duale sonographische Diagnostik. Am 1. April 1995 wurden mit der Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien drei

Ultraschalluntersuchungen in die Schwangerenvorsorge aufgenommen und die Mindestanforderungen neu definiert. Dieses derzeit geltende Mehrstufenkonzept der Pränataldiagnostik besteht aus der Basissonographie, durchgeführt von niedergelassenen Frauenärzten der DEGUM Stufe I (s. Kap. 1.1.3), und der weiterführenden Ultraschalluntersuchung durch qualifizierte Ultraschallspezialisten (DEGUM II- III) in speziell ausgerichteten Zentren (Merz *et al.* 2002).

Im 1. Screening (9.- 13. SSW) ist [nach Abschnitt A. Nr. 5 der Mutterschaftsrichtlinien Anlage 1a] der Sitz der Schwangerschaft, die Darstellung des Embryos, der Nachweis der kindlichen Herzaktion, der Nachweis einer Mehrlingsschwangerschaft und die sonographische Bestimmung des Gestationsalters untersuchungsrelevant.

Beim 2. Screening (19.- 22. SSW) werden Hinweiszeichen für Entwicklungsstörungen hinsichtlich Körperumriss, körperlicher Entwicklung, Fruchtwassermenge, Herzaktion, Bewegungen, Plazentalokalisation-/ struktur untersucht. Außerdem ist die Erfassung und exakte Bilddokumentation einiger biometrischer Maße, u. a. aus forensischen Gründen, von grundlegender Bedeutung. Durch ein günstiges Größen-/ Übersichtsverhältnis bietet die 2. Screening-Untersuchung die besten Bedingungen für die Entdeckung fetaler Anomalien und weist somit auch die höchsten Entdeckungsraten auf (Friese, 2009). In den Zeitraum des 2. Screenings fällt auch die Durchführung der gezielten Fehlbildungsausschlussdiagnostik. Sie stellt keine obligate Kassenleistung dar, wird in den östlichen Bundesländern jedoch nahezu regulär durchgeführt. In den westlichen Bundesländern dagegen ist eine spezielle Verordnung des behandelnden Gynäkologen notwendig.

Bei bekannter oder vermuteter fetaler Anomalie oder mütterlichen Vorerkrankungen ist eine weiterführende sonographische Diagnostik (Fehlbildungsausschlussdiagnostik) indiziert und ist dann ebenfalls Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge, nicht aber des regulären Screenings. Sie kommt daher nicht automatisch jeder Schwangeren zugute. Die Fehlbildungsausschlussdiagnostik wird von einem spezialisierten Pränatalmediziner, z.B. an einem pränataldiagnostischen Zentrum, durchgeführt (nähere Erläuterungen s. Kap. 1.1.5).

Im Rahmen des 3. Screenings werden biometrische Parameter kontrolliert sowie fetale Proportionen beurteilt, um die zeitgerechte Entwicklung des Feten nachzuweisen und eine mögliche Wachstumsretardierung auszuschließen. Weiterhin werden Fruchtwassermenge, Plazentalokalisation und die Lage des Feten beurteilt. Hierdurch werden mögliche Geburtskomplikationen erfasst und es können entsprechende Vorbereitungen getroffen werden.

1.1.3 DEGUM-Konzept

Die DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) wurde 1977 gegründet. Mit mehr als 8 400 Mitgliedern gehört sie zu den größten medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften in Deutschland und zu den größten Ultraschallgesellschaften weltweit. Sie hat die Aufgabe übernommen, die Qualität der Ultraschalldiagnostik zu sichern. Abhängig von der Qualifikation wird die Zertifizierung eines Arztes in drei Stufen erteilt. Frauenärzte der DEGUM Stufe I (z.B. niedergelassene Gynäkologen) führen die in den Mutterschaftsrichtlinien geforderten Basisuntersuchungen durch. Ergeben sich in diesen Untersuchungen Hinweise auf Erkrankungen des Feten oder andere Auffälligkeiten werden weiterführende Ultraschalluntersuchungen von einem Gynäkologen der DEGUM Stufe II- III durchgeführt (meist in entsprechend ausgerichteten Pränatalzentren bzw. spezialisierten Praxen). Da die Zertifizierung nach Vorgaben der DEGUM im Weiterbildungsrecht der einzelnen Bundesländer nicht ausdrücklich verankert ist, ist sie auch nur bedingt rechtsverbindlich. Zur Qualitätssicherung hat die DEGUM für die jeweilige Stufe eine Art Leitlinie verfasst, in der Einschlusskriterien und Mindestanforderungen definiert sind, die die Höherstufung der Ärzte regelt.

1.1.4 Der pränatale Ultraschall

Die Sonographie ist ein unerlässliches Instrument und stellt das Herzstück der Pränataldiagnostik dar. Sie ist leicht zugänglich, kostengünstig und ungefährlich, was den Einsatz als Standarduntersuchung begünstigt. Zudem wird sie von den Schwangeren sehr gut toleriert.

Der Ultraschall stellt ein bildgebendes Verfahren dar, welches, z.B. im Gegensatz zur Röntgenstrahlung, kein Schädigungspotential für Mutter und Kind aufweist. Grundsätzlich soll jedoch bei jeder Ultraschalluntersuchung das ALARA-Prinzip (*as low as reasonably achievable*) zur Anwendung kommen (SGUM, 2002).

In der regulären Schwangerenvorsorge sind insgesamt drei Sonographiekontrollen vorgesehen. Diese Untersuchungen werden im Mutterpass dokumentiert und sind so für verschiedene behandelnde Ärzte einsehbar und nachvollziehbar. Eine sichere Diagnose, z.B. die einer Chromosomenanomalie, wird mit einer Ultraschalluntersuchung nicht gestellt. So kann die Aussagefähigkeit der Ultraschalluntersuchung, z.B. durch schlechte Untersuchungsbedingungen (Stärke der mütterlichen Bauchdecke, Meteorismus, Lage des Feten, Fruchtwassermenge u.a.) begrenzt sein. Auch die Leistungsfähigkeit der Geräte und die Qualifikation und Erfahrung des Untersuchers sind von entscheidender Bedeutung (Merz *et al.* 2001). Selbst unter einwandfreien Untersuchungsbedingungen können Fehlbildungen unentdeckt bleiben, da sich einige erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft entwickeln. Letztendlich ist festzuhalten, dass chromosomale Störungen, Stoffwechselerkrankungen und alle Erkrankungen des Feten, die sonomorphologisch keine

Merkmale erkennen lassen, nur durch eine invasive Diagnostik, bei der kindliches Material auf Krankheiten und Fehlbildungen untersucht wird, zu detektieren sind. Ein unauffälliger Ultraschall (z. B. die Abwesenheit von Softmarkern) leistet dennoch einen wichtigen Beitrag, indem er zu einer Erniedrigung eines zuvor definierten Basisrisikos führen kann. So ein Basisrisiko errechnet sich z.B. aus dem maternalen Alter und/ oder auf Basis von zu früherem Zeitpunkt bestimmten Serumparametern (Triple-Test etc.).

1.1.5 Weiterführende Ultraschalldiagnostik

Die Indikation zur weiterführenden Ultraschalldiagnostik wird in den Mutterschaftsrichtlinien in der Anlage 1c zu Abschnitt B Nr. 4 definiert. Daraus leiten sich praxisrelevant folgende Indikationsstellungen ab (Merz, 2001):

a) Auffälligkeiten im Rahmen der I. und II. Screeninguntersuchung
b) Differenzierung/ Prognoseeinschätzung fetaler Anomalien inkl. Indikationsstellung zur invasiven Diagnostik
c) gezielter Ausschluss bzw. Nachweis einer fetalen Anomalie/ Störung bei anamnestischem, maternalem und fetalem Risiko
d) psychische Belastung (Fehlbildungsangst der Patientin),
e) Durchführung spezieller invasiver Eingriffe (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese, intrauterine Transfusion, Fetalpunktion, Shunteinlage, Fruchtwasserauffüllung, Fetoskopie).

Weitere Indikationen:
Gezielte Ausschlussdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von

a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen
b) laborchemischen Befunden
c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen in der Familienanamnese
d) teratogene Noxen
oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.

Die gezielte Fehlbildungsausschlussdiagnostik wird zwischen der 19.- 22. SSW (vom Beginn der 19. bis zum Ende der 22. SSW) durchgeführt. Im Rahmen des weiterführenden Ultraschalls muss eine fachkompetente Beratung (Humangenetiker, Neonatologe/Pädiater, Humangenetiker, Kinderchirurg, Neurochirurg, Kinderkardiologe, Kinderurologe usw.) angeboten und immer auch die Möglichkeit einer zusätzlichen, invasiven Diagnostik erläutert werden. Es muss weiterhin auf die Grenzen der pränatalen diagnostischen Möglichkeiten

(pränatal nicht erfassbare Störungen) und auf die eingeschränkte Sicherheit des Untersuchungsergebnisses hingewiesen werden (Merz, 2001). Zusätzliche Anforderungen werden an den Frauenarzt seit Einführung des Gendiagnostikgesetzes vom 1. Februar 2010 gestellt. Hiernach darf keine Amniozentese, kein Serumscreening und auch kein weiterführender Ultraschall ohne eine genetische Beratung durchgeführt werden.

1.1.6 Das Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) trat am 1. Februar 2010 und ab 1. Februar 2012 mit einer zweiten Stufe in Kraft. Das langfristige Ziel dieses Gesetzes sollte „die Implementierung einer vernünftigen Beratung der Schwangeren in Zusammenhang mit pränataler Diagnostik sein, damit sie zu ihrer eigenen Entscheidung finden kann“ (Schwerdtfeger, 2010). Mit Inkrafttreten des Gesetzes wurden erhöhte Anforderungen an Patientenaufklärung, Einwilligung und Datenschutz gestellt. Folgende Untersuchungen im Bereich der Pränataldiagnostik sind u.a. von diesem Gesetz betroffen: Ersttrimestertest, Triple-Test, Amniozentese, Chorionzottenbiopsie, Nabelschnurpunktion und die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik. Die Regelungen des neuen Gendiagnostikgesetzes betreffen also auch die vorgeburtliche Risikoabklärung für eine Trisomie 21-Ausschlussdiagnostik.

Das GenDG verpflichtet diejenigen Ärzte, die ihren Patienten Untersuchungen anbieten, die unter das Gendiagnostikgesetz fallen, zuvor eine entsprechende genetische Beratung durchzuführen. Hierbei besteht gemäß GenDG Dokumentationspflicht und ein Qualifikationsvorbehalt. Seit dem 1. Februar 2012 müssen Frauenärzte eine entsprechende Qualifizierung zur Durchführung einer genetischen Beratung nachweisen. Hier besteht große Sorge um die Qualität der Beratung, für die bisher ausschließlich Fachärzte für Humangenetik zuständig waren. Während deren Ausbildung umfassend ist und jahrelang währt, wird die Fortbildung für Ärzte anderer Fachrichtungen (z.B. Pränatalmediziner) durch Wochenendkurse realisiert.

Inhalt der genetischen Beratung soll eine Aufklärung „über Wesen, Bedeutung und Tragweite“ der genetischen Untersuchung sein. Weiterhin muss eine schriftliche Einwilligung der Patientin eingeholt werden, die jederzeit widerrufen werden kann. Der Arzt muss die Patientin vor und nach einer pränatalen Diagnostik beraten, auch bezüglich einer möglichen psychischen Belastung durch die Befunde.

Fraglich ist nun, ob durch die enorme Erhöhung der Beratungsleistung die Effizienz des Down Syndrom-Screenings leidet. So ist durchaus damit zu rechnen, dass aufgrund des erhöhten Zeitaufwands durch Beratungsgespräch (vor und nach der Pränataldiagnostik), Einholung des schriftlichen Einverständnisses (ein Verzicht auf genetische Beratung soll nur in Ausnahmefällen und mit schriftlicher Erklärung der Patientin möglich sein) und der pflichtmäßigen Dokumentation der genetischen Beratung viel weniger Zeit pro Patientin für

die eigentliche (ohnehin zeitaufwendige) Untersuchung übrig bleibt. Daher bleibt abzuwarten ob und inwiefern die Qualität der Pränataldiagnostik, insbesondere die gezielte sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik, spürbar von der neuen Gesetzgebung beeinflusst werden wird.

1.1.7 Die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik

Die gezielte Fehlbildungsausschlussdiagnostik - auch „Feindiagnostik", „Feinultraschall", „Organscreening", „Organultraschall", „Fehlbildungsultraschall" oder „*Genetic Ultrasound*" (auch als *„Genetic Sonography"* bezeichnet; Begrifflichkeit aus dem englischen Sprachraum) genannt - wird in der Regel zwischen der 19. und 22. SSW mittels eines besonders hochauflösenden Sonographiegeräts durchgeführt. Die Organe sind zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft vollständig angelegt und haben eine Größe erreicht, die eine gezielte sonoanatomische Untersuchung ermöglicht (SGUM 2002). Die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik beinhaltet die eingehende Untersuchung bestimmter Organe bzw. Organstrukturen, wobei insbesondere auf Fehlbildungen, das Fehlen von Organen und die zeitgerechte Entwicklung der Organe geachtet wird. Der „Organ-Ultraschall" ist wesentlich umfangreicher als der gemäß den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehene Ultraschall in diesem Zeitraum. Neben speziellen Geräten erfordert er auch große Erfahrung des Untersuchers. Die spezielle Organ-Sonographie wird vom Frauenarzt nur bei bestimmten Indikationen veranlasst (s.o.).

Eine wichtige Ergänzung stellt die farbcodierte Doppler-Sonographie als Zusatzuntersuchung dar. Hierbei werden die fetomaternalen Gefäße und damit die Durchblutung der Plazenta sowohl auf kindlicher als auch auf maternaler Seite geprüft. Die fetale Echokardiographie ermöglicht die detaillierte Untersuchung des fetalen Herzens und stellt ebenfalls einen Teil der Fehlbildungsausschlussdiagnostik dar.

Speziell zur Detektion der Trisomie 21 hat sich in den letzten Jahren eine Reihe von sonographischen Markern (*Softmarker*) herauskristallisiert, die auch Grundlage der vorliegenden Studie waren. Diese sollen in den folgenden Kapiteln näher betrachtet werden.

Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft die im Rahmen der Fehlbildungsausschlussdiagnostik untersuchten Organsysteme:

Untersuchte Region	Mögliche Auffälligkeiten (Beispiele)
Kopf/ Gesicht	Brachycephalie, Anencephalie, Enzephalozele, Ventrikulomegalie, Plexuszysten, suspektes Profil, hypoplastisches/ fehlendes Nasenbein, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
Thorax/ Herz	Vitien, Pulmonalarterienstenose, intrakardialer echogener Fokus (White spot)
Abdomen / Gastrointestinaltrakt	Omphalozele, Gastroschisis, Zwerchfellhernie, Duodenalstenose *(Double-Bouble-Phänomen),* Meckel-Divertikel
Nieren, ableitende Harnwege	Nierenzysten, Harnstauungsniere, Pyelektasie, singuläre Nabelschnurarterie, Hypospadie
Extremitäten	Verkürzter Femur, verkürzter Humerus, Hypo-/Aplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers, Polydaktylie
Wirbelsäule	Spina bifida

Tab. 1: Organsysteme, die im Rahmen der Fehlbildungsausschlussdiagnostik untersucht werden.

Das Ziel der Fehlbildungsausschlussdiagnostik ist es sonographische Softmarker zu erkennen und identifizieren bzw. auszuschließen.

1.1.8 Sonographische Softmarker

Sonographische Softmarker sind Strukturauffälligkeiten in der Anatomie des Feten ohne primären Krankheitswert. Sie sind nicht spezifisch, treten häufig vorrübergehend auf und sind auch bei Feten ohne Chromosomenanomalien zu finden (Nyberg *et al*. 1990; Nicolaides *et al*. 1993; Vintzileos, 1997; Raniga *et al*. 2006). Sonographische Softmarker treten in Abhängigkeit vom Gestationsalter in unterschiedlicher Frequenz auf und verursachen *per se* keine Einschränkung der Organfunktion. Im Gegensatz zu ihnen stehen die sogenannten *Hardmarker,* die eine spezifische Erkrankung des Feten anzeigen. Sie sind echte strukturelle Anomalien. Beispiele für *Hardmarker* der Trisomie 21 sind Herzfehler (v.a. AV-Kanal, Ventrikelseptumdefekt), Ventrikulomegalie, Duodenalatresie, Zwerchfelldefekte u.a.
Softmarker lassen sich am besten während der 16.- 20. SSW und damit auch zum Zeitpunkt der Fehlbildungsausschlussdiagnostik (19.- 21. SSW) diagnostizieren (Van den Hof *et al*. 2005).

Viele Studien haben bereits gezeigt, dass vor allem das Auftreten mehrerer Softmarker in Kombination zu einer Erhöhung des Risikos einer Trisomie 21 führt (Nyberg *et al*. 2001; Bromley, 2002), während das isolierte Auftreten eines Softmarkers häufig ein vernachlässigbares Risiko darstellt (Nyberg, 2001; Nicolaides, 1992). Es konnte nachgewiesen werden, dass durch den sonographischen Ausschluss von fetalen Auffälligkeiten das individuelle Risiko der Schwangeren für eine fetale Chromosomenstörung sinkt (Nicolaides, 2003).

1.1.9 Sonographische Softmarker und das Down Syndrom

Die körperlichen Auffälligkeiten der betroffenen Kinder, wie z.B. das charakteristische Gesicht, die kurzen Extremitäten, die Sandalenlücke, sind unter Umständen bereits pränatal in der Sonographie sichtbar. Mit der besseren technischen Ausstattung der Ultraschallgeräte ist es möglich geworden immer mehr subtile Befunde darzustellen. Es wurden einige sonographische Auffälligkeiten (Softmarker) gefunden, die vergleichsweise häufig bei Babys mit Down Syndrom beobachtet wurden. Hierzu zählen unter anderem das fetale Nackenödem, das hypo-/aplastische Nasenbein, der verkürzte Femur, die Sandalenlücke, die hypoplastische/fehlende Mittelphalanx des fünften Fingers, das suspekte Profil, die Pyelonerweiterung, der echogene intrakardiale Fokus (White spot), Plexus-choroideus-Zysten u.a. (Nicolaides, 2003; Nyberg *et al*. 1990; Benacerraf *et al*. 1996; Vintzileos *et al.* 1997).
Die Tabelle 2 zeigt die für die vorliegende Studie verwendeten und gleichzeitig gängigsten Softmarker der Trisomie 21:

Organsystem	Softmarker
ZNS	Plexus-choroideus-Zysten
Kopf/ Hals	Nackenödem , hypoplastisches Nasenbein, Brachycephalie
Herz	White spot
Gastrointestinaltrakt	Hyperechogener Darm
Urogenitaltrakt	Pyelektasie
Extremitäten	Verkürzter Femur, hypo-/aplastische Mittelphalanx des fünften Fingers, Sandalenlücke

Tab. 2: Beispiele für gängige Softmarker der Trisomie 21.

Die Tatsache, dass das gleichzeitige Auftreten mehrerer Softmarker die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie 21 stark erhöht und ebenso die Abwesenheit von Softmarkern das Risiko verringern, spricht für ihre bedeutende Rolle im Rahmen des Aneuploidie-Screenings. Sie können so zur Entscheidungsfindung beitragen, ob eine risikobehaftete invasive Diagnostik stattfinden soll, oder nicht.

1.2 Definition und Diagnostik der für die vorliegende Studie verwendeten Softmarker

1.2.1 Verkürzter Femur

Der Femur ist als größter Röhrenknochen in der Regel ab der 12. SSW leicht zu messen (Chudleigh, 2007). Gemessen wird der ossifizierte Knochen ohne Berücksichtigung des distalen Femurkerns. Die Epiphysen sollen sichtbar sein, aber nicht in die Messung mit einbezogen werden. Um den Femur in seiner längsten Ausdehnung zu messen, sollte er möglichst quer zur Schallrichtung erfasst werden (Van den Hof, 2005). Schrägschnitte und Darstellungen in Schallrichtung können zu unkorrekten Messungen führen. Es existieren folgende Kriterien die einen verkürzten Femur definieren: Die Femurlänge liegt unter der 2,5. Perzentile der für das Gestationsalter üblichen Länge oder der Femur misst weniger als die aufgrund des biparietalen Durchmessers zu erwartende Länge (Nyberg *et al.* 1993; Shipp *et al*. 2002). Eine dritte Möglichkeit ist der Vergleich der Ratio aus biparietalem Durchmesser und Femurlänge (BIP/FL) im Verhältnis zum Gestationsalter (Snijders *et al.* 2000).
Das Verhältnis der Knochenlänge zum biparietalen Durchmesser variiert je nach ethnischer Herkunft (Shipp *et al*. 2001; Lockwood *et al*. 1987).

1.2.2 Pyelektasie

Die Pyelektasie ist definiert als kugelförmiges oder elliptisches echoarmes Areal im Bereich des fetalen Nierenbeckens. Sie liegt häufig beidseitig vor. Gemessen wird der anterior-posterior Durchmesser, die inneren Grenzen des Nierenbeckens einbeziehend (Chudleigh *et al*. 2001). Man findet in der Literatur verschiedene Definitionen für eine Nierenbeckenerweiterung. Benacerraf und Kollegen legten folgende Maße zugrunde: ≥ 4 mm bei 16.- 20. SSW; ≥ 5 mm bei 20.- 30. SSW und ≥ 7 mm bei 30.- 40. SSW (Benacerraf *et al*. 1990). Einige Autoren definierten einen Durchmesser > 4 mm im a.-p.-Schnittbild als Pyelektasie (De Vore, 2000), andere Autoren beschreiben das Vorliegen einer Pyelektasie ab > 5 mm Durchmesser (Van den Hof *et al*. 2005; Chudleigh *et al*. 2001; Wilson *et al*. 1997; Langer *et al.* 1996; Nicolaides *et al*. 1992). Eine weitere Variante ist folgende: Pyelektasie ab ≥ 4 mm bei ≤ 33. SSW und ≥ 7 mm bei ≥ 33. SSW (Corteville *et al*. 1992; Wickstrom *et al*. 1996).

Abb. 1: Transversaler Schnitt durch das Abdomen eines Fetus in der 21. SSW mit Down Syndrom. Zu sehen ist eine beidseitige Pyelektasie (Messung 1,2) sowie eine Duodenalatresie (Benacerraf, 2010).

1.2.3 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers

Gemessen wird die Länge der Mittelphalangen des 4. und 5. Fingers an der ausgestreckten Hand des Feten. Zur weiteren Beurteilung wird das Verhältnis der 5. zur 4. Mittelphalanx, die Ratio, berechnet. Feten mit Down Syndrom haben eine erniedrigte Ratio gegenüber den normalen Feten. In Studien wurde ein *cut off* von 70% oder kleiner verwendet, und so 75% der Feten mit Down Syndrom erkannt (Benacerraf *et al*. 1987, 1988, 1990).

Es wurde in Untersuchungen gezeigt, dass die Visualisierung der Mittelphalanx mit zunehmendem Gestationsalter immer zuverlässiger möglich ist. So wird empfohlen die Untersuchung ab der 17. SSW Woche vorzunehmen, da ab diesem Zeitpunkt die Ossifikation des Knochens abgeschlossen ist und eine sichere sonographische Darstellung ermöglicht wird (Zalel *et al*. 2007).

Technisch gesehen ist die Darstellung der Finger im ersten Trimester einfacher als zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft, da, aufgrund des noch unreifen Faustschlussreflexes, häufiger die offene Hand zu sehen ist (Zalel *et al*. 2007).

Zu beachten ist, dass bei auffälligen Befunden die Fingersituation der prospektiven Eltern berücksichtigt werden sollte, denn nicht selten findet man auch bei ihnen Auffälligkeiten der Finger, die dann ggfs. den Krankheitswert der fetalen Situation einschränken bzw. aufheben.

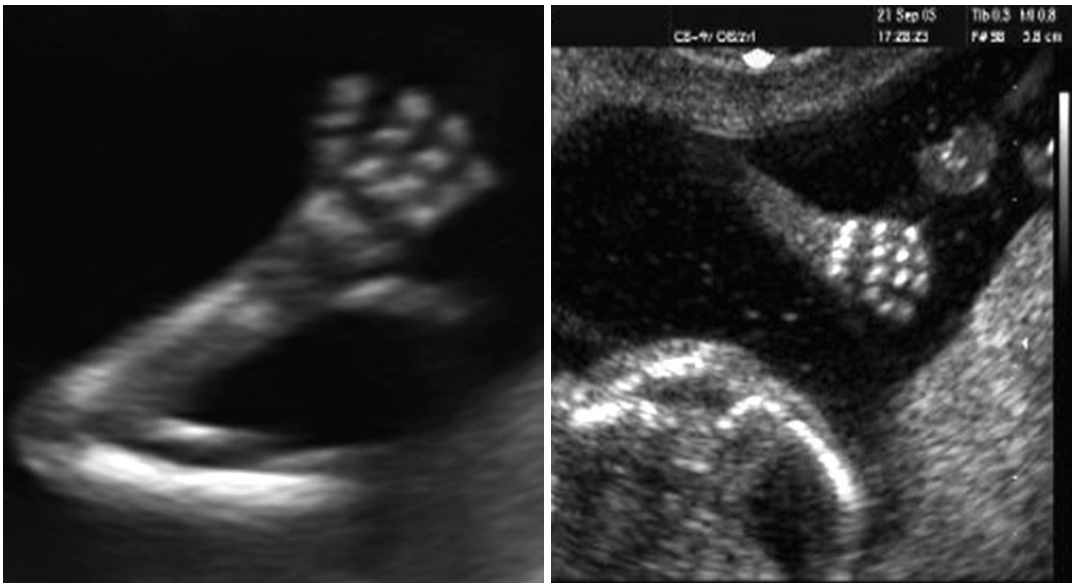

Abb. 2: Vorhandene Mittelphalanx *(li. Bild*) und fehlende Mittelphalanx (*re. Bild*) eines 14 Wochen alten Feten (Zalel, 2007).

Einige Autoren nehmen keine Messung der Mittelphalanx vor, sondern beurteilen lediglich das Vorhandensein oder die Abwesenheit des Knochens im Ultraschall (Zalel *et al*. 2007). Die am meisten verbreitete Methode ist jedoch das Ausmessen und die Beurteilung der Hypoplasie der Mittelphalanx (Benacerraf, 1987; Vintzileos *et al.* 1997; Hobbins *et al.* 2003).

1.2.4 Hypoplastisches Nasenbein

Das fetale Nasenbein wird entweder hinsichtlich seiner Darstellbarkeit oder seiner absoluten Länge beurteilt. Misst man das Nasenbein während des zweiten Trimenons (15.- 22. SSW) gilt es als hypoplastisch, wenn es eine Länge von weniger als 2,5 mm aufweist (Cicero *et al*. 2003). Eine andere Möglichkeit ist die Festlegung einer Perzentile als *cut off*-Wert für die Hypoplasie des Nasenbeins. Hier verwenden manche Autoren die 2,5. Perzentile (Sonek *et al*. 2002), andere die 5. Perzentile (Bunduki *et al*. 2003), wieder andere die 10. Perzentile (Cusick *et al.* 2004). Bromley *et al*. beurteilten das Verhältnis zwischen biparietalem Durchmesser und der Nasenbeinlänge.

Die korrekte Messung des fetalen Nasenbeins erfolgt folgendermaßen:

a) Einstellung des Profils in der mittleren Sagittallinie

b) Insonationswinkel 90° zur Längsachse des Nasenbeins

c) Unterscheidung des fetalen Nasenbeins von der Haut (wird durch mehrfaches Hin- und Herkippen des Schallkopfes sicher erreicht)

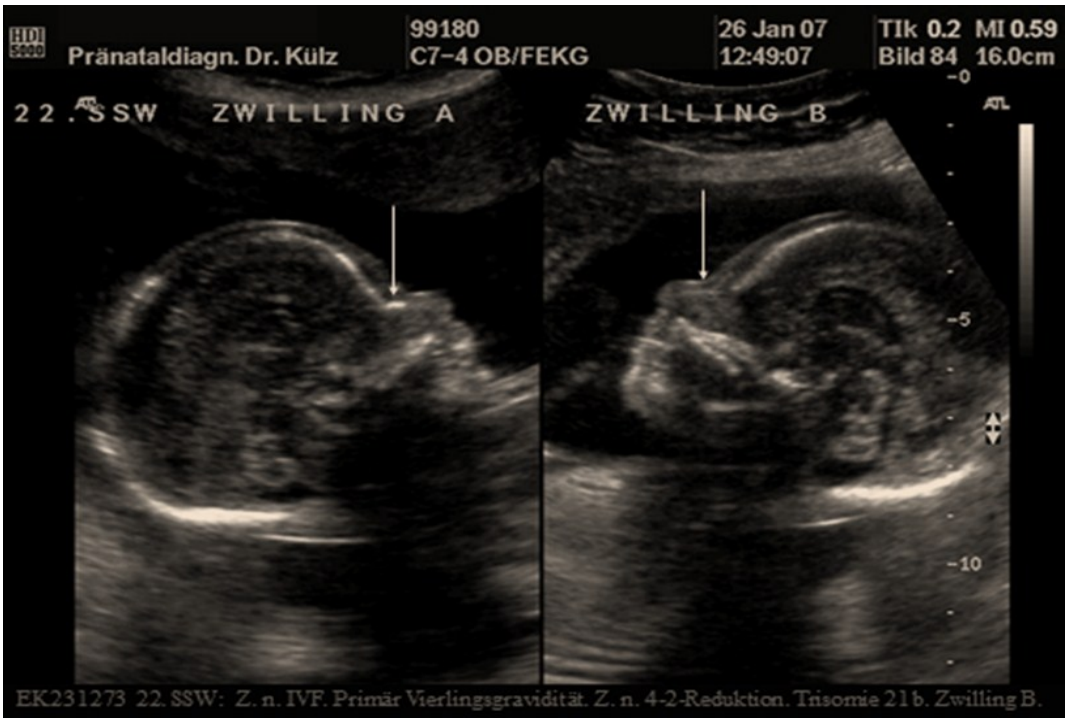

Abb. 3: Saggitaler Schnitt der Nasenbeine eines Zwillingpaares in der 22. SSW. Zwilling A: Nasenbein darstellbar; Zwilling B mit Trisomie 21 : Nasenbein aplastisch.

Die ethnische Herkunft muss, wie auch bei der Beurteilung der langen Knochen, berücksichtigt werden, da sich deutliche Unterschiede im Ossifikationsverhalten zeigen (Cicero 2003, 2004). Analog der Situation verkürzter Mittelphalangen gilt auch für das Nasenbein, dass die Situation der prospektiven Eltern zu berücksichtigen ist. Gegebenenfalls muss dann das Ergebnis unter anderen Gesichtspunkten beurteilt werden.

1.2.5 Sandalenlücke

Die Sandalenlücke ist definiert als ein vermehrtes Abspreizen der Großzehe von der zweiten Zehe. Die Darstellung der Sandalenlücke erfordert die Einstellung des Fußes und der Zehen von plantar.

Abb. 4: Fußballen mit weitem Abstand zwischen Großzehe und zweiter Zehe bekannt als „Sandalenlücke“ bei einem frühen Zweittrimester-Fetus mit Down Syndrom (Benacerraf, 2010).

1.2.6 Plexus-choroideus-Zysten

Plexuszysten (choroid plexus cysts = CPC) sind kleine Zysten (≥ 3 mm) im Plexus choroideus der Seitenventrikel, die während der 14.- 24. SSW im Transversalschnitt des fetalen Kopfes gefunden werden (Chitty *et al*. 1998). Bei der Untersuchung sollten die Zysten auf beiden Seiten des Plexus choroideus gesucht werden. Dabei spielen Größe, Anzahl, und Verteilung der Zysten keine Rolle hinsichtlich der klinischen Relevanz (Gratton *et al*. 1996). Die Zysten werden entweder ausgemessen, dann gelten je nach Autor unterschiedliche Werte als auffällig, oder es wird lediglich überprüft ob überhaupt Zysten darstellbar sind oder nicht (Bromley *et al*. 1996).

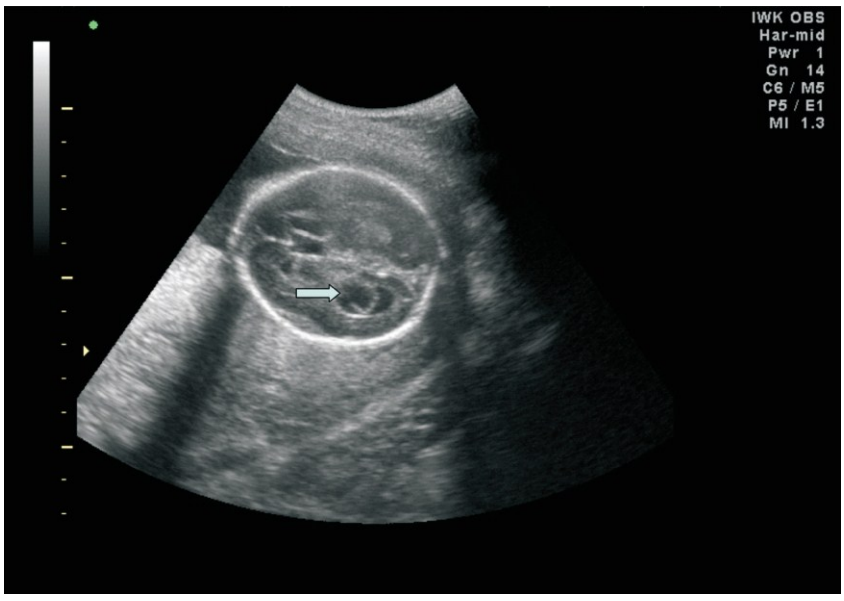

Abb. 5: Der Pfeil markiert eine Plexus-choroideus-Zyste (Van den Hof, 2005).

1.2.7 White spot

Auch „intrakardialer echogener Fokus“ (IEF) oder „Golfball-Phänomen“ bezeichnet, ist der „White spot“ definiert als sonographisch echoreiche Struktur im Bereich der Papillarmuskeln. Die Echogenität ist vergleichbar mit der eines Knochens. Sie werden mittels Einstellung des Vierkammerblicks diagnostiziert und befinden sich zu 88% im linken Ventrikel, 5% im rechten Ventrikel, 7% biventrikulär (Wax *et al*. 2000).

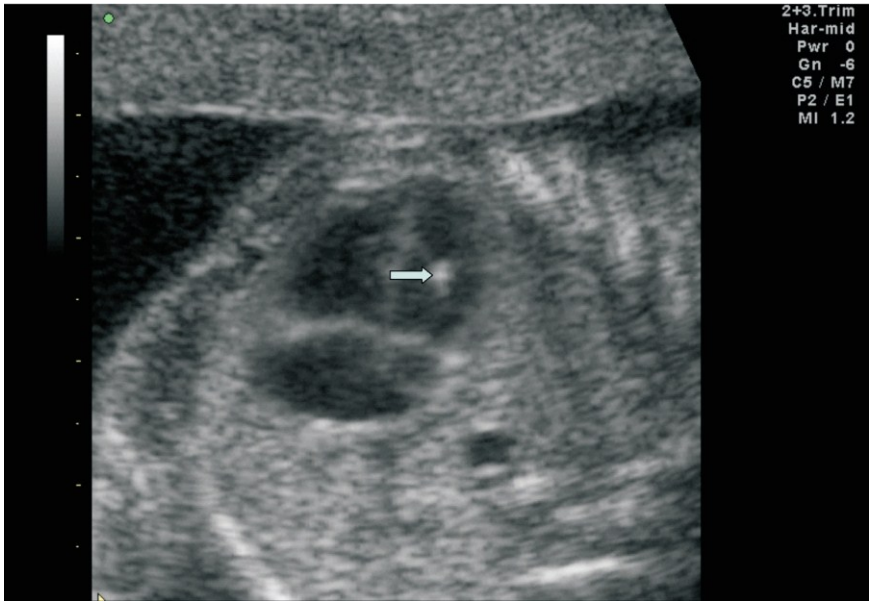

Abb. 6: White spot im linken Ventrikel des fetalen Herzens (Pfeil) (Van den Hof, 2005).

Eine Arbeitsgruppe um J. R. Wax hat eine Gradeinteilung der Echogenität vorgeschlagen, indem die Echogenität des IEF mit der der Brustwirbelsäule verglichen wird und das Verhalten bei unterschiedlicher Verstärkung des Ultraschallsignals (*gain*) beurteilt wird:

Grad 0 = kein IEF vorhanden

Grad 1 = IEF verlieren sich bei Reduktion der Verstärkung vor der Wirbelsäule

Grad 2 = IEF verlieren sich bei Reduktion der Verstärkung zum gleichen Zeitpunkt wie die Wirbelsäule

Grad 3 = Signal der Wirbelsäule verliert sich bei Reduktion der Verstärkung vor dem des IEF

Demnach bedeutet Grad 1 die Echogenität ist geringer; Grad 2 die Echogenität ist gleichzusetzen und bei Grad 3 ist die Echogenität größer als die von Knochen.

1.2.8 Hyperechogener Darm

Ein hyperechogener Darm wird definiert als eine homogene Echogenität, die mindestens der eines benachbarten Knochens (z. B. dem Beckenkamm) entspricht (Sepulveda *et al*. 2000; Dicke *et al.* 1992). Die Echogenitäten treten fokal oder multifokal auf (Al-Kouatly *et al*. 2001). Da die Beurteilung des fetalen Darms subjektiven Einflüssen unterliegt und es zu

Unterschieden in der Beurteilung durch verschiedene Untersucher kommen kann, haben Slotnick *et al.* eine Gradeinteilung der Echogenität vorgenommen. Sie soll helfen die Befunde zu objektivieren.

Grad 1: Echogenität vermehrt, aber kleiner als die des benachbarten Knochens

Grad 2: Echogenität entspricht der des Knochens

Grad 3: Echogenität größer als die des Knochens

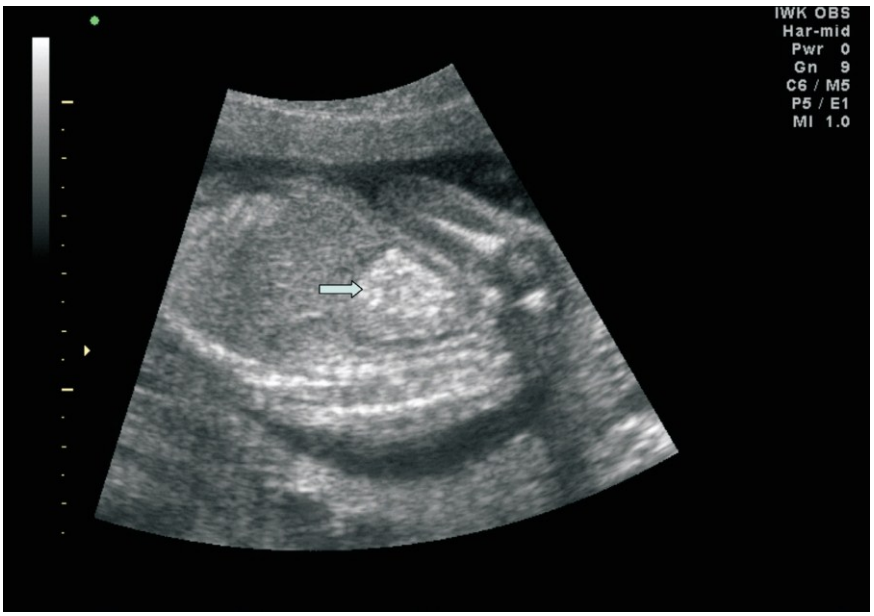

Abb. 7: Fetaler Darm (Pfeil) mit gleicher Echogenität des benachbarten Knochens (Van den Hof, 2005).

Andere Autoren nehmen eine ähnliche Gradeinteilung vor, indem sie die Echogenität des Darms mit der der Leber vergleichen (Nyberg *et al*. 1993).

Es ist zu beachten, dass gegenwärtig verwendete Schallköpfe mit hoher Frequenz die Echogenität des Darms künstlich verstärken und daher unter Umständen falsch-positive Befunde verursacht werden (Batukan *et al*. 2001).

1.2.9 Nackenödem

Das Nackenödem, auch als „verdickte Nackenfalte" bezeichnet, ist eine auffällige Verdickung der Haut im Bereich des Nackens. Das Nackenödem war der erste Softmarker, der von B. R. Benacerraf 1985 mit einem erhöhten Risiko für das Down Syndrom in Verbindung gebracht wurde. Die Messung sollte in einer präzisen anatomischen Ebene erfolgen. Das Cavum septum pellucidum, die Pedunculi cerebelli und das Cerebellum sollen im Transversalschnitt in einer Ebene liegen. Dann wird die Entfernung zwischen der äußeren Seite des Schädelknochens und der äußeren Seite der darüberliegenden Haut gemessen (Benacerraf, 1987). Zur Einschätzung ob eine Verdickung der Nackenfalte vorliegt, werden *cut off*-Werte in Bezug auf das Gestationsalter verwendet. Je nach Autor liegen die Werte bei

≥ 5 mm oder ≥ 6 mm (Nyberg *et al*. 2001; Locatelli *et al*. 2000; Bahado-Singh *et al*. 1999; Gray *et al*. 1994).

Abb. 8: Nackenödem eines Zweit-Trimester-Fetus im Transversalschnitt des fetalen Kopfes (Benacerraf, 2010).

Das Nackenödem darf nicht verwechselt oder gar gleichgesetzt werden mit der Nackentransparenz (Maymon *et al.* 2008). Die Nackentransparenz, erstmals Anfang der 90er Jahre von Szabo und Gellen beschrieben, ist vielmehr ein wertvoller Screeningparameter aus dem ersten Trimester und wird in der 11.-14. SSW gemessen.

1.2.10 Nackentransparenz

Die Messung der fetalen Nackentransparenz findet in der 11.-14. SSW statt und stellt eine sehr sensitive Screeningmethode des ersten Trimenons dar. Die Nackentransparenz entsteht durch eine vermehrte subkutane Flüssigkeitsansammlung, genauer gesagt Lymphansammlung, die aufgrund eines sich gerade erst in der Entwicklung befindlichen Lymphsystems nicht suffizient abtransportiert wird. Während eine geringe Nackentransparenz als physiologisch anzusehen ist, steigt mit zunehmendem Durchmesser die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Chromosomenstörung (Nicolaides *et al*. 1992). Mehrere Messungen sollten durchgeführt werden und entweder die maximale Dicke notiert (Orlandi *et al.* 1997), oder das Mittel von zwei guten Messungen bestimmt werden (Pandaya *et al.* 1995). Die Messung erfolgt im medianen Sagitalschnitt. Die maximale Dicke der subkutanen Flüssigkeitsansammlung wird zwischen Haut und Weichteilgewebe über der zervikalen Wirbelsäule des Feten gemessen. Der fetale Nacken muss sich in neutraler Position befinden, d. h. in einer Linie mit der Wirbelsäule, also weder flektiert noch extendiert sein, da in der neutralen Stellung die Messung am genauesten wiederholbar ist (Whitlow *et*

al. 1998). Die Messpunkte müssen auf die inneren Grenzen der beiden echogenen Strukturen (fetale Haut und zervikales Gewebe) im Bereich der maximalen Dicke platziert werden, wobei die horizontalen Markierungen des Messpunktes auf der Begrenzungslinie der NT zu liegen kommen.

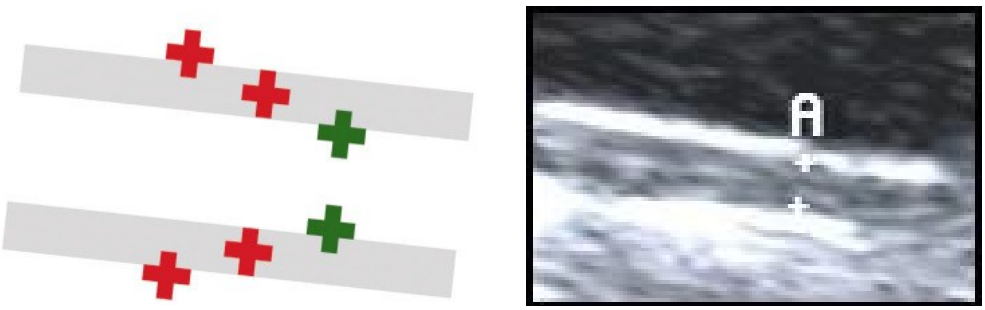

Abb. 9: *links*: schematische Darstellung der Messung (= richtig, = falsch) *rechts:* Darstellung der Messung der Nackenfalte im Ultraschallbild.

In Kombination mit den Serumparametern PAPP-A und beta-hCG (Ersttrimesterscreening) wird die Nackentransparenz zur Risikoberechnung eines Down Syndroms verwendet (Ville *et al*. 1992; Nicolaides *et al.* 1992).

Abb. 10: Erhöhte Nackentransparenz (NT). Das Amnion liegt dem Chorion noch nicht an (unteres Bildfeld). Die fetale Haut ist eindeutig vom Amnion zu unterscheiden. Gemessen wird die maximale Schwärze in Höhe des fetalen Nackens (Messpunkte innen-innen).

Da es sich bei der Nackentransparenz um einen Marker des ersten Trimenons handelt, und die vorliegende Studie die Marker des zweiten Trimenons untersuchte, wurde sie bewusst von vorneherein nicht berücksichtigt.

1.2.11 Brachycephalie

Die abnorme Schädelform der Brachycephalie bei Down Syndrom-Feten rührt daher, dass das Wachstum und Heranreifen des fetalen Gehirns bei diesen Kindern nicht normal verlaufen (Golden *et al.* 1994). Bei biometrischen Messungen, wie sie während des pränatalen Ultraschalls durchgeführt werden, ergibt sich aufgrund eines kleineren Frontallappens ein kleinerer frontooccipitaler Durchmesser (FOD) als bei gesunden Feten. Zur Beurteilung einer Brachycephalie wird der Kopfindex herangezogen. Er errechnet sich aus biparietalem Durchmesser geteilt durch frontooccipitalen Durchmesser (BIP/FOD). In der Literatur finden sich bis jetzt nur wenige Studien, zudem mit nur geringen Fallzahlen von Trisomie 21-Feten. Die verwendeten *cut off' s* liegen zwischen 80% und 85% (Borrell *et al.* 1997). Neuere Studien beschäftigten sich mit speziellen Kalkulationen und Vermessungen des Frontallappens (Van den Hof *et al*. 2005).

1.3 Epidemiologie Trisomie 21

Das Down Syndrom besteht aus einer Reihe von mentalen und physischen Symptomen, die auf das Vorliegen einer zusätzlichen Kopie des 21. Chromosoms zurückzuführen sind. Diese Anomalie folgt keinem bestimmten Erbgang sondern tritt in den meisten Fällen (95%) sporadisch auf. Der englische Kinderarzt John Langdon Down beschrieb 1866 erstmals das später nach ihm benannte Down Syndrom unter dem Namen „mongoloide Idiotie". 1959 entdeckte der französische Genetiker Jérôme Lejeune die genetische Ursache indem er die Trisomie eines (ihm bis dahin noch unbekannten) Chromosoms nachwies. Normalerweise umfasst der menschliche Chromosomensatz 46 Chromosomen, wobei zwei Chromosomen die Geschlechtschromosomen X und Y darstellen. Die übrigen 44 Chromosomen bestehen aus 22 Paaren. Beim Down Syndrom liegt das Chromosom 21 dreifach statt normalerweise zweifach in den Körperzellen vor. Ursächlich ist eine meiotische Nondisjunction in der 1. oder 2. mütterlichen oder väterlichen Reifeteilung (Langman, 1980).

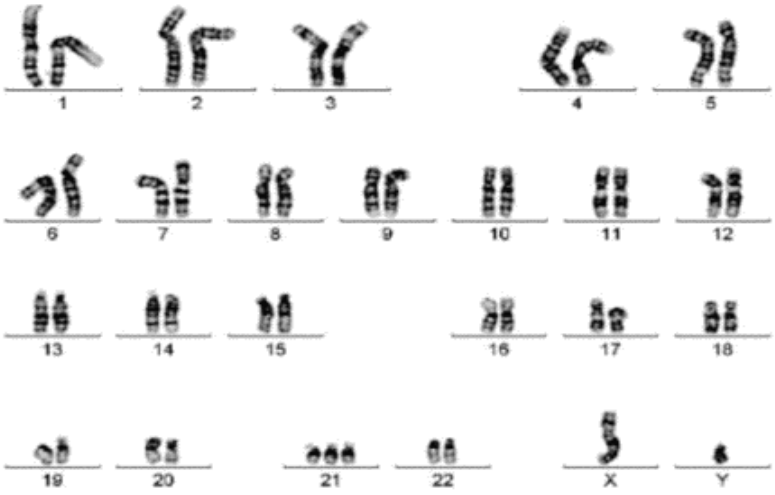

Abb. 11: Karyogramm bei freier Trisomie 21.

Die Inzidenz der Trisomie 21 steigt mit zunehmendem Alter der Mutter exponentiell (Snijders *et al.* 1995). So liegt das Risiko einer Trisomie 21 für eine 25-jährige Mutter bei ca. 1:1300, während es für eine 45-Jährige bereits bei ca. 1:30 liegt. K. Nicolaides hat außerdem beschrieben, dass das Risiko einer Trisomie 21 von der Schwangerschaftswoche abhängig ist. So liegt das Risiko einer 35-Jährigen in der 12. SSW bei 1/210 und in der 40. SSW bei 1/356. Dies ist mit der spontanen Abortrate der Trisomie 21-Feten zu erklären.
Neben dem mütterlichen Alter und der Schwangerschaftswoche, ist ein weiterer Risikofaktor ein Kind mit Trisomie zu bekommen, eine vorausgegangene Schwangerschaft oder Geburt eines Kindes mit Down Syndrom. So ist das Wiederholungsrisiko einer Trisomie 21 nach einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder Geburt eines Kindes mit Down Syndrom 0,75% höher als das durchschnittliche Risiko in Abhängigkeit vom mütterlichem Alter und Gestationsalter (Nicolaides, 2003).
Einige charakteristische Merkmale eines Kindes mit Down Syndrom sind im Folgenden aufgeführt:

1. **Veränderungen im Kopf- und Gesichtsbereich**
    - Kraniofaziale Dysmorphie mit Rundschädel, Brachycephalie
    - Nach außen hin ansteigende („mongoloide“) Lidachse
    - Hautfalte am inneren Augenwinkel (Epikanthus)
    - Großer Abstand zwischen den Augen
    - Flache, breite Nasenwurzel
    - Flaches Profil
    - Offen stehender Mund aufgrund einer Makroglossie
    - Ohren setzen tief an und sind rundlich
    - Kurzer Hals
2. **Veränderungen an Armen und Beinen**
    - kurze, breite Hände
    - Klinodaktylie
    - Vierfingerfurche
    - Sandalenlücke (breiter Spalt zwischen Großzehe und zweiter Zehe)
3. **sonstige Merkmale**
    - geistige Behinderung
    - Herzfehler (atrioventrikuläre und interventrikuläre Septumdefekte)
    - Andere Organfehlbildungen

Die Trisomie 21 ist die bei Neugeborenen häufigste Chromosomenaberration. Die Inzidenz der Trisomie 21 Neugeborenen liegt bei 1:600 bis 1:800 (Murken *et al*. 2006). Dies bedeutet, dass jährlich von 600-800 Neugeborenen ein Kind mit Down Syndrom zur Welt kommt. Entgegen der weitläufigen Meinung wird die Mehrheit der Kinder mit Trisomie 21 von Müttern unter 35 Jahren geboren. Obwohl das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Down Syndrom mit zunehmendem mütterlichem Alter steigt, treten ca. 2/3 der Fälle bei Schwangeren *unter* 35 Jahren auf. Der Grund dafür ist, dass die Zahl der Geburten bei jüngeren Frauen wesentlich höher liegt als die Geburtenrate bei älteren Frauen.

1.4 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Bevor Beryl R. Benacerraf 1985 als Erster die Entdeckung der verdickten Nackenfalte machte und den Zusammenhang eines erhöhten Risikos für das Down Syndrom zeigte, gab es kein Screening für chromosomale Störungen. Das fortgeschrittene mütterliche Alter war bis dahin der einzige „Marker", um Schwangere mit einem an Trisomie 21 erkrankten Kind zu identifizieren. Bis Mitte der achtziger Jahre kamen nur über 35-jährige Frauen für die Durchführung einer Amniozentese in Frage, da nur sie ein ausreichend erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung aufwiesen und nur bei ihnen eine invasive Diagnostik gerechtfertigt war. Seitdem brachte man zahlreiche weitere Marker hervor, sowohl sonographische als auch im mütterlichen Serum messbare, in dem Bestreben die Detektionsrate des Down Syndroms zu erhöhen. Das Interesse an einem Marker mit hoher Verlässlichkeit in der Vorhersage einer Chromosomenstörung stieg stetig, da diese Marker den werdenden Eltern eine Chance geben sich auf das Leben mit einem kranken Kind vorzubereiten oder sogar einen Schwangerschaftsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Die Handhabung der sonographischen Softmarker stellt jedoch auch heute noch eine Herausforderung dar. Während die Ultraschalluntersuchung auf der einen Seite das Potential hat die Performance des Down Syndrom-Screenings zu verbessern, kann es auf der anderen Seite auch Schaden anrichten (Smith-Bindman, 2001). Sie kann bei einem falsch-positiven Ergebnis unnötige Angst bei den werdenden Eltern hervorrufen und z.B. eine risikobehaftete invasive Diagnostik nach sich ziehen. Oder sie wiegt die Eltern in falscher Sicherheit, wenn die Untersuchung einen unauffälligen Befund ergibt, während die Schwangere in Wirklichkeit ein Kind mit Down Syndrom trägt (falsch-negatives Ergebnis) (Filly, 2000).

Werdenden Müttern ist es wichtig so früh wie möglich zu erfahren, ob ihr Kind gesund ist oder nicht. Nicolaides *et al*. haben es mit der Messung der Nackentransparenz (NT) während des ersten Trimesters möglich gemacht schon zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft eine Risikoeinschätzung geben zu können. Das Ersttrimesterscreening (NT, freies beta-hCG und PAPP-A) hat sich mit einer Detektionsrate von 92% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 4% als äußerst sensitives Instrument zur Detektion des Down

Syndroms erwiesen (Spencer *et al.* 2003). Jüngere Studien haben untersucht, ob einige der typischen Marker des zweiten Trimesters auch schon während des ersten Trimesters, z.B. zum Zeitpunkt der NT-Messung, auffällig sind und schon zu diesem frühen Zeitpunkt eine Risikoeinschätzung geben könnten (Dagklis *et al*. 2008).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, nach mehrjähriger Anwendung der sonographischen Fehlbildungsausschlussdiagnostik in einem Pränatalmedizinischen Zentrum in Mecklenburg-Vorpommern Bilanz zu ziehen:

Es wurde untersucht, ob publizierte Detektionsraten bestätigt werden können und somit das klinische Gewicht dieser Untersuchung gerechtfertigt ist.

Welcher Softmarker ist im untersuchten Kollektiv am häufigsten auffällig und am aussagekräftigsten hinsichtlich der Trisomie 21? Welche Kombination von Softmarkern hat den größten Vorhersagewert? Sollten Softmarker in das reguläre Screening Programm aufgenommen werden und wenn ja, welche? Wie effizient ist das Down Syndrom-Screening? Leistet die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik einen signifikanten Beitrag, indem sie zusammen mit den zahlreichen anderen gut belegten Erst- und Zweittrimester-Screeningmarkern betroffenen Frauen eine unnötige und mit einem Abortrisiko behaftete invasive Diagnostik erspart?

2 Material und Methoden

2.1 Material

Die folgende Arbeit analysiert retrospektiv die Daten von insgesamt 3210 Schwangeren, die sich im Zeitraum vom 01.01.2000- 31.12.2010 einer sonographischen Fehlbildungsausschlussdiagnostik unterzogen haben. Das Kollektiv besteht aus 126 Trisomie 21-Feten (3,9%) und 3084 Feten mit unauffälligem Chromosomensatz (96,1%).
Die Daten aller Schwangeren mit unauffälligem Fetus sowie ein überwiegender Teil der Trisomie 21-Fälle, stammen aus einem pränataldiagnostischen Zentrum in Mecklenburg-Vorpommern. Um die Zahl der Trisomiefälle zu erhöhen und damit die Aussagekraft der Studie zu verbessern, baten wir einige Kollegen aus verschiedenen peripheren Kliniken und Gynäkologiepraxen in Mecklenburg-Vorpommern uns ihre Daten von Trisomie 21-Fällen zuzusenden. Wir konnten so die Anzahl der Fälle um 39 erhöhen. Dafür gilt unser ausdrücklicher Dank Frau Dr. Becker, Frau Dr. Friedrich, Herrn Dr. Hansen, Herrn Dr. Kunz, Herrn Dr. Sadenwasser, Herrn Dr. Winterroth, Herrn Prof. Zwahr und Herrn Dr. Kirsch.

Die gesammelten Daten stammen aus den folgenden Institutionen:

- Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock; Abteilung Pränataldiagnostik Drs. Külz & Grabow & Müller
- Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Rostock; Abteilung für pränatale Diagnostik
- Helios Kliniken Schwerin, Abteilung für pränatale Diagnostik
- Hanse-Klinikum Wismar, Abteilung für pränatale Diagnostik
- periphere Gynäkologiepraxen in Mecklenburg-Vorpommern mit Schwerpunkt Pränataldiagnostik

Alle relevanten Daten wurden digitalisiert und in Exel- später in SPSS-Dateien eingepflegt.

2.1.1 Patientinnenkollektiv

Bei den untersuchten Schwangeren handelt es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv. Die Patientinnen wurden zum Teil (ca. 30%) mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer fetalen Anomalie oder aufgrund eines Vorliegens anamnestischer Risikofaktoren von niedergelassenen Frauenärzten in das Zentrum überwiesen. Bei ca. 70% der Patientinnen bestand zuvor keine Verdachtsdiagnose. 15,4% der Untersuchten war über 35 Jahre alt und gehören laut Mutterschaftsrichtlinien zu den Risikoschwangeren. Mütter mit auffälligen biochemischen Tests, auffälligem Ersttrimesterscreening, Trisomie 21 in der geburtshilflichen

Anamnese oder auffälliger Familienanamnese wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Dennoch sind viele Patientinnen ohne jegliche Risikokonstellation (ohne spezielle Indikation und jünger als 35 Jahre) Teil dieses Kollektivs.

2.1.2 Altersstruktur der Schwangeren

Bei genauerer Analyse der Altersstruktur unseres Kollektivs ergibt sich folgendes:
Das Gesamtkollektiv wies ein durchschnittliches Alter von 28,3 Jahren auf (15-48J). Insgesamt waren 15,4% älter als 35 Jahre und 84,6% jünger als 35 Jahre. Das Kollektiv der Mütter mit gesundem Fetus setzte sich aus 15-44 Jährigen zusammen (im Mittel 28 Jahre). Unter ihnen waren 13,5% über 35 Jahre alt. Im Kollektiv der Schwangeren der Trisomie 21-Fälle lag das Alter der Patientinnen zwischen 18-48 Jahren (Mittelwert 35 Jahre). 61,9% waren über 35 Jahre alt und entsprachen damit einer Risikoschwangerschaft.
Die Altersverteilung des untersuchten Kollektivs wird in den nächsten zwei Abbildungen noch einmal graphisch dargestellt.

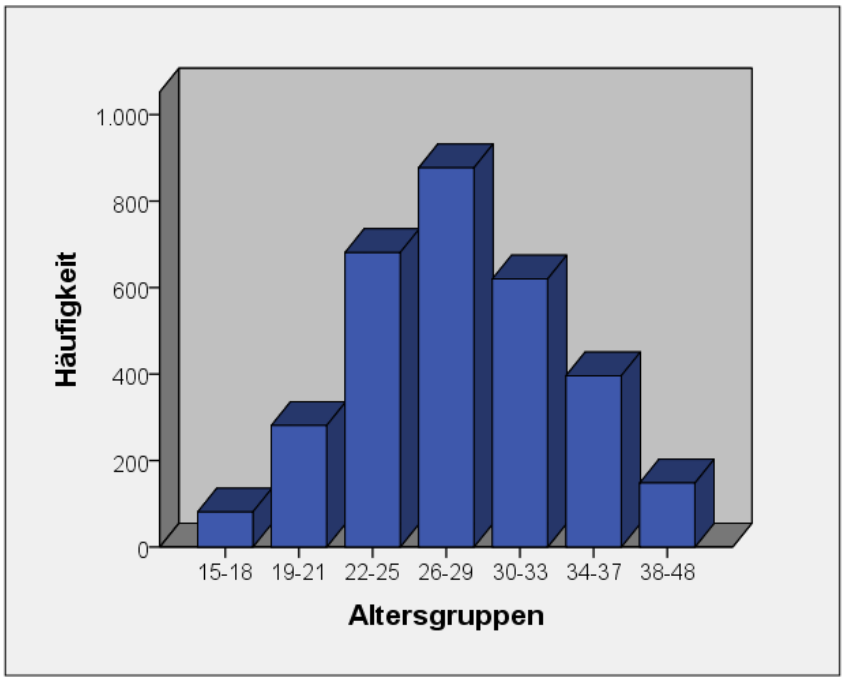

Abb. 12: Darstellung der Altersverteilung der Schwangeren mit gesunden Feten.

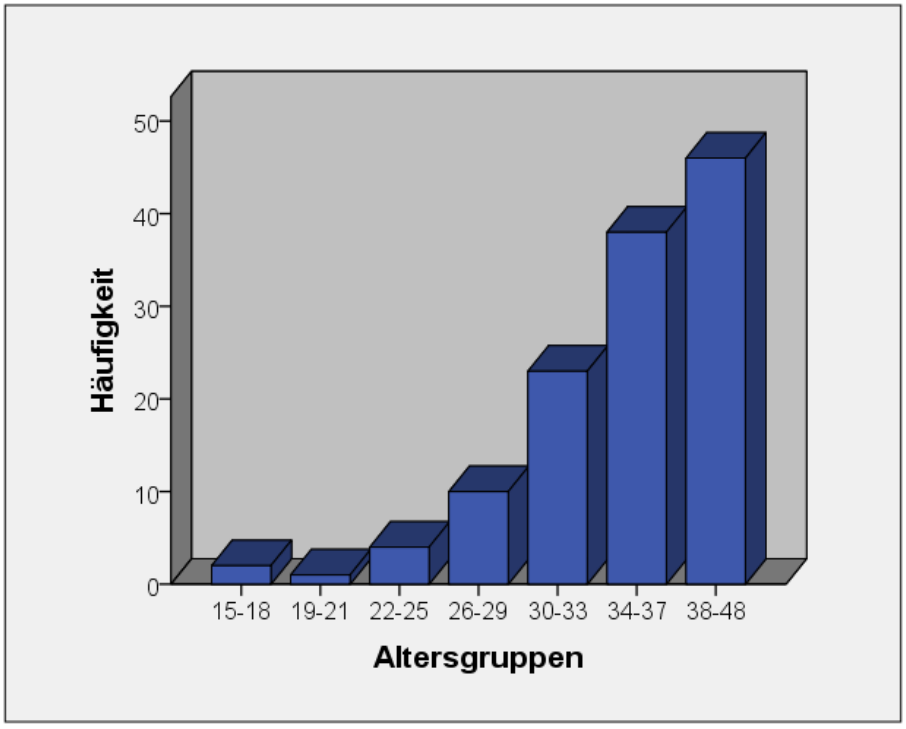

Abb. 13: Darstellung der Altersverteilung der Schwangeren mit Trisomie 21-Feten.

2.1.3 Zeitpunkt der Untersuchungen

Als optimaler Zeitpunkt für die Diagnostik zum Ausschluss fetaler Anomalien wurden die 19.-22. Schwangerschaftswoche (SSW) empfohlen. Der Untersuchungszeitpunkt richtete sich jedoch nach der jeweiligen Indikation bei der Überweisung und/ oder nach einer bestimmten Fragestellung und lag insgesamt zwischen der 12. und 31. SSW.

Mütter mit Trisomie 21-Feten ließen sich zwischen der 12.-24. SSW untersuchen, wobei hier zwei Häufigkeitsgipfel zu verzeichnen waren: einmal um die 16. SSW und einmal um die 21. SSW herum. Grund dafür ist die häufigere Vorstellung der Patientinnen in diesem Zeitraum, da hier die Durchführung der Amniozentesen (ca. 16. SSW) und die sonographische Fehlbildungsausschlussdiagnostik (ca. 21. SSW) stattfinden.

Mütter mit gesunden Feten wurden im Zeitraum der 13.-31. SSW untersucht mit einem Häufigkeitsgipfel um die 21. SSW, zum Zeitpunkt der Fehlbildungsausschlussdiagnostik. Die Untersuchungszeitpunkte beider Kollektive sind in den folgenden Abbildungen noch einmal graphisch dargestellt.

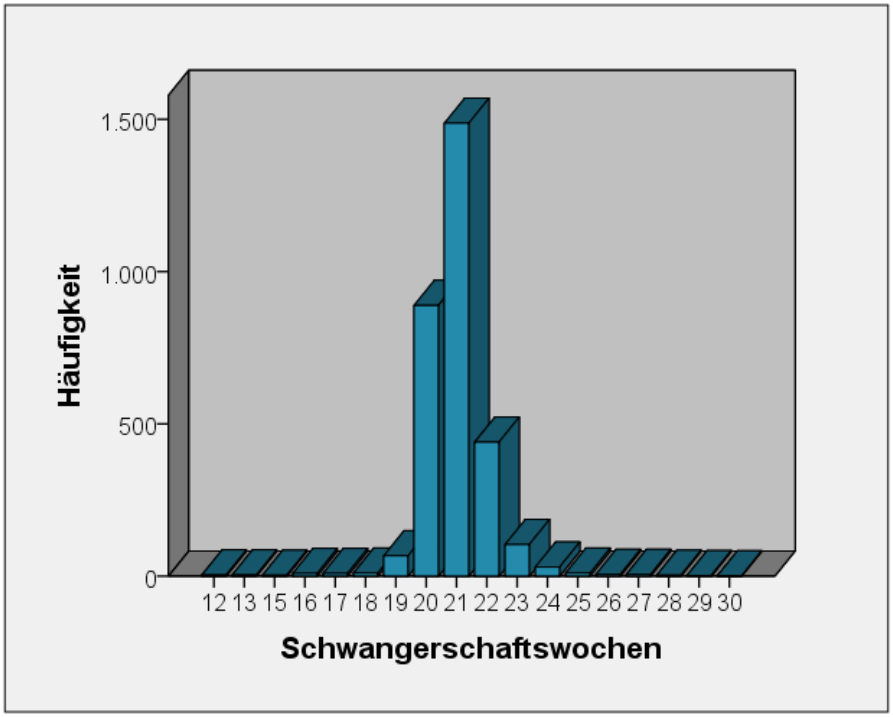

Abb. 14: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte der Schwangeren mit gesunden Feten.

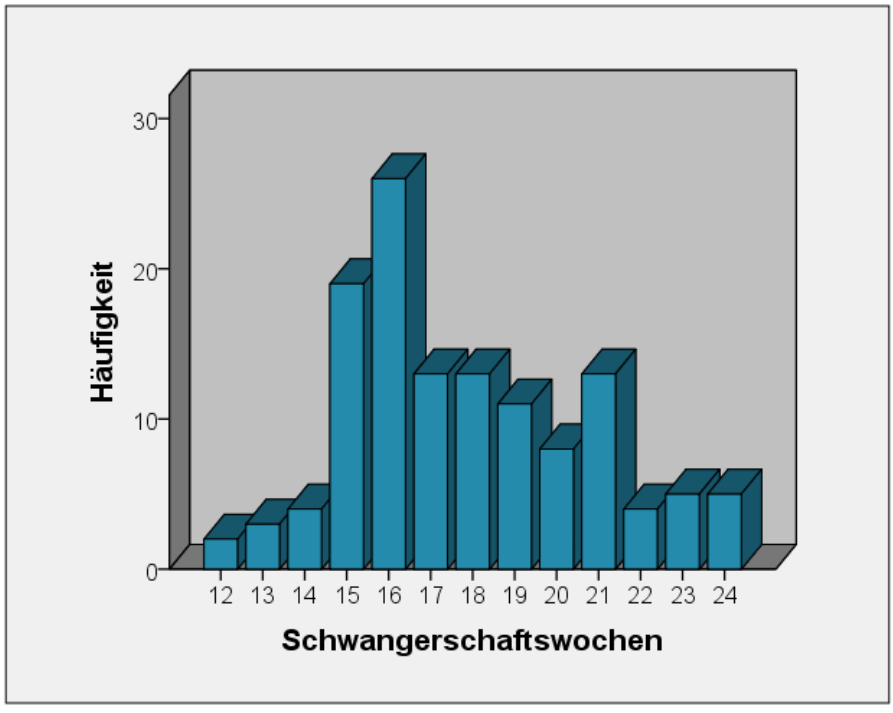

Abb. 15: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte der Schwangeren mit Trisomie 21-Feten.

Das Gestationsalter wurde durch eine gesicherte Regelanamnese und/ oder durch eine Ultraschall-Biometrie in der Frühschwangerschaft bestimmt.

2.1.4 Ein- /Ausschlusskriterien

Insgesamt konnten von allen 3210 Fällen 3196 Fälle in die Auswertungen einbezogen werden. Das untersuchte Kollektiv besteht damit aus 3073 Fällen gesunder Feten und 123 Fällen Trisomie 21-Feten. Bei insgesamt 14 Fällen (3 Trisomie 21-Feten und 11 Gesunde) handelte es sich um Patientinnen mit Ausschlusskriterien, z.B. mit anderen relevanten Diagnosen.

Die Einschlusskriterien wurden großzügig definiert, so wurden Feten mit den Diagnosen kleiner VSD, singuläre Nabelschnurarterie, unilaterale dysplastische Niere, leichte Harntransportstörungen in die Untersuchungen eingeschlossen. Ein Fall von mütterlichem Diabetes, ein Zwillingspaar mit einem Trisomie 21-Feten und mehrfach Untersuchungen einer Schwangeren wurden ebenfalls berücksichtigt.

2.1.5 Geräte

Sämtliche im B – Mode durchgeführten Ultraschalluntersuchungen wurden mit modernen hochauflösenden Ultraschallgeräten durchgeführt:

- HDI 5000 des Herstellers Advanced Technology Laboratories (ATL) der Firma Phillips
- iU22 Ultraschallgeräte der Firma Phillips

Die Untersuchungen erfolgten mit Abdominalschallköpfen der Frequenz 3,75 bzw. 5 MHz.

2.2 Methode

Die Datenerfassung erfolgte computergestützt mit Hilfe einer speziell erstellten Datenbank (SPSS Version 20). Für die Studie wurden verschiedene Softmarker, biometrische Maße und einige andere Besonderheiten bei der Untersuchung erfasst.

Das Geschlecht der Feten wurde in dieser Studie vernachlässigt. Eine Arbeitsgruppe von B.R. Benacerraf hat nachgewiesen, dass das fetale Geschlecht keinen Einfluss auf die Ausbildung der verschiedenen Softmarker zu haben scheint und diese daher geschlechtsunabhängig bewertet werden können (Benacerraf *et al*. 1995).

Die Tabelle 3 zeigt nochmal einen Überblick über alle erfassten und ausgewerteten Softmarker, biometrischen Maße und sonstigen Auffälligkeiten.

Erfasste Werte	Beschreibung
Softmarker	Hypoplastisches Nasenbein Pyelektasie Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4) Verkürzter Femur Plexuszysten Intrakardialer echogener Fokus (White spot) Hyperechogener Darm Sandalenlücke Suspektes Profil Brachycephalie
Biometrische Maße	Biparietaler Durchmesser (BIP) Frontooccipitaler Durchmesser (FOD) Kopfumfang (KU) Kopfindex (KI) Abdomen längs und a.- p. Abdomenumfang (AU) Femurlänge (FL) Mittelphalanx des 4. und 5. Fingers Zunge (Länge und Breite)

Tab. 3: Softmarker, biometrische Maße und Besonderheiten, die in der vorliegenden Studie erfasst und untersucht wurden.

Folgende Kriterien wurden für die Beurteilung und statistische Auswertung der Softmarker zugrunde gelegt:

- ✓ Plexuszysten (CPC): Vorhandensein von Zysten jeder Anzahl, Größe und Lage
- ✓ Echogener intrakardialer Fokus (White spot): Darstellung im linken, rechten oder in beiden Ventrikeln
- ✓ Pyelektasie, wenn a.- p. Durchmesser ≥ 4 mm
- ✓ Hyperechogener Darm, wenn Grad 2 oder 3
- ✓ Hypoplastisches Nasenbein, wenn gemessene Länge ≤ 5. Perzentile
- ✓ Verkürzter Femur: Ratio BPD/FL größer als 1,5 Standardabweichungen der Gesunden
- ✓ Hypoplastische Mittelphalanx, wenn Ratio M Dig 5/4 < 70%
- ✓ Brachycephalie, wenn *cut off* > 85%

2.2.1 Ultraschalluntersuchungen und Untersucherqualifikation

Bei allen in die Studienpopulation eingeschlossenen Feten erfolgte eine weiterführende differentialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in Anlehnung an die geltenden Standards der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM-Mitteilungen 2001).
Alle Untersuchungen erfolgten durch erfahrene Untersucher mit Facharztstandard für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe mit abgeschlossener Weiterbildung für den Schwerpunkt „spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin‘‘. Insgesamt waren sieben verschiedene Untersucher an der Studie beteiligt. Die sonographische Beurteilung erfolgte in der gesamten Zeitspanne von 10 Jahren durch die gleichen Untersucher. 86% der ausgewerteten Untersuchungen beziehen sich auf zwei der insgesamt sieben Gynäkologen. Beide arbeiten in einer ausschließlich pränatalmedizinisch orientierten Praxis. Die übrigen 14% der Untersuchungen teilten sich auf fünf weitere Untersucher auf. Es handelt sich hier um die Untersucher peripherer Gynäkologiepraxen in Mecklenburg-Vorpommern, die ihre Daten von Trisomie 21-Fällen beigesteuert haben.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung beruht auf dem Vergleich zweier Gruppen, der Feten mit Trisomie 21 (N= 123) und Feten ohne Trisomie 21 (N= 3196) (Vergleichskollektiv).
Alle sonographisch erfassten biometrischen Werte (BIP, FRO, KU, KI, FL, AU usw.) der Feten mit Down Syndrom wurden zunächst mit Hilfe des t-Tests auf ihre Signifikanz hinsichtlich einer Abweichung von den biometrischen Werten gesunder Feten geprüft. Dann wurde unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests überprüft, ob Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten der einzelnen Softmarker bestehen. Signifikante Unterschiede werden mit dem zugehörigen p-Wert angegeben.
Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde schließlich eingesetzt, um den Einfluss biometrischer Maße und Softmarker (unabhängige Variable) auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie 21 (abhängige Variable) zu schätzen.
Die statistische Analyse erfolgte mit freundlicher Unterstützung und Beratung des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alternsforschung der Universität Rostock.

Erläuterung: Da sich biometrische Maße mit dem Wachstum des Feten im Laufe der Schwangerschaft verändern, also abhängig vom Gestationsalter sind, wurden für die statistischen Vergleiche jeweils Gruppen „gleichaltriger Feten‘‘ gebildet. Wurden bei den Berechnungen cut off-Werte verwendet, so dienten aktuelle Literaturangaben als Orientierung.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der Softmarker

Die Tabelle 4 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Softmarker des gesamten Kollektivs. Betrachtet werden alle 3073 Gesunde und 123 Trisomie 21-Fälle gemeinsam. Die Fallzahl gibt die Anzahl der für diese Untersuchung verwertbaren Fälle an. Diese variiert zwischen den verschiedenen Softmarkern, eine Erläuterung hierzu findet sich am Ende dieses Abschnittes. Außerdem sind die absolute Häufigkeit und der prozentuale Anteil der Softmarker bezogen auf das gesamte Untersuchungskollektiv (kranke und gesunde Feten) dargestellt.

Softmarker	Fallzahl	Häufigkeit	Prozent
Verkürzter Femur	3168	178	5,6
White spot	3196	99	3,1
Nasenbein	2450	184	7,5
Pyelektasie	502	94	18,7
Echogener Darm	3196	10	0,3
Ratio M Dig 5/4	2832	335	11,8
Plexuszysten	3196	36	1,1
Sandalenlücke	3196	50	1,6
Brachycephalie	3175	315	9,9

Tab. 4: Häufigkeiten der Softmarker des gesamten Kollektivs.

Prozentual am häufigsten treten im Gesamtkollektiv die Pyelektasie (> 4 mm), die Ratio M Dig 5/4 (< 70%) und die Brachycephalie (> 85%) auf.
Betrachtet man das Kollektiv der Trisomie 21-Feten und das der gesunden Feten gesondert, so stellt man fest, dass die Softmarker unterschiedlich häufig auftreten. In der Gruppe der Trisomie 21-Fälle zeigen sich häufiger Softmarker als in der Kontrollgruppe.
Häufigste Softmarker unter den Trisomie 21-Feten ist die Ratio M Dig 5/4, der zweithäufigste der verkürzte Femur gefolgt vom hypoplastischen Nasenbein. Bei den Gesunden treten am häufigsten die Pyelektasie, dann die Ratio M Dig 5/4, dann die Brachycephalie auf (s. Tab. 5).

Softmarker	Trisomie 21	Gesund
Verkürzter Femur	68,7% (68/99)	3,6% (110/2959)
White spot	23,6% (29/123)	2,3% (70/3073)
Hypoplasie Nasenbein	50% (27/54)	6,6% (157/2396)
Pyelektasie	28,6% (10/35)	18,0% (84/467)
Hyperechogener Darm	7,3% (9/123)	0% (1/3073)
Ratio M Dig 5/4	73,3% (33/45)	10,8% (302/2787)
Plexuszysten	6,5% (8/123)	0,9% (28/3073)
Sandalenlücke	10,6% (13/123)	1,2% (37/3073)
Brachycephalie	44,7% (46/103)	8,8% (269/3072)

Tab. 5: Darstellung der prozentualen und absoluten Häufigkeiten verschiedener Softmarker, jeweils für die Gruppe der Trisomie 21-Fälle und der gesunden Fälle.

3.2 Kombination von Softmarkern

Die folgende Tabelle veranschaulicht, welche Softmarker wie häufig in Kombination mit anderen Softmarkern auftreten. Angegeben ist jeweils die absolute Häufigkeit der Kombination eines Softmarkers mit einem anderen Softmarker. Bei der Interpretation muss auch die absolute Häufigkeit des jeweiligen Softmarkers beachtet werden (s. Tab. 4).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pyelektasie (1)	-								
White spot (2)	4	-							
Echogener Darm (3)	0	3	-						
Sandalenlücke (4)	3	6	0	-					
Ratio M Dig 5/4 (5)	12	22	1	17	-				
Brachycephalie (6)	13	16	5	11	43	-			
Nasenbein (7)	8	13	4	6	37	34	-		
Femur (8)	6	18	8	10	13	75	21	-	
Plexuszyste (9)	1	2	1	5	9	6	3	3	-

Tab. 6: Kombinationen der Softmarker in absoluten Zahlen.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass alle Softmarker, außer dem hyperechogenen Darm, in Kombination mit allen anderen Softmarkern auftreten. Der echogene Darm tritt nicht zusammen mit der Sandalenlücke und der Pyelektasie auf.
Es lässt sich ableiten, dass keine praxisrelevante Regelhaftigkeit in der Kombination der Marker zu erkennen ist.

3.3 Auswertung der biometrischen Maße

Anhand der biometrischen Maße lässt sich ein unterschiedliches Wachstumsverhalten der gesunden und kranken Feten des untersuchten Kollektivs nachvollziehen. Auffällige biometrische Maße können neben den Softmarkern sonomorphologische Hinweiszeichen für eine Trisomie 21 sein. Im Folgenden werden einzelne relevante biometrische Maße verglichen und auf ihre Signifikanz geprüft. Zunächst wurde ein Test auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) durchgeführt und daraufhin der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte angewandt um Gruppenunterschiede festzustellen. Das zugrundeliegende Signifikanzniveau beträgt jeweils $p < 0,05$.
Um Verzerrungen in den Ergebnissen zu vermeiden, wurden in die folgenden Berechnungen lediglich alle Fälle der Schwangerschaftswochen 15-19 einbezogen. In diesem Zeitraum lagen etwa vergleichbare Gruppengrößen der Trisomie 21-Fälle und der Kontrollgruppe vor. Die hier untersuchte Gruppe der SSW 15-19 besteht aus insgesamt 180 Fällen, 82 Trisomie 21-Feten und 98 gesunde Feten.

Zusätzlich zu den statistischen Berechnungen wurden für die Femurlänge, die Ratio M Dig 5/4 und das Nasenbein Wachstumskurven anhand zentrumseigener Perzentile erstellt. Hierfür standen die Daten sämtlicher gesunder Feten aller Schwangerschaftswochen zur Verfügung.

3.3.1 Femurlänge

Das Wachstum des fetalen Femurs verhält sich in den beiden Gruppen krank/gesund unterschiedlich. Insgesamt gehen 179 Werte in die Berechnungen ein (82 Kranke, 97 Gesunde). Die Femurlänge (FL) kranker Feten ist signifikant kürzer als die der gesunden Feten ($p < 0,01$). Im Mittel liegt sie bei 29,1 mm bei den Gesunden und 21,2 mm bei den Trisomie 21-Feten. Die folgende Abbildung veranschaulicht den Verlauf des Wachstums während der Schwangerschaft. Das Wachstum ist abhängig vom Gestationsalter und verhält sich linear. Dargestellt werden daher die Trendlinien des Wachstums sowie die 5., 50. und 95. Perzentile. Diese wurden mit SPSS aus den Daten aller gesunden Feten generiert. Wie die folgende Abbildung zeigt, liegen die Mittelwerte der Feten mit Trisomie 21 stets im Bereich der 5. Perzentile.

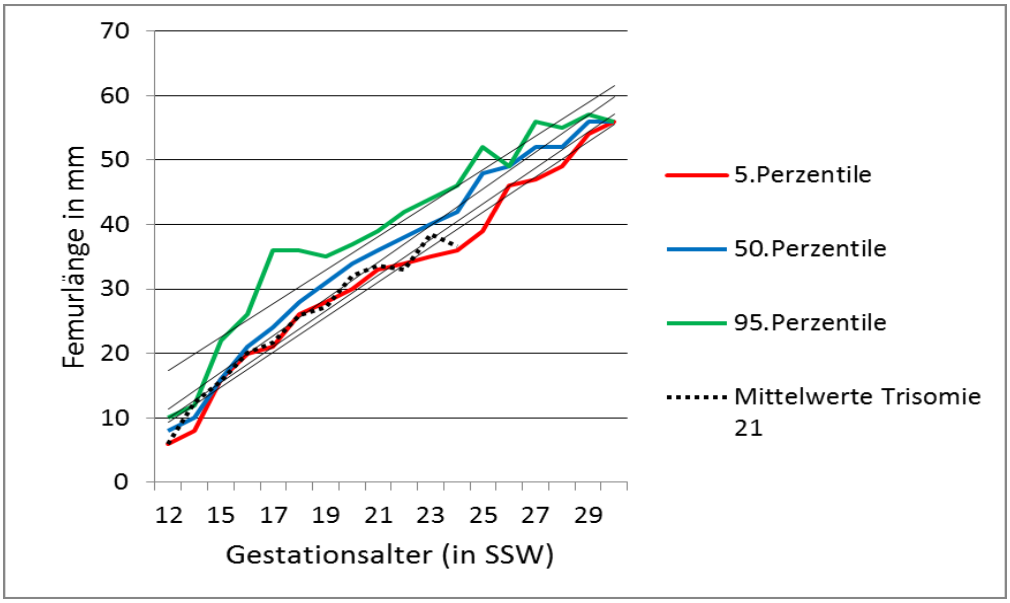

Abb. 16: Darstellung der Perzentilkurven von Femurlängen gesunder Babys und der Mittelwerte der Femurlängen von Trisomie 21-Feten.

3.3.2 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4)

Es konnten 87 Fälle in die Bewertungen eingeschlossen werden (70 Gesunde, 17 Trisomie 21). Im Mittel lag die Ratio der Kranken bei 0,61% und bei den Gesunden bei 0,78% ($p < 0,01$.) Die folgende Abbildung veranschaulicht die Mittelwerte der Trisomie 21-Fälle im

Vergleich mit den Perzentilen gesunder Feten. Hier befinden sich die Werte der Feten mit auffälligem Karyotyp stets unter dem Bereich der 5. Perzentile.

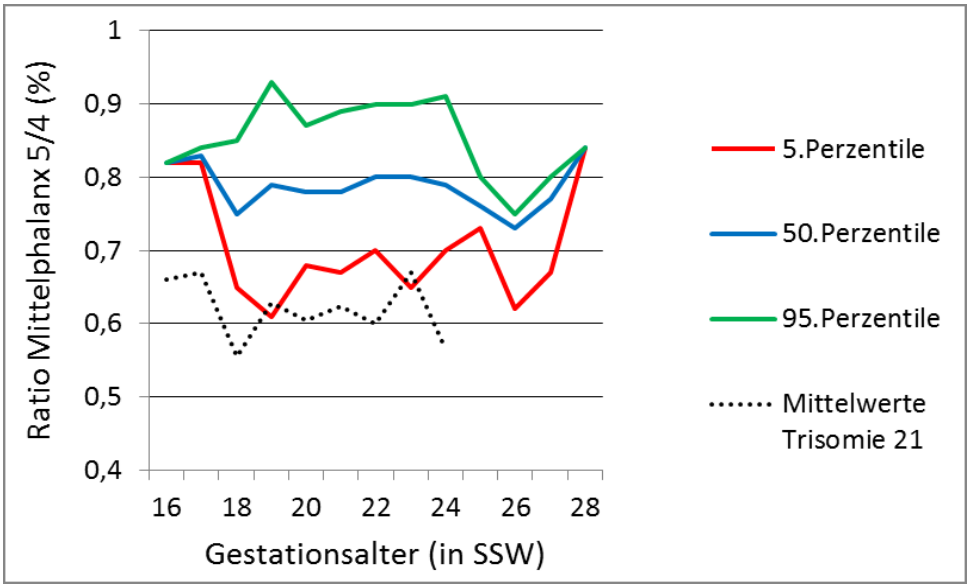

Abb. 17: Darstellung der Perzentilkurven der Ratio M Dig 5/4 gesunder Babys und der Mittelwerte von Trisomie 21-Feten.

Zu beachten ist, dass bei neun Trisomie 21-Feten und bei einem gesunden Feten des untersuchten Kollektivs die Mittelphalangen gar nicht dargestellt werden konnten (aplastische Mittelphalanx). Da diese Fälle auch keinen Wert für die Ratio M Dig 5/4 aufweisen, gehen sie nicht in die Berechnungen ein.

3.3.3 Nasenbein

Das fetale Nasenbein (NB) wurde im vorgegeben Zeitraum (15.-19. SSW) insgesamt 93 mal gemessen (68 Gesunde, 25 Kranke). Die Mittelwerte lagen bei 5,5 mm (Gesunde) und 3,4 mm (Trisomie 21). Dieser Unterschied ist auch statistisch signifikant ($p < 0,01$). Zur Veranschaulichung des Wachstums des fetalen Nasenbeins im Verlauf der Schwangerschaft und zum Vergleich der Mittelwerte kranker Feten mit den Perzentilen der gesunden Feten dient Abbildung 19.

Ähnlich wie bei der Ratio M Dig 5/4 gibt es im untersuchten Kollektiv auch Feten, deren Nasenbein gar nicht nachweisbar war (aplastisches Nasenbein). Dies betrifft lediglich drei Trisomie 21-Feten. Diese Feten wurden in den Auswertungen des Nasenbeins nicht berücksichtigt.

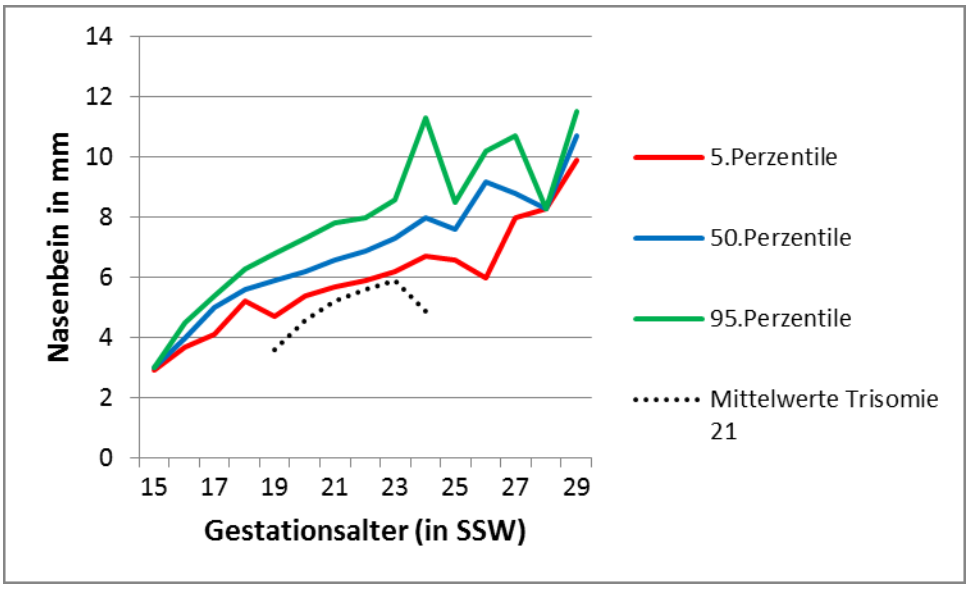

Abb. 18: Darstellung der Perzentilkurven des fetalen Nasenbeins gesunder Babys und der Mittelwerte von Trisomie 21-Feten.

3.3.4 Auswertung weiterer biometrischer Maße

Es wurden im Anschluss alle weiteren biometrischen Maße des untersuchten Kollektivs für den Zeitraum 15.-19. SSW untersucht, indem für jedes Maß der t-Test durchgeführt wurde. Folgendes Ergebnis wurde erzielt: Statistisch signifikante Unterschiede in den Mittelwerten weisen die Werte für Femurlänge, Ratio Dig 5/4, Nasenbein, biparietaler Durchmesser, frontooccipitaler Durchmesser, Kopfindex (Brachycephalie), Kopfumfang, Abdomenumfang sowie das Abdomen im Längs- und Querschnitt auf. Weiterhin zeigen die errechneten Indices BIP/FL und FL/AU ein signifikantes Ergebnis.

Keine signifikanten Unterschiede wurden bei den Werten für die Pyelonweite rechts/ links, der Zunge und dem Index KU/AU nachgewiesen, wobei die Werte des linken Nierenbeckens einen Trend zur Signifikanz erkennen ließen ($p = 0,07$).

Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

	Anzahl (gesund)	Anzahl (T21)	Mittelwert (gesund)	Mittelwert (T21)	Signifikanz
FL (mm)	97	82	29,1	21,2	**< 0,01**
Ratio 5/4	70	17	0,78	0,61	**< 0,01**
NB (mm)	68	25	5,50	3,40	**< 0,01**
BIP (mm)	98	68	46,2	38,8	**< 0,01**
FL/BIP	97	75	62,7	53,4	**< 0,01**
BIP/FL	97	68	1,61	1,91	**< 0,01**
Fro (mm)	98	62	57,2	45,5	**< 0,01**
KU (mm)	98	62	164,3	133,6	**< 0,01**
KI (%)	98	82	81,1	85,0	**< 0,01**
AU (mm)	96	62	135,4	111,2	**< 0,01**
KU/AU	96	62	1,22	1,21	0,26
FL/AU	96	62	21,5	18,5	**< 0,01**
Abd. quer	98	30	42,6	34,4	**< 0,01**
Abd. a.-p.	98	30	43,4	35,0	**< 0,01**
Pyelon re	18	22	2,2	2,6	0,16
Pyelon li	18	22	1,9	2,5	0,07
Zunge (B)	59	9	1,4	1,4	0,55
Zunge (L)	59	9	1,7	1,9	0,10

Tab. 7: Zusammenfassende Darstellung von Fallzahl, Mittelwerten und Signifikanz biometrischer Maße jeweils für gesunde und kranke Feten (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

In der Zusammenfassung ist zu sehen, dass alle biometrischen Maße außer das rechte und linke Nierenbecken, die Zunge und der errechnete Index KU/AU statistisch signifikant von der Kontrollgruppe abweichen.

Für die Auswertungen der vorliegenden Arbeit reicht es nun nicht aus die Mittelwerte isoliert zu betrachten. Die alleinige Anwendung des t-Tests hat den Nachteil, dass lediglich die Mittelwerte *eines* Merkmals zwischen zwei Gruppen verglichen werden. In der Praxis ist es

jedoch so, dass alle Merkmale gleichzeitig vorliegen, gleichzeitig gemessen werden und letztendlich auch alle gemeinsam das Risiko eines Feten beeinflussen. Außerdem ist davon auszugehen, dass Interaktionseffekte zwischen den Merkmalen bestehen. Es ist also notwendig ein statistisches Verfahren anzuwenden, welches dieser Problematik gerecht wird. Hier bietet sich die logistische Regressionsanalyse an. Sie wird im Kapitel 3.9 kurz erläutert und auf das Beispiel des zu untersuchenden Kollektivs angewandt.

Erläuterung: Obwohl das gesamte Kollektiv der Trisomie 21-Feten aus 123 Fällen und die Untergruppe der SSW 15 bis 19 aus 82 Trisomie 21-Fällen besteht, fällt auf, dass selten alle Fälle in die Bewertungen einbezogen werden. Dies liegt daran, dass aufgrund verschiedenster Ursachen bestimmte Werte des Feten nicht erfasst werden konnten (z.B. schlechte Beurteilbarkeit der Finger bei ungünstiger Lage/Haltung des Feten etc.) oder Messwerte unvollständig dokumentiert wurden. Desweiteren gehören einige der hier analysierten Maßzahlen nicht bei allen sieben Untersuchern in das „Repertoire“ der regulären Ultraschalluntersuchung (z.B. die Vermessung der Mittelphalanx). Somit weist der Datensatz zum Teil fehlende Werte auf, was die teilweise geringe Anzahl der einbezogenen Fälle erklärt. Dasselbe Phänomen gilt auch für das Kollektiv der gesunden Feten.

3.4 Auswertung der Softmarker

Für die folgende Auswertung bot sich zunächst die Durchführung des Chi-Quadrat-Tests zur Überprüfung signifikanter Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Softmarker an. Bei zu geringer Stichprobengröße wurde auf den exakten Test nach Fisher ausgewichen. Für die Berechnungen wurden, aufgrund der stark unterschiedlichen Anzahl von Fällen in den zu vergleichenden Gruppen (ca. 3000 Gesunde und ca. 123 Trisomie 21), die Gruppengrößen per Zufallsauswahl angepasst.
Angegeben werden jeweils der Prüfwert und die Signifikanz. Der ebenfalls gegebene Phi-Koeffizient **(**φ) gibt die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Merkmalen Softmarker und Trisomie 21 an. φ-Werte nahe bei ±1 belegen einen starken Zusammenhang, φ-Werte nahe bei 0 weisen aus, dass zwischen den beiden Merkmalen kein Zusammenhang besteht. Desweiteren wird für jeden Softmarker eine Vierfeldertafel mit Angabe der Sensitivität und Spezifität erstellt. Hierfür wurde wiederum das gesamte Kollektiv betrachtet.

3.4.1 Pyelonerweiterung

Insgesamt gingen 502 Messwerte des fetalen Nierenbeckens in die Bewertung ein. In Anlehnung an die Definition einer Nierenbeckenerweiterung ab einem Durchmesser von

> 4 mm im a.-p.-Schnittbild von G. De Vore fanden sich insgesamt 94 Fälle (19%) einer Pyelektasie und 408 Fälle (81%) wiesen ein Nierenbecken < 4 mm auf. 28,6% der positiven Befunde stellten sich bei den kranken Feten dar, 18% bei den Gesunden.
Das durchschnittliche Alter der Schwangeren, die den Softmarker Pyelektasie aufwiesen, betrug 29,2 Jahre. Schwangere mit Trisomie 21-Feten waren 36,6 Jahre alt, Schwangere mit gesunden Feten 28,3 Jahre. Mütter > 35 Jahre waren nicht signifikant häufiger von der Pyelektasie betroffen als Mütter < 35 Jahren (p = 0,4) (s. Kap. 3.5). Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 21,0 SSW, hierbei lagen die Schwangeren mit Trisomie-Feten bei 20,1 SSW und Schwangere mit gesunden Feten bei 21,1 SSW. Die Pyelektasie zeigte keine Dominanz einer bestimmten Seite auf (rechts 64/445 und links 67/445).

Pyelonerweiterung	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	10	84	94
Nein	25	383	408
Gesamt	35	467	502
Sensitivität		28,6%	
Spezifität		82,0%	
Falsch-Positiv-Rate		18%	

Tab. 8: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Pyelektasie bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test ist nicht signifikant (χ^2= 2,0, p= 0,16). Die Variablen zeigen nur einen schwachen Zusammenhang (φ= 0,14).
Zusätzlich wurde der *cut off*-Wert „> 5 mm im a.-p.-Schnittbild“ überprüft und es wurde festgestellt, dass auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu finden ist (χ^2= 0,05, p= 0,83).

3.4.2 White spot

Es gingen 3196 Fälle in die Bewertung ein, hierrunter 123 Trisomie 21 und 3073 gesunde Feten. Es fanden sich insgesamt 99 Fälle mit positivem Befund (3%), in 3097 Fällen wurde kein White spot diagnostiziert (97%). 23% der White spots fand man bei Trisomie 21-Feten,

2,3% bei gesunden Feten. Das durchschnittliche Alter der Schwangeren mit Trisomie 21-Feten betrug 34,7 Jahre, das der Schwangeren gesunder Feten 29,3 Jahre. Das Gestationsalter lag im Schnitt bei Feten mit Trisomie 21 bei 19,0 SSW und bei gesunden Feten bei 20,6 SSW.

White spot	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	29	70	99
Nein	94	3003	3097
Gesamt	123	3073	3196
Sensitivität		23,6%	
Spezifität		97,7%	
Falsch-Positiv-Rate		2,3%	

Tab. 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des White spots bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt einen signifikanten Unterschied (χ^2= 97,8, p < 0,01). Die Variablen zeigen einen Zusammenhang mittlerer Stärke (φ= 0,39).

3.4.3 Hyperechogener Darm

Es wurden insgesamt 3196 Fälle bewertet. Es fanden sich 10 Fälle eines hyperechogenen Darms, die übrigen 3186 Fälle waren hinsichtlich dieses Softmarkers unauffällig. Bei 9 der 10 Fälle handelt es sich um Trisomie 21-Feten. Im Durchschnitt waren Mütter mit Trisomie 21-Feten 34,4 Jahre alt, die Mutter mit gleichzeitig betroffenem aber gesunden Feten 24,0 Jahre. Das Gestationsalter lag bei 15 SSW (Trisomie 21) und 21 SSW (gesund).

Hyperechogener Darm	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	9	1	10
Nein	114	3072	3186
Gesamt	123	3073	3196
Sensitivität		7,0%	
Spezifität		99,9%	
Falsch-Positiv-Rate		0,1%	

Tab. 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des hyperechogenen Darms bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt einen signifikanten Unterschied (χ^2= 38,8, p < 0,01). Die Variablen zeigen einen schwachen Zusammenhang (φ= 0,25).

3.4.4 Plexuszysten

3196 Fälle konnten ausgewertet werden, 37 Feten (ca.1%) waren von Plexuszysten betroffen. Die positiven Befunde teilten sich auf in 6,5% der Kranken und 0,09% der Gesunden. Mit einem Durchschnittsalter von 38,7 Jahren waren Mütter kranker Feten mit dem Befund Plexuszysten am ältesten, Mütter gesunder Feten waren im Schnitt 27,4 Jahre alt. Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter lag bei 17,8 SSW (Trisomie 21) und 20,6 SSW (gesund).

Plexuszysten	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	8	28	37
Nein	115	3045	3160
Gesamt	123	3073	3196
Sensitivität		6,0%	
Spezifität		99,1%	
Falsch-Positiv-Rate		0,9%	

Tab. 11: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Plexuszysten bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test ist signifikant (χ^2= 13,5, p < 0,01), bei sehr schwachem Zusammenhang der Variablen (φ= 0,14).

3.4.5 Sandalenlücke

Insgesamt wurden 3196 Fälle bewertet. 50 Mal wurde eine Sandalenlücke diagnostiziert, 10,6% bei Trisomie 21-Feten, 1,2% bei gesunden Feten. Mit einem Durchschnittsalter von 37,9 Jahren waren Mütter kranker Feten mit dem Befund einer Sandalenlücke am zweitältesten, Mütter gesunder Feten waren 29,3 Jahre alt. Das Gestationsalter lag im Schnitt bei 19,1 SSW (Trisomie 21) und 20,6 SSW (gesund).

Sandalenlücke	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	13	37	50
Nein	110	3036	3146
Gesamt	123	3073	3196
Sensitivität		10,6%	
Spezifität		98,8%	
Falsch-Positiv-Rate		1,2%	

Tab. 12: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Sandalenlücke bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test ist signifikant (χ^2= 34,0, p < 0,01). Die Stärke des Zusammenhangs der Variablen liegt im schwachen Bereich (φ= 0,23).

3.4.6 Brachycephalie

Als Brachycephalie gilt hier ein Kopfindex (BIP/FOD) mit einem *cut off* > 85%. Unter dieser Annahme fanden sich insgesamt 315 von 3175 Feten (ca. 10%) mit positivem Befund. 44,7% der positiven Befunde sind Trisomie 21-Feten, 8,8% gesunde Feten. Mütter mit Trisomie 21-Feten wiesen ein durchschnittliches Alter von 36,2 Jahren auf. Mütter mit gesunden Feten lagen im Schnitt bei 28,2 Jahren. Das Gestationsalter lag bei 17,2 SSW bei den kranken Feten und bei 20,4 SSW bei den gesunden Feten.

Brachycephalie	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	46	269	315
Nein	57	2803	2860
Gesamt	103	3072	3175
Sensitivität		44,7%	
Spezifität		91,2%	
Falsch-Positiv-Rate		8,8%	

Tab. 13: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Brachycephalie bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied der Gruppen (χ^2= 91,8, p < 0,01) bei mittlerer Stärke des Zusammenhangs der Variablen (φ= 0,38).

3.4.7 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4)

Als zugrundeliegende Definition einer auffälligen Ratio der 4. und 5. Mittelphalanx gilt für die Berechnungen dieser Studie ein *cut off*-Wert ≤ 70%. Es konnten 2832 Fälle bewertet werden, insgesamt 336 Fälle lagen unter dem *cut off*-Wert. 73,3% der Feten mit auffälliger Ratio sind krank und 10,8% sind gesund. Das Durchschnittsalter betrug 35,3 Jahre bei Schwangeren mit kranken Feten und 27,8 Jahre bei Schwangeren mit gesunden Feten. Das durchschnittliche Gestationsalter betrug 20,3 SSW (Trisomie 21) bzw. 20,8 SSW (gesund).

Ratio ≤ 70%	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	33	303	336
Nein	12	2485	2485
Gesamt	45	2787	2832
Sensitivität		73,3%	
Spezifität		89,2%	
Falsch-Positiv-Rate		10,8%	

Tab. 14: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Ratio M Dig 5/4 bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt das zweitbeste Testergebnis von allen Softmarkern und ist mit χ^2= 114,7 und p < 0,01 hochsignifikant. Der Zusammenhang zwischen den Variablen zeigt eine mittlere Stärke (φ= 0,47).
Das Ergebnis verändert sich unter Verwendung eines *cut off's* von ≤ 60% folgendermaßen: Die Falsch-Positiv-Rate verbessert sich auf 1,2%, allerdings geht damit eine Verschlechterung der Sensitivität (44,4%) einher. Der Chi-Quadrat-Test ergibt χ^2= 163,1; p < 0,01 und φ= 0,56. Damit kann bei dem *cut off* 60% im Vergleich mit dem *cut off* 70% ein etwas stärkerer Zusammenhang zwischen den Variablen bei geringerer Entdeckungsrate festgestellt werden.

3.4.8 Verkürzter Femur

Für die Auswertung der Femurlänge wurde das Kriterium in Anlehnung an Lockwood *et al.* (BPD/FL> 1,5 SD) herangezogen. Auch Arbeitsgruppen um J. Dicke (1989) sowie W. Campbell (1994) legten dieses Kriterium in ihren Studien zugrunde. Ausgewertet wurden die Femurlängen von insgesamt 3168 Feten. Nur 3,6% der gesunden Feten und 68,7% der Feten mit Down Syndrom wiesen einen verkürzten Femur auf.
Im Durchschnitt waren Mütter mit Trisomie 21-Feten 35 Jahre alt, Mütter mit gesunden Feten 29,4 Jahre. Das Gestationsalter lag bei 16 SSW (Trisomie 21) und 19 SSW (gesund).

Verkürzter Femur	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	68	110	178
Nein	31	2959	2990
Gesamt	99	3069	3168
Sensitivität		69%	
Spezifität		96,4%	
Falsch-Positiv-Rate		3,6%	

Tab. 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des verkürzten Femurs bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt das beste Testergebnis von allen Softmarkern und ist mit χ^2= 306,9 und p < 0,01 hochsignifikant. Der Zusammenhang zwischen den Variablen ist ebenfalls stark (φ= 0,72).

3.4.9 Hypoplastisches Nasenbein

In dieser Auswertung wurden die Entdeckungsraten zweier verschiedener *cut off*-Werte betrachtet. Zunächst wurden die Werte des Nasenbeins kranker Feten mit kollektivspezifischen 5. Perzentilen verglichen. Dazu wurden zunächst die Perzentile anhand der Daten aller gesunden Feten des gesamten Kollektivs mit Hilfe von SPSS generiert. Für die folgenden Auswertungen standen die Daten von 2450 Fällen zur Verfügung. Insgesamt wurde bei 184 Feten ein hypoplastisches Nasenbein anhand dieses Kriteriums diagnostiziert. 50,9% der Trisomie 21-Feten und 6,5% der gesunden Feten wiesen ein hypoplastisches Nasenbein auf.
Im Durchschnitt waren Mütter von Trisomie 21-Feten mit einem Nasenbein < 5. Perzentile 34 Jahre alt, Mütter mit gesunden Feten und auffälligem Nasenbein 27 Jahre. Das Gestationsalter lag bei 18,7 SSW (Trisomie 21) und 20,9 SSW (gesund).

Nasenbein < 5. Perzentile	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	28	157	185
Nein	27	2249	2276
Gesamt	55	2406	2461
Sensitivität		50,9%	
Spezifität		93,5%	
Falsch-Positiv-Rate		6,5%	

Tab. 16: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des Nasenbeins unter Verwendung der 5. Perzentile als *cut off.*

Der Chi-Quadrat-Test ist signifikant (χ^2= 84,6, p < 0,01) bei mittlerer Stärke des Zusammenhangs zwischen den Merkmalen (φ= 0,42).

Als nächstes wurde der *cut off*-Wert „< 2,5 mm“ überprüft. In Anlehnung an die Studien von Cicero *et al.* gilt als positiv, wenn das Nasenbein im ersten Trimenon nicht darstellbar (hier nicht ausgewertet, da keine Daten aus dem ersten Trimenon vorliegen) und im zweiten Trimenon kleiner als 2,5 mm ist. Im gesamten Kollektiv des 2. Trimenons (2246 Messwerte) fanden sich nur 8 Feten mit einem Nasenbein < 2,5 mm. Alle 8 Feten waren von einer Trisomie 21 betroffen. Die Mütter waren im Schnitt 36,4 Jahre alt und das durchschnittliche Gestationsalter betrug 15 SSW.

Nasenbein < 2,5 mm	Trisomie 21	Gesund	Gesamt
Ja	8	0	8
Nein	41	2397	2438
Gesamt	49	2397	2446
Sensitivität		16,3%	
Spezifität		100%	
Falsch-Positiv-Rate		0%	

Tab. 17: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des Nasenbeins unter Verwendung des *cut off*s < 2,5 mm.

Der Chi-Quadrat-Test ist signifikant (χ^2= 70,4, p < 0,01). Der Zusammenhang der Merkmale ist von mittlerer Stärke (φ= 0,39).

Zusammenfassend hat die Auswertung der Softmarker ergeben, dass alle Marker außer der Pyelektasie signifikant häufiger bei Trisomie 21-Feten auftreten als in der Kontrollgruppe. Am aussagekräftigsten erweisen sich die Marker verkürzter Femur, Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers, Brachycephalie, hypoplastisches Nasenbein (5. Perzentile) und White spot, was sich in den großen χ^2-Werten und in den Phi-Werten äußert. Die höchste Sensitivität (Entdeckungsrate) von 73,3% bei allerdings recht hoher Falsch-Positiv-Rate von 10,8% besteht bei dem Softmarker Ratio M Dig 5/4. Ebenfalls gute Ergebnisse liefert der Softmarker verkürzter Femur mit einer Entdeckungsrate von 69% bei nur geringer Falsch-Positiv-Rate von 3,6%.
Der Vergleich der beiden *cut off*-Werte des hypoplastischen Nasenbeins (5. Perzentile und < 2,5 mm) zeigt, dass ein Unterschied sowohl in der Sensitivität als auch bei der Falsch-Positiv-Rate existiert: Der *cut off* der 5. Perzentile erweist sich als performanter mit einer Sensitivität von 50,9% und einer relativ geringen Falsch-Positiv-Rate von 6,5%.
Die schlechteste Sensitivität erhalten wir bei der Auswertung des hyperechogenen Darms (7%) und der Plexuszysten (6%).
Bemerkenswert ist, dass sich die Softmarker v.a. mit einer sehr guten Spezifität auszeichnen, wohingegen die Sensitivität, die gleichbedeutend mit der Entdeckungsrate für eine Krankheit ist, insgesamt recht schlecht ausfällt. Auch die Falsch-Positiv-Raten fallen dementsprechend nicht zufriedenstellend aus.
Betrachtet man die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem Merkmal Softmarker (auffällig/unauffällig) und Trisomie 21 (ja/nein), so besteht bei den Markern Ratio M Dig 5/4, Nasenbein, White spot und Brachycephalie ein Zusammenhang mittlerer Stärke. Bei den übrigen Merkmalen wurden nur niedrige Phi-Werte erreicht, demnach konnte zwischen ihnen kaum ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Ein starker Zusammenhang konnte hingegen zwischen einem verkürzten Femur und der Trisomie 21 nachgewiesen werden.

3.5 Maternales Alter und Softmarker

Untersucht wurde, inwiefern sich die Häufigkeitsverteilung der Softmarker bei unterschiedlichem maternalen Alter verändert. Dazu wurde das Kollektiv in die Gruppen „≥ 35 Jahre“ und „< 35 Jahre“ eingeteilt und anschließend innerhalb dieser beiden Gruppen geprüft, ob sich die Häufigkeitsverteilung zwischen kranken und gesunden Feten signifikant unterscheidet. Die Gruppengrößen wurden zuvor per Zufallsauswahl angepasst.
Die Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test hat ergeben, dass bei den über 35-Jährigen die Softmarker Plexuszysten (χ^2= 5,22, p < 0,05), White spot (χ^2= 15,39, p < 0,01),

Sandalenlücke (χ^2= 8,22, p < 0,01), hyperechogener Darm (χ^2= 6,78, p < 0,01), Brachycephalie (χ^2= 34,66, p < 0,01), verkürzter Femur (χ^2= 73,1, p < 0,01), hypoplastisches Nasenbein (χ^2= 17,1, p < 0,01) und Ratio M Dig 5/4 (χ^2= 25,57, p < 0,01) statistisch signifikant häufiger bei Trisomie 21-Feten als in der Kontrollgruppe auftreten.

Als nicht signifikant ergab sich als einziger Softmarker die Pyelonerweiterung (χ^2= 0,72, p= 0,40).

Bei den unter 35-Jährigen zeigen die Softmarker White spot (χ^2= 82,92, p < 0,01), hyperechogener Darm (χ^2= 19,82, p < 0,01), Ratio M Dig 5/4 (χ^2= 58,60, p < 0,01), verkürzter Femur (χ^2= 159,3, p < 0,01), hypoplastisches Nasenbein (χ^2= 66,3, p < 0,01) und die Brachycephalie (χ^2= 35,95, p < 0,01) ein signifikantes Ergebnis.

Nicht signifikant sind bei den unter 35-jährigen Müttern die Softmarker Plexuszysten (χ^2= 0,41, p= 0,52), Sandalenlücke (χ^2= 0,41, p= 0,52) und die Pyelonerweiterung (χ^2= 1,14, p= 0,29).

Softmarker	Signifikanz	
	≥ 35 Jahre	< 35 Jahre
Pyelektasie	0,40	0,29
Brachycephalie	**< 0,01**	**< 0,01**
Sandalenlücke	**< 0,01**	0,52
Plexuszysten	**< 0,05**	0,52
Hyperechogener Darm	**< 0,05**	**< 0,01**
Ratio M Dig 5/4	**< 0,01**	**< 0,01**
White spot	**< 0,01**	**< 0,01**
Verkürzter Femur	**< 0,01**	**< 0,01**
Hypoplastisches Nasenbein	**< 0,01**	**< 0,01**

Tab. 18: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (Vergleich der Häufigkeitsverteilung gesunde/kranke Feten) jeweils für die Gruppe der über 35-jährigen und unter 35-jährigen Schwangeren (Signifikanzniveau p < 0,05).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der Gruppe der Schwangeren ≥ 35 Jahren bei den Trisomie 21-Feten alle Softmarker außer der Pyelektasie signifikant häufiger nachgewiesen wurden als bei gesunden Feten. Bei den Feten der unter 35-Jährigen treten alle Softmarker

außer der Pyelonerweiterung, den Plexuszysten und der Sandalenlücke häufiger bei Trisomie 21-Feten als bei gesunden Feten auf.

Hiervon lässt sich ableiten, dass bei den älteren Schwangeren, die der Gruppe der Risikoschwangerschaften angehören (≥ 35 Jahre), auch die Softmarker Plexuszysten und Sandalenlücke signifikant häufiger bei den Trisomie 21-Feten nachgewiesen wurden, während diese Softmarker bei den jüngeren Schwangeren nicht häufiger bei den kranken Feten vorkommen. Die Pyelektasie tritt sowohl in der Gruppe der älteren, als auch in der Gruppe der jüngeren Schwangeren gleichhäufig (s. auch Abb. 19).

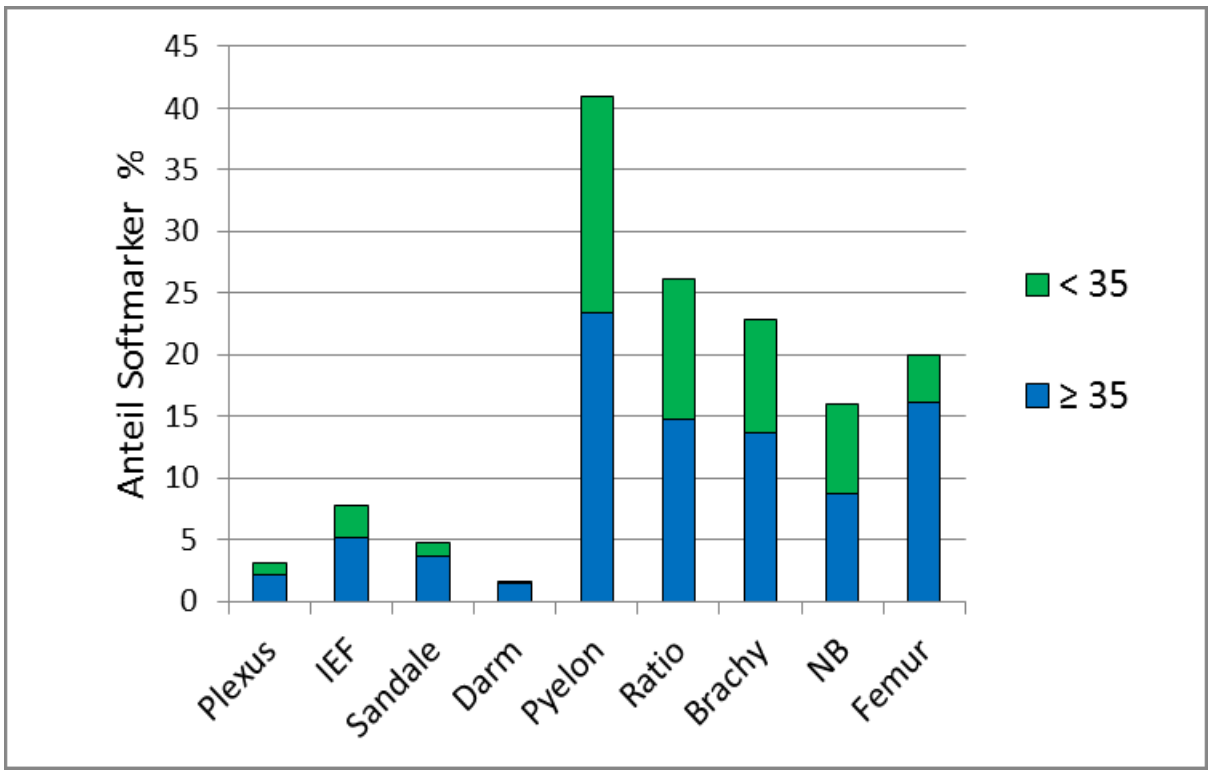

Abb. 19: Darstellung der Softmarker und deren Häufigkeiten für zwei Gruppen mütterlichen Alters.

3.6 Gestationsalter und Softmarker

In diesem Kapitel wird untersucht ob Softmarker im Vergleich zwischen betroffenen Feten und gesunden Feten zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft auftreten. Dazu veranschaulicht zunächst die folgende Tabelle das durchschnittliche Gestationsalter bei Entdeckung des jeweiligen Softmarkers.

Softmarker	Gestationsalter (SSW) bei Entdeckung	Gestationsalter (SSW) bei Entdeckung
	Trisomie 21	Gesund
Pyelektasie	20,1	21,1
White spot	19,0	20,6
Ratio M Dig 5/4	20,3	20,8
Sandalenlücke	19,1	20,6
Echogener Darm	15,0	21,0
Brachycephalie	17,2	20,4
Nasenbein < 5. Perzentile	18,7	20,9
Plexuszysten	17,8	20,6
Verkürzter Femur	16,4	18,9

Tab. 19: Darstellung des durchschnittlichen Gestationsalters bei Entdeckung des Softmarkers.

Die Ergebnisse suggerieren, dass die Softmarker bei Schwangeren mit Trisomie 21-Feten tendenziell früher detektiert wurden als bei Schwangeren mit gesunden Feten. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass Mütter mit Trisomie 21-Feten im Durchschnitt auch früher zur Diagnostik überwiesen wurden (s. Abb. 14 und 15), sei es aufgrund eines auffälligen Ersttrimesterscreenings oder auffälliger biochemischer Parameter etc.
Zur statistischen Absicherung dieses Ergebnisses werden im Folgenden die kranken und gesunden Feten jeweils des frühen und des späten zweiten Trimenons hinsichtlich eines unterschiedlich häufigen Auftretens der Softmarker verglichen. Hierzu wurde das Kollektiv in die Schwangerschaftswochen 13-19 (frühes 2. Trimenon) und 20-26 (spätes 2. Trimenon) unterteilt und der Chi-Quadrat-Test bzw. bei zu geringer Stichprobenanzahl der exakte Test nach Fisher durchgeführt.

Softmarker	Signifikanz (χ^2)	
	frühes 2. Trimenon	spätes 2. Trimenon
Pyelektasie	0,23 (2,8)	**< 0,05** (5,7)
Brachycephalie	**< 0,01** (11,6)	**< 0,01** (20,5)
Sandalenlücke	**< 0,01** (8,4)	**< 0,01** (44,3)
Plexuszysten	**< 0,01** (8,4)	0,37 (0,77)
Hyperechogener Darm	**< 0,01** (8,4)	0,63 (14,9)
Ratio M Dig 5/4	**< 0,01** (31,1)	**< 0,01** (77,7)
White spot	**< 0,01** (13,2)	**< 0,01** (171,5)
Nasenbein	**< 0,01** (17,6)	**< 0,01** (73,4)
Verkürzter Femur	**< 0,01** (41,9)	**< 0,01** (60,9)

Tab. 20: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Softmarker zwischen gesunden u. kranken Feten) jeweils für das frühe zweite Trimenon (13.-19. SSW) und das späte zweite Trimenon (20.-26. SSW), Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Bei den Trisomie 21-Feten des frühen 2. Trimenons treten alle Softmarker, bis auf die Pyelektasie, signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Im späten 2. Trimenon verhält es sich anders. Alle Softmarker bis auf die Plexuszysten und den hyperechogenen Darm werden signifikant häufiger bei kranken Feten als in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Dabei fällt auf, dass die Pyelektasie, die zuvor nie signifikant von der Gruppe der Gesunden zu unterscheiden war, im späten 2. Trimenon bei den Trisomie 21-Feten signifikant häufiger auftritt als bei den gesunden Feten. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass mit zunehmendem Gestationsalter und damit günstigerer Größenverhältnisse die Darstellbarkeit des fetalen Nierenbeckens einfacher wird. Ein weiterer Grund könnte eine gestörte Ausscheidung des Feten sein, die sich häufig erst später in der Schwangerschaft manifestiert.

Vergleicht man nun noch (ebenfalls mittels χ^2-Test) *unabhängig* vom fetalen Karyotypen das frühe und späte zweite Trimenon hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der Softmarker so ist festzustellen, dass sämtliche Softmarker bis auf die Pyelektasie signifikant häufiger während des frühen zweiten Trimenons entdeckt wurden (s. Tab. 21). Für die Pyelektasie besteht kein statistisch signifikanter Unterschied was das Vorkommen während des zweiten Trimenons betrifft ($p < 0,2$).

Softmarker	Signifikanz (χ^2)
Pyelektasie	0,2 (2,2)
Brachycephalie	**< 0,01** (139,9)
Sandalenlücke	**< 0,05** (5,5)
Plexuszysten	**< 0,01** (11,1)
Hyperechogener Darm	**< 0,01** (82,7)
Ratio M Dig 5/4	**< 0,01** (15,4)
White spot	**< 0,01** (12,1)
Nasenbein	**< 0,01** (21,9)
Verkürzter Femur	**< 0,01** (809,1)

Tab. 21: Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Häufigkeitsverteilung verschiedener Softmarker zwischen frühem und spätem zweiten Trimenon, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

In der folgenden Abbildung wird dieser Sachverhalt noch einmal deutlich. Insgesamt treten Softmarker prozentual häufiger während des frühen zweiten Trimenons, also in den Schwangerschaftswochen 13-19 (grüne Markierung) auf.

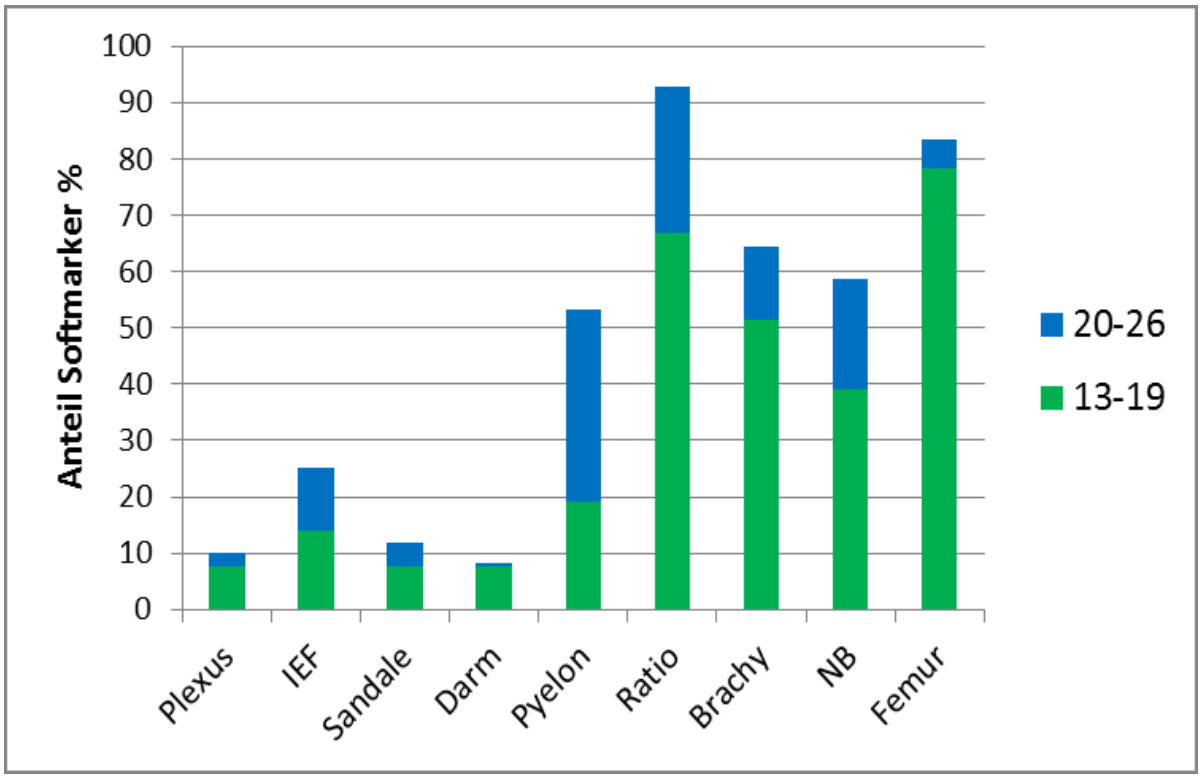

Abb. 20: Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Softmarker für das frühe (13.-19. SSW) und späte 2. Trimenon (20.-26. SSW). Betrachtet wird das gesamte Kollektiv.

Insgesamt gilt bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass im frühen zweiten Trimenon ca. 95% der Feten von einer Trisomie 21 betroffen sind, während im späten zweiten Trimenon nur 21% betroffene Feten vorkommen. Außerdem treten Softmarker generell häufiger bei Trisomie 21-Feten auf. Daher kommt es zu gewissen Verschiebungen in den Ergebnissen.

3.7 Inter-Untersuchervariabilität

Geprüft wurde beispielhaft an den Parametern Femurlänge, Nasenbein, Ratio M Dig 5/4, biparietaler Durchmesser und Kopfindex ob und inwiefern Unterschiede in den Messwerten zweier Untersucher existieren. Die Auswertungen mittels t-Test erfolgten für die Mittelwerte gesunder Feten jeweils für die SSW 19 bis 22, da dies den Zeitraum der Fehlbildungsausschlussdiagnostik darstellt und hier die größten Fallzahlen vorliegen. Die Ergebnisse werden im Folgenden tabellarisch dargestellt.

	Untersucher	N	Mittelwert	Signifikanz
Femurlänge	1	38	30,98	0,43
	2	28	30,54	
Nasenbeinlänge	1	30	5,62	0,12
	2	22	5,94	
Ratio M Dig 5/4	1	37	72,6	**< 0,01**
	2	20	80,7	
BIP	1	36	48,1	0,2
	2	28	47,2	
Kopfindex	1	39	81,76	**< 0,05**
	2	28	78,54	

Tab. 22: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 19. SSW.

Wie Tabelle 22 veranschaulicht, liegen bei den Messungen der 19. SSW statistisch signifikante Unterschiede bei den Werten Ratio M Dig 5/4 und Kopfindex vor. Untersucher 1 misst für den Kopfindex im Durchschnitt Werte von ca. 82%, Untersucher 2 liegt im Schnitt bei ca. 78% ($p < 0,05$). Bei den Werten der Ratio M Dig 5/4 liegt Untersucher 1 im Durchschnitt 8,1% niedriger als Untersucher 2.

	Untersucher	N	Mittelwert	Signifikanz
Femurlänge	1	631	33,85	**< 0,05**
	2	240	33,47	
Nasenbeinlänge	1	569	6,12	**< 0,01**
	2	222	6,48	
Ratio M Dig 5/4	1	617	76,5	**< 0,01**
	2	209	79,6	
BIP	1	630	51,76	**< 0,01**
	2	241	50,57	
Kopfindex	1	631	81,62	**< 0,05**
	2	241	78,67	

Tab. 23: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 20. SSW.

Bei der Vermessung gesunder Feten der 20. SSW verhält es sich anders. Hier ergeben sich signifikante Unterschiede für alle Maße. Man sieht, dass Untersucher 1 das Nasenbein im Mittel 0,36 mm kürzer misst als Untersucher 2 ($p < 0,01$), die Femurlänge 0,38 mm länger, die Ratio M Dig 5/4 im Durchschnitt 3,1% kleiner misst ($p < 0,01$), der BIP 0,91 mm größer und der Kopfindex 3,22% höher liegt als bei Untersucher 2 (s. Tab. 23).

	Untersucher	N	Mittelwert	Signifikanz
Femurlänge	1	566	36,16	**< 0,01**
	2	775	35,62	
Nasenbeinlänge	1	498	6,43	**< 0,01**
	2	727	6,78	
Ratio M Dig 5/4	1	552	75,9	**< 0,01**
	2	654	78,9	
BIP	1	563	54,06	**< 0,01**
	2	775	53,04	
Kopfindex	1	566	81,04	**< 0,01**
	2	775	78,49	

Tab. 24: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 21. SSW.

Die Ergebnisse der 21. SSW stellen sich folgendermaßen dar: Alle Parameter weichen signifikant voneinander ab. Untersucher 1 misst die Femurlänge im Durchschnitt 0,54 mm länger, das Nasenbein 0,35 mm kürzer, die Ratio 3% kleiner, den BIP 1,02 mm größer und den Kopfindex 2,55% größer (s. Tab. 24).

	Untersucher	N	Mittelwert	Signifikanz
Femurlänge	1	132	38,59	**< 0,01**
	2	149	37,76	
Nasenbeinlänge	1	109	6,75	**< 0,01**
	2	128	6,99	
Ratio M Dig 5/4	1	126	76,2	**< 0,01**
	2	108	79,1	
BIP	1	130	56,78	**< 0,01**
	2	149	55,66	
Kopfindex	1	132	81,07	**< 0,01**
	2	149	78,64	

Tab. 25: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 22. SSW.

Auch die Analyse der Mittelwerte von Feten der 22. SSW ergibt, dass zwischen den Untersuchern bei allen Parametern signifikante Unterschiede festzustellen sind. Hier misst Untersucher 1 die Femurlänge 0,83 mm länger, das Nasenbein 0,24 mm kürzer, die Ratio 2,9% kleiner, den BIP 1,12 mm größer und den Kopfindex 2,43% größer (s. Tab. 25).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Unterschiede in den Messungen konstant sind, d. h. Untersucher 1 weist in jeder SSW bei den Mittelwerten der Femurlänge höhere, bei der Nasenbeinlänge niedrigere, bei der Ratio M Dig 5/4 kleinere, beim Biparietalen Durchmesser größere und beim Kopfindex ebenfalls größere Werte als Untersucher 2 auf.

3.8 Wachstumskurven untersucherspezifischer Perzentilen

Beispielhaft für die Parameter Nasenbein und Femurlänge werden im Folgenden die untersucherspezifischen Wachstumskurven vergleichend dargestellt.
Die Länge des fetalen Nasenbeins ist, ähnlich wie die Länge anderer fetaler Knochen (z.B. Femur), von der Schwangerschaftswoche abhängig (Bunduki *et al.* 2003). Dabei zeigt die Wachstumskurve einen linearen Verlauf (s. folgende Abbildungen).
Die Perzentilen wurden jeweils für beide Untersucher mit Hilfe von SPSS generiert. Die aus den Perzentilen abgeleitete Gerade (Trendlinie der linearen Regression) wurde von Microsoft

Excel erzeugt. Dafür verwendet die Funktion die Methode der kleinsten Quadrate, um die für die jeweiligen Daten beste Anpassung zu ermitteln.

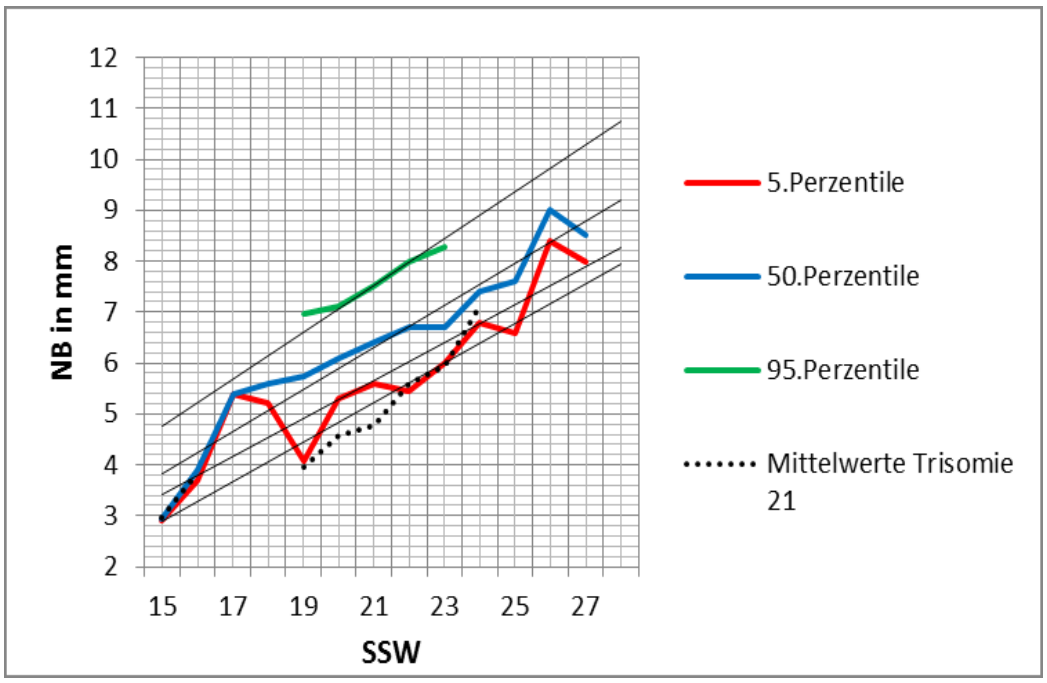

Abb. 21: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Nasenbeins anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 1.

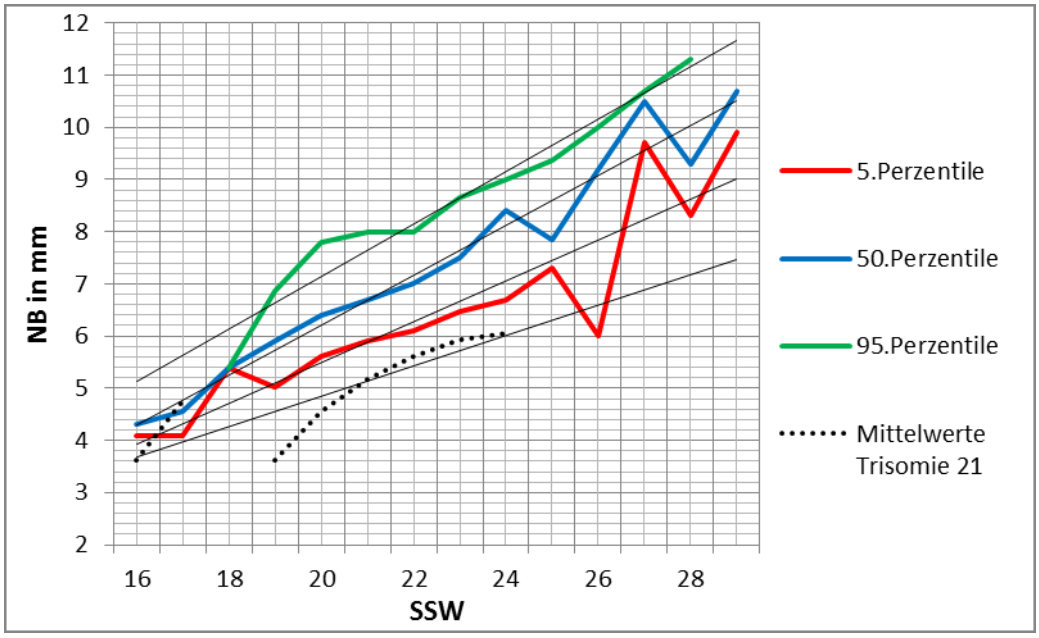

Abb. 22: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Nasenbeins anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 2.

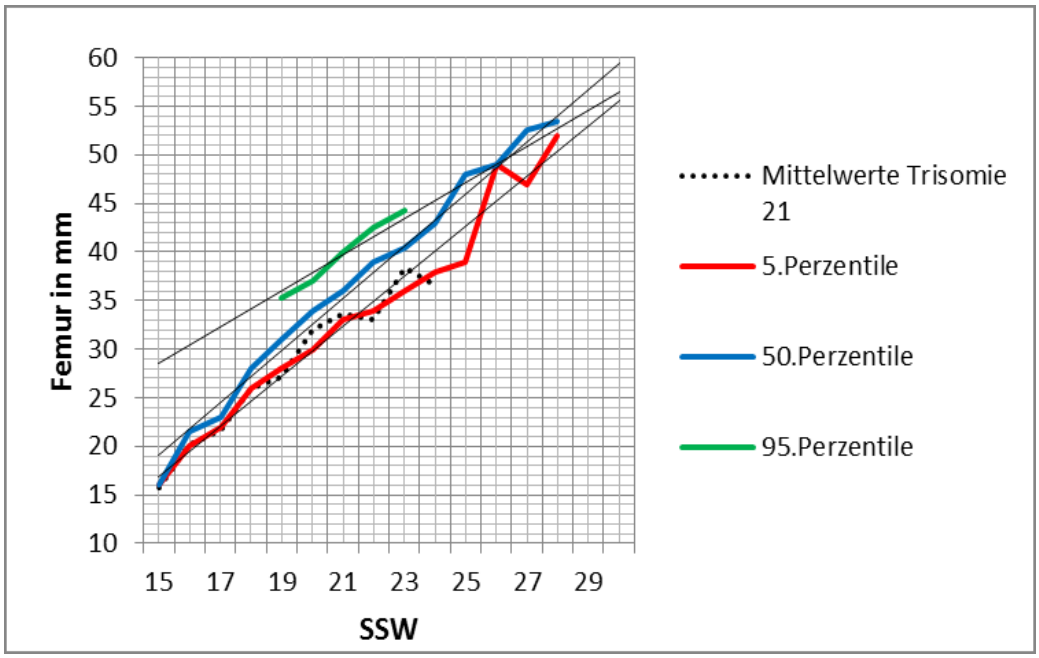

Abb. 23: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Femurs anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 1.

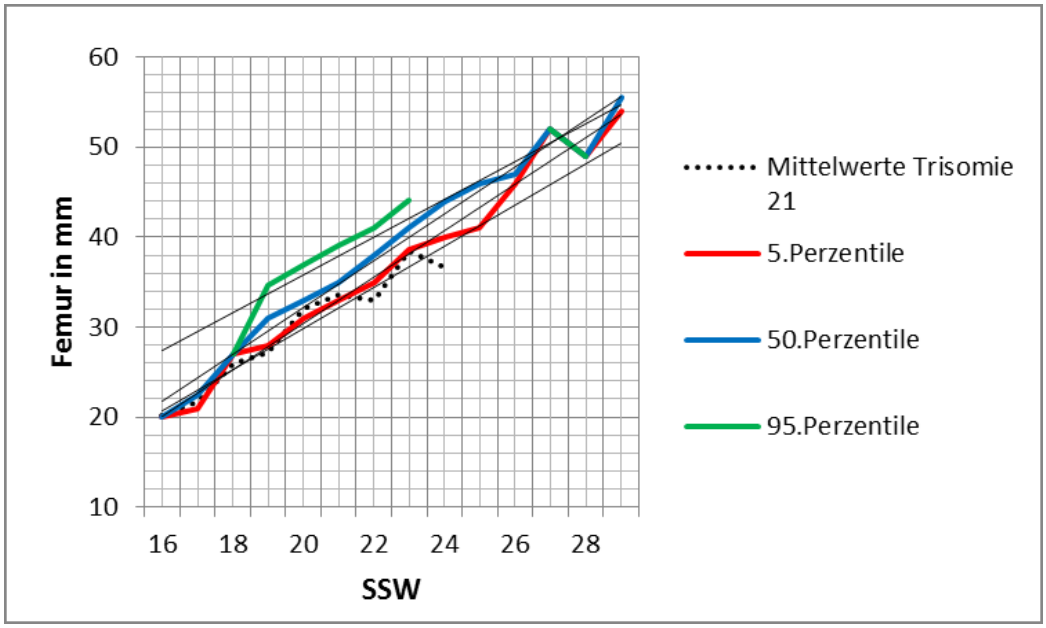

Abb. 24: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Femurs anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 2.

3.9 Binäre logistische Regressionsanalyse

Modellformulierung

Abb. 25: Zugrundeliegendes Modell der Regressionsanalyse.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden zunächst ein t-Test zum Vergleich einzelner Mittelwerte sowie ein Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung von Verteilungshäufigkeiten einzelner Softmarker durchgeführt, um festzustellen, ob überhaupt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Dies wurde in den meisten Fällen nachgewiesen.
Die Regressionsanalyse hat gegenüber den anderen beiden Verfahren nun den Vorteil, dass sie eine Prognose über die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 stellen kann. Dabei beantwortet sie die Frage, inwiefern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Trisomie 21 durch die Präsenz von Softmarkern und bestimmten biometrischen Maßen beeinflusst wird.
Im Folgenden werden die Ergebnisse zweier verschiedener Modelle präsentiert, die jeweils unterschiedliche Prädiktoren (unabhängige Variablen) enthalten. Als Prädiktoren kamen prinzipiell alle zuvor als signifikant getesteten Softmarker/ biometrische Maße, die aus inhaltlichen Überlegungen sinnvoll erscheinen, in Frage. Aufgrund der Datenstruktur (Stichprobenanzahl) konnten nicht alle Prädiktoren in einem Modell berechnet werden, daher erfolgt die Auswertung mit Hilfe zweier verschiedener Modelle.

Für das erste Modell wurden folgende Prädiktoren verwendet: Plexuszysten, White spot, Hyperechogener Darm, Sandalenlücke, Nasenbeinlänge, NB < 5. Perzentile und maternales Alter (*cut off* ≥ 35 Jahre).
Für das zweite Modell wurden dieselben Prädiktoren wie im ersten Modell verwendet, nur dass anstelle der Nasenbeinlänge die Femurlänge und der Softmarker BIP/FL > 1,5 SD als Prädiktor aufgenommen wurde.

Da die logistische Regression eine gewisse Stichprobengröße voraussetzt, konnte der Softmarker Ratio M Dig 5/4 zunächst nicht in die Analyse einbezogen werden. Die Pyelektasie hat sich in den bisherigen Berechnungen nicht als signifikanter Marker erwiesen und kommt daher auch nicht für weitere Analysen in Frage.

3.9.1 Ergebnisse des ersten Modells:

Der „Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten“ ist signifikant ($p < 0,01$) und sagt aus, dass man unter Verwendung der Prädiktoren eine bessere Vorhersage der abhängigen Variable (Trisomie 21) machen kann als ohne. Nagelkerkes R-Quadrat von 0,851 deutet eine starke Beziehung zwischen den Prädiktoren und einer richtigen Vorhersage an. Der Hosmer-Lemeshow-Test ist nicht signifikant ($p > 0,05$) und zeigt daher eine gute Modellanpassung.
Der Prozentsatz der richtigen Vorhersagen, die anhand dieses Modells gemacht werden, liegt insgesamt bei 93,4% (97,3% der gesunden Feten und 87,2% der Trisomie 21-Feten). Der Wald-Test demonstriert, dass nur die Nasenbeinlänge ($p < 0,01$) bzw. der Marker NB < 5. Perzentile ($p < 0,01$), der Softmarker White spot ($p < 0,01$) und das maternale Alter ($p < 0,05$) einen wesentlichen Einfluss auf die abhängige Variable (Trisomie 21) haben. Die Softmarker Plexuszysten, hyperechogener Darm, Brachycephalie und Sandalenlücke leisten keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage einer Trisomie 21.
Die Werte der Odds Ratio (Exp(B)) der signifikanten Marker sehen folgendermaßen aus: White spot: 36,26; Nasenbeinlänge: 13,00; NB < 5. Perzentile 13,00; maternales Alter (*cut off* > 35J) 28,9. (Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) ist ein Maß dafür, um wie viel größer die Wahrscheinlichkeit ist zu erkranken (im Sinne einer Chance) in der Gruppe mit Risikofaktor (in diesem Fall positiver Softmarkerbefund), verglichen mit der Gruppe ohne Risikofaktor. Das Chancenverhältnis nimmt Werte zwischen 0 und ∞ an).
Zusammenfassend bedeuteten die o.g. Odds-Werte, dass bei Vorhandensein eines White spots die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 gegenüber der Abwesenheit eines White spots 36-mal höher ist. Bei Zunahme der Länge des Nasenbeins um eine Einheit (Millimeter) sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 um den Faktor 13. Bei einer Nasenbeinlänge unter der 5. Perzentile steigt die Wahrscheinlichkeit um das 13fache. Bei einem Alter > 35 Jahre steigt die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 gegenüber einer Schwangeren < 35 Jahren um das 28,9fache.

3.9.2 Ergebnisse des zweiten Modells:

Der „Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten“ ist signifikant ($p < 0,01$), d. h. das getestete Modell (mit allen Variablen gerechnet) ist besser als das „Null-Modell“ (nur mit der Konstanten gerechnet). Nagelkerkes R-Quadrat von 0,802 deutet auf eine starke Beziehung zwischen den Prädiktoren und einer richtigen Vorhersage hin. Der Hosmer-Lemeshow-Test ist nicht signifikant ($p > 0,05$) und impliziert daher eine gute Modellanpassung. Der

Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle liegt für dieses Modell insgesamt bei 91,8% (94,6% der gesunden Feten und 89,2% der Trisomie 21-Feten). Der Wald-Test legt dar, dass die Femurlänge ($p < 0,01$), bzw. der Softmarker BIP/FL > 1,5 SD ($p < 0,01$), der Softmarker White spot ($p < 0,01$) und das maternale Alter ($p < 0,01$) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable haben. Die Softmarker Plexuszysten, hyperechogener Darm, Brachycephalie und Sandalenlücke leisten keinen signifikanten Beitrag zu der Vorhersage der Trisomie 21.

Die Auswertung der Odds Ratio ergibt für die Femurlänge, das bei Zunahme der Femurlänge um eine Einheit (Millimeter) die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 um 30% abnimmt. Bei Nachweis des Softmarkers eines verkürzten Femurs (BIP/FL > 1,5 SD) ist die Chance einer Trisomie 21 sogar um das 354fache erhöht. Das Risiko einer Trisomie 21 ist bei Vorliegen eines White spots gegenüber der Abwesenheit eines White spots 34-mal höher. Bei einem Alter > 35 Jahre steigt die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 gegenüber einer Schwangeren < 35 Jahren um das 9,5fache.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse, dass das zweite Modell, welches die Femurlänge und den Softmarker BIP/FL > 1,5 SD als Prädiktor enthält, ein etwas besseres Ergebnis erzielt. Mit Hilfe der Kombination aus den Markern White spot, verkürzter Femur und unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters konnten in diesem Kollektiv 89,2% der Feten mit Trisomie 21 richtig vorhergesagt werden.

Das erste Modell, welches den Prädiktor Nasenbeinlänge enthält, erreichte mit 87,2% ebenfalls einen guten Prozentsatz der richtigen Vorhersagen.

3.9.3 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Ratio M Dig 5/4)

Da die Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse unzuverlässig werden, wenn zu geringe Stichprobenumfänge verwendet werden, konnte die Ratio nicht in die oben beschriebenen Modelle aufgenommen werden. Da es sich jedoch unter Einbeziehung dieses Softmarkers in das Modell nur um grenzwertig niedrige Fallzahlen für eine Regressionsanalyse handelte, sollen die Ergebnisse im Folgenden dennoch kurz dargestellt werden.

Als Prädiktoren wurden die Marker Plexuszysten, White spot, Hyperechogener Darm, Sandalenlücke, Femurlänge, maternales Alter und die Ratio M Dig 5/4 eingegeben.

Tests auf Güte des Modells (Omnibus-Test, Hosmer-Lemeshow-Test und Nagelkerkes R-Quadrat) zeigen gute Ergebnisse und rechtfertigen eine weitere Auswertung der Resultate. Der Prozentsatz der richtigen Vorhersagen liegt vergleichbar hoch bei insgesamt 91,1% (94,1% Gesunde und 84,2% Trisomie 21). Die Wald-Statistik weist einen signifikanten Einfluss ($p < 0,01$) auf die abhängige Variable nach, damit hat die Ratio einen statistisch gesicherten Einfluss auf die Vorhersage einer Trisomie 21. Anhand der Odds Ratio kann

festgestellt werden, dass bei Vorliegen dieses Softmarkers das Risiko für eine Trisomie 21 gegenüber einem Feten ohne diesen Softmarker um das 10,5fache steigt.

Auf Basis dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass bei ausreichend hoher Datenmenge und dann legitimer Aufnahme in das Modell der logistischen Regressionsanalyse die Ratio M Dig 5/4 als Softmarker einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeitsvorhersage der Trisomie 21 hätte.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die sonographischen Softmarker, ihre Bedeutung und die Effizienz im Hinblick auf das Aneuploidiescreening untersucht. Ziel des Aneuploidiescreenings ist es die Zahl der Amniozentesen zu verringern und gleichzeitig die Detektionsrate von Chromosomenstörungen zu verbessern.

Sonographische Softmarker stellen Strukturauffälligkeiten in der Anatomie des Feten dar, die im Gegensatz zu den *Hardmarkern* keine Funktionseinschränkungen des Organsystems mit sich bringen und *per se* keinen krankheitswert besitzen. Sie treten häufig vorrübergehend auf und verschwinden während des dritten Trimenons oder kurz nach der Geburt. Zudem kommen Softmarker in bis zu 15% der normalen Schwangerschaften vor (Benacerraf, 2000). Als allgemein anerkannte Softmarker gelten die verdickte Nackenfalte, ein verkürzter Femur/Humerus, Pyelektasie, White spot, hyperechogener Darm, hypoplastisches Nasenbein, Plexuszysten und die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (Bethune, 2007; Benacerraf, 1990, De Vigan *et al*. 2001, Estroff, 2004). Weniger spezifische Softmarker sind die Sandalenlücke, Brachycephalie, singuläre Umbilikalarterie, Ventrikulomegalie, erweiterte Cisterna Magna, ein flaches Gesichtsprofil, kürzere Ohrmuscheln, ein erweiterter Winkel der iliakalen Knochen u.a. (Van den Hof, 2005; Batukan, 2001). Da diese Marker häufig auch bei gesunden Kindern auftreten und daher unspezifisch sind, wurden sie bisher nicht für das Screening benutzt. Umgekehrt können sie in Kombination mit Hardmarkern, anderen Markern oder erhöhtem mütterlichen Alter wegweisend sein und durchaus eine Indikation zur Chromosomenanalyse darstellen (Holzgreve *et al.* 2003; S. 376)

Es ist bekannt, dass Softmarker, insbesondere wenn sie zahlreich auftreten, mit Chromosomenstörungen, vor allen Dingen der Trisomie 21, assoziiert sein können. Sie sind dementsprechend häufiger bei diesen Feten im pränatalen Ultraschall nachweisbar. Im Rahmen der sonographischen Fehlbildungsausschlussdiagnostik wird der Fetus gezielt auf vorhandene Softmarker hin untersucht. Problematisch erweist sich nun der Umgang mit der Diagnose eines auffälligen Softmarkers. Die Identifikation von Softmarkern führt häufig zu erheblicher Verunsicherung von Eltern und Ärzten gleichermaßen (Benacerraf, 2000; Filly, 2000; Getz und Kirkengen, 2003; Doubilet *et al*. 2004) und kann zu einem beträchtlichen Anstieg von Amniozentesen führen, ohne großen Nutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der Detektion von Trisomie 21-Fällen (Boyd *et al.* 1998). Entscheidend bei der Diagnose eines Softmarkers ist, ob er isoliert oder in Kombination mit anderen Auffälligkeiten auftritt (z.B. mit weiteren Softmarkern, Hardmarkern oder zusätzlichen Risikokonstellationen der werdenden Mutter (auffälliges Serumscreening, erhöhtes Alter etc.). In der vorliegenden Studie wurden nicht die isoliert auftretenden Softmarker beurteilt, sondern solche, die in Kombination mit anderen Softmarkern oder mit anderen Risikofaktoren einhergehen.

Trotz der Kenntnis verschiedener Softmarker seit nunmehr 2 Jahrzehnten, existieren bislang keine einheitlichen Empfehlungen, was im Falle eines Nachweises zu tun ist, ob z.B. eine invasive Diagnostik auf dieser Grundlage angestrebt werden sollte. In der Fachgesellschaft herrscht eine deutliche Kontroverse über den Nutzen der Softmarker für das Down Syndrom-Screening. Rebecca Smith-Bindman *et al*. haben in einer großen prospektiven Studie herausgefunden, dass ohne das gleichzeitige Vorliegen struktureller Anomalien die Softmarker Plexuszysten, Pyelektasie, hyperechogener Darm, verkürzter Femur, Ratio M Dig 5/4 *nicht* mit dem Down Syndrom assoziiert seien. Die Studie hat gezeigt, dass, auch wenn gleichzeitig Softmarker nachgewiesen wurden, v.a. die strukturellen Anomalien (Herzfehler, Duodenalatresie etc.) das erhöhte Risiko einer Trisomie 21 verursachten. Smith-Bindman und Mitarbeiter vermuteten, dass bisherige Studien die Softmarker häufig ohne Berücksichtigung gleichzeitig vorliegender struktureller Anomalien beurteilten und so den Softmarkern fälschlicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 zugeschrieben wurde. Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Ergebnis, dass Schwangeren auf Basis eines positiven Softmarkerbefundes bei sonst unauffälligem Ultraschall keine invasive Diagnostik empfohlen werden sollte (Smith-Bindman *et al*. 2007).

Die Untersuchung der vorliegenden Arbeit basiert ihre Auswertungen auf Daten von Feten mit positivem Softmarkerbefund, bei denen ein gewisser Prozentsatz auch gleichzeitig strukturelle Anomalien (v.a. Vitien) aufwies. So können Auswirkungen auf die Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden und die Interpretation der Ergebnisse sollte immer unter Berücksichtigung dieses Umstandes erfolgen.

Im Gegensatz zum Standpunkt der Arbeitsgruppe um Smith-Bindman berichteten viele andere Autoren von Softmarkern, die eine hohe Signifikanz aufweisen und zu sehr guten Entdeckungsraten einer Trisomie 21 führen (Verdin und Economides, 1998; Vintzileos *et al*. 1999; Bromley *et al*. 2002; Hobbins *et al*. 2003; Nyberg und Souter, 2003; Yeo und Vintzileos, 2003; Bahado-Singh *et al*. 2005). Daher wird von einigen Autoren bei Entdeckung sonographischer Softmarker die Durchführung weiterführender diagnostischer Maßnahmen (z.B. Amniozentese) empfohlen (Bettelheim *et al*. 1999; Kupferminc *et al.* 1994).

Bei der Mitteilung von positiven Softmarkerbefunden an die Patientin ist Vorsicht geboten, da zwangsläufig Verunsicherung ausgelöst wird. Mit dem Ziel das „Management der Softmarker‘‘ zu standardisieren und zu verbessern, hat M. Bethune versucht einfache Richtlinien für jeden Softmarker zu erarbeiten (Bethune, 2007). Diese Richtlinien beziehen sich allerdings ausschließlich auf isoliert vorliegende Softmarker und sind daher nur unter gewissen Voraussetzungen gültig.

Um einen Beitrag zur aktuellen Diskussion zu leisten und um sich einen Überblick über die Situation des eigenen Patientenkollektivs zu verschaffen, wurde die vorliegende Arbeit erstellt. Es wurden Daten von 123 Trisomie 21-Feten und 3196 gesunden Feten retrospektiv

ausgewertet und u.a. mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse versucht festzustellen, welche Softmarker den größten Beitrag zur Entdeckung der Trisomie 21 leisten.

Viele der publizierten Studien basieren auf Daten von Risikokollektiven (*high risk*-Patientinnen). Auch dem Kollektiv der vorliegenden Untersuchung liegt eine gewisse Risikokonstellation zugrunde, wie es für ein pränatalmedizinisches Zentrum typisch ist. Zum einen waren viele Schwangere zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 35 Jahre (ca. 15% altersbedingte Risikoschwangerschaften), zum anderen wurden einige der Schwangeren (ca. 30%) aufgrund eines speziellen Verdachts, z.B. einer sonographischen Auffälligkeit zur Diagnostik überwiesen. Viele Patientinnen wiesen jedoch keinerlei Risikokonstellation auf, wurden z.B. ohne jegliche Verdachtsdiagnose überwiesen. Daher liegt letztendlich ein heterogenes Kollektiv vor. Die Ergebnisse dieser Arbeit gelten daher nur eingeschränkt für *low risk*-Patientinnen. Da bislang nur wenige Veröffentlichungen von Studien mit „Niedrigrisikokollektiven" existieren, besteht hier auch in Zukunft noch ein erheblicher Bedarf.

Inwieweit die einzelnen hier untersuchten Softmarker als diagnostisches Instrument zur Detektion der Trisomie 21 genutzt werden können, soll im Folgenden diskutiert werden. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf diejenigen Marker gelegt, die sich in der Regressionsanalyse als wertvoll erwiesen haben. Die Bedeutung aller übrigen Marker soll nur kurz abgehandelt werden.

4.1 White spot

Das Auftreten von White spots in den Ventrikeln des fetalen Herzens wurde erstmals Mitte der Achtziger Jahre beschrieben (Schechter *et al*. 1987, 1988; Levy und Mintz, 1988).

Anfänglich ging man davon aus, diese Erscheinungen seien vollkommen benigne (Levy und Mintz, 1988). Seitdem wurde dieser Befund zunehmend kontrovers diskutiert, da die Daten verschiedener Studien auf eine Assoziation mit Chromosomenanomalien hindeuteten.

White spots wurden in der vorliegenden Studie bei insgesamt 99 Feten (3%) entdeckt. 23% (29/123) der White spots fand man bei Trisomie 21-Feten, 2,3% bei gesunden Feten. Damit stellt der White spot im untersuchten Kollektiv einen der häufigsten Softmarker unter den Trisomie 21-Feten dar, was auch statistisch abgesichert werden konnte ($p < 0,01$). Ähnliche Angaben über Häufigkeiten des White spots, nämlich 30% (16/53) der Trisomie 21-Feten und 4,6% der gesunden Feten, wies auch eine Studie von Winter *et al.* auf. In Studien von Bromley *et al*. hatten 18% der Feten mit Trisomie 21 einen White spot und 4,7% der Gesunden, bei Manning *et al*. wiesen Trisomie 21-Feten in 13% und Gesunde in 2% der Fälle einen White spot auf.

In der vorliegenden Studie wurde keine Unterteilung in das isolierte Auftreten und das Auftreten in Kombination mit anderen Risikofaktoren (biochemisches Risiko, erhöhtes

maternales Alter, andere Softmarker, Hardmarker) vorgenommen. Daher können auch keine Aussagen über den isolierten White spot getroffen werden. Über den Nachweis eines isolierten Auftretens eines White spots bei einer Schwangeren unter 35 Jahren (*low risk-Patientin*) haben sowohl Anderson *et al*. als auch Achiron *et al.* berichtet. Sie fanden keine Assoziation zwischen dem isolierten White spot bei Müttern < 35 Jahren und Chromosomenstörungen.

Obwohl einige Autoren eine vermehrte Häufigkeit der intrakardialen echogenen Foci (IEF) bei Feten mit Trisomie 21 beobachteten (Bromley *et al.* 1995; Bromley *et al*. 1998; Sepulveda *et al*. 1995; Simpson *et al.* 1996; Vibhaker *et al*. 1999), berichten andere Autoren von gegenteiligen Ergebnissen (How et al. 1994; Petrikovsky et al. 1995; Merati et al. 1996). Diese diskordanten Beobachtungen sind vermutlich unterschiedlichen Studiendesigns und Populationen zuzuschreiben. Ebenso können sie auf unterschiedlicher Geräteausstattung, unterschiedlichen Messtechniken oder verschiedenen subjektiven Kriterien bei der Beurteilung eines White spots beruhen (Wax *et al*. 2000).

Winter *et al*. haben in einer großen prospektiven Studie, die die Daten von insgesamt 3303 Feten auswertete, eine statistisch signifikante Assoziation des White spots mit der Trisomie 21 nachweisen können. Dies gilt sowohl für das nicht isolierte als auch für das isolierte Auftreten dieses Softmarkers. Auch Arbeitsgruppen um Manning (1998) und Bromley (1995) haben vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer starken Assoziation des White spots und der Trisomie 21 aufgezeigt. Unsere Ergebnisse können die Aussage der Studie von Winter *et al.* unterstützen. Zu berücksichtigen ist, dass beide Studien nicht auf Basis von Daten einer *low risk*-Population durchgeführt wurden.

Die eher unbefriedigenden Werte für die Sensitivität (~24%) und Spezifität (~98%) aus unserer Studie decken sich in etwa mit den Ergebnissen aus der Studie von Winter *et al*. (Sensitivität (~30%), Spezifität (~95%). Sotiriadis *et al*. zeigten in einer Meta-Analyse, die anhand 11 verschiedener Studien die Performance des IEF auswertete, ebenfalls Entdeckungsraten von 26% und Spezifitäten von 96%. Obwohl der White spot niedrige Werte bei der Sensitivität aufweist, wird in vielen Studien auf ein erhöhtes relatives Risiko (*RR*) für eine Trisomie 21 hingewiesen (Sotiriadis *et al*. 2003: *RR*= 5,4; Nyberg, 1998: *RR*= 5,1; Bromley *et al*. 1995: *RR*= 4; Winter *et al.* 2000*: RR*= 4,8; Vibhakar *et al*. 1999: *RR*= 3,3). Die Tatsache, dass bei Nachweis eines White spots in Kombination mit den Markern verkürzter Femur und hypoplastisches Nasenbein das Risiko des Feten von einer Trisomie 21 betroffen zu sein steigt, wurde auch in der vorliegenden Studie mit Hilfe der logistischen Regression bewiesen. Hier ergab sich sogar eine Zunahme des Risikos um das 36fache.

Auf Basis eigener Ergebnisse sollte auf diesen Marker im regulären Screeningprogramm, das nach Mutterschaftsrichtlinien bei jeder Schwangeren durchgeführt wird, besonders geachtet werden. Mit der Kombination der Softmarker White spot, Nasenbein und Femurlänge könnte eine verbesserte Detektion der Trisomie 21 erreicht werden.

Nach Befragung und gemeinsamer Erörterung mit den Untersuchern sollte jedoch, vorallem beim isoliert vorkommenden White spot, mit einer Befundmitteilung zurückhaltend umgegangen werden.

4.2 Hypoplastisches Nasenbein

Von dem mittlerweile gut bekannten Charakteristikum einer kurzen Nase bei Patienten mit Down Syndrom wurde erstmals 1866 von Langdon Down berichtet. Heute stellt das hypoplastische Nasenbein einen der neuesten und vielversprechendsten Softmarker für die Detektion der Trisomie 21 dar (Cicero *et al*. 2001, 2003; Sonek und Nicolaides, 2002; Bromley *et al*. 2002a; Vintzileos *et al*. 2003; Cusick *et al*. 2004; Odibo *et al*. 2004, 2006; Benoit und Chaoui, 2005).

Es existieren verschiedene Kriterien zur Beurteilung des fetalen Nasenbeins. Die Detektionsrate eines fetalen Down Syndroms variiert daher je nach Kriterium. So ist die Detektionsrate bei Anwendung des Kriteriums „Abwesenheit des Nasenbeins" geringer (30-40%), dafür aber auch die Falsch-Positiv-Rate extrem niedrig (Bromley *et al*. 2002a; Vintzileos *et al*. 2003; Odibo *et al*. 2004, 2006). Verwendet man das Kriterium „hypoplastisches Nasenbein" (auch hier existieren unterschiedliche Kriterien für die Messungen), so ergeben sich Detektionsraten von bis zu 70% bei Falsch-Positiv-Raten bis 5% (Bromley *et al*. 2002; Cicero *et al*. 2003; Cusick *et al*. 2004; Odibo *et al*. 2006).

Bei Anwendung des Kriteriums „Nasenbeinlänge < 5. Perzentile" lag die Detektionsrate im untersuchten Kollektiv bei 50% mit einer Falsch-Positiv-Rate von 6,5%. Maßstab waren eigens erstellte Perzentilen, die den Messdaten der 3196 gesunden Feten entstammen.

Die Vermessung des fetalen Nasenbeins erfolgte in dieser Studie nach den unter Kap. 1.2.4 dargestellten Kriterien in Anlehnung an die Vorgaben von B. Benacerraf (2010).

Vergleicht man publizierte Werte von Perzentilen verschiedener Autoren, so fällt auf, dass diese nicht einheitlich sind (Guis *et al.* 1995*;* Bunduki *et al.* 2003; Sonek *et al.* 2003). Daraus lässt sich schließen, dass die Mittelwerte für die Länge des fetalen Nasenbeins in den verschiedenen Zentren divergieren. Diese Tatsache legt nahe, dass bei der Benutzung eines perzentilenabhängigen *Cut-off*-Werts bei der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik zentrumsspezifische Perzentilen notwendig sind. In der vorliegenden Studie wurde u.a. am Beispiel der Nasenbeinlänge ein Vergleich zwischen den Messdaten zweier Untersucher angestellt. Beide Untersucher sind spezialisierte Gynäkologen am gleichen pränatalmedizinischen Zentrum. Es stellte sich heraus, dass bei den Mittelwerten der Länge des Nasenbeins gesunder Feten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchern nachweisbar war. Dieses Ergebnis zeigt, dass nicht nur zentrumsspezifische sondern sogar untersucherspezifische *Cut off*-Werte verwendet werden sollten.

Zusätzlich zur Beurteilung des *cut-off*-Werts der 5. Perzentile wurde die Detektionsrate beim *cut off* < 2,5 mm Nasenbeinlänge geprüft. Hier sind die Ergebnisse nicht besonders

aussagekräftig, da insgesamt nur acht Feten ein Nasenbein < 2,5 mm aufwiesen. Alle Acht waren von einer Trisomie 21 betroffen. Die Sensitivität lag bei 16,3% (8/49), die Falsch-Positiv-Rate bei 0%, da kein gesunder Fet eine Nasenbeinlänge unter 2,5 mm aufzeigte. Cicero *et al.* (2003) erreichten mit dem *cut-off*-Wert < 2,5 mm eine Sensitivität von 61,8% (21/34) bei einer Falsch-Positiv-Rate von 1,2%.

Auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird die Verwendung der 5. Perzentile als *cut off* zur Beurteilung des fetalen Nasenbeins empfohlen. So fanden auch alle weiteren Auswertungen in dieser Studie auf Grundlage dieses Kriteriums statt.

Bei den vergleichsweise angeführten Studien wurden in den verschiedenen Zentren Schwangere mit einer Vielfalt ethnischer Zugehörigkeiten untersucht, somit sind auch Unterschiede in den Nasenbeinlängen, je nach ethnischer Zugehörigkeit, möglich. Cicero *et al.* veröffentlichten 2003 eine umfassende Studie, in der die Beziehung zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Länge des fetalen Nasenbein veranschaulicht wurde. Die Inzidenz des fehlenden Nasenbeins ist bei Patientinnen afrokaribischer Herkunft signifikant höher als bei Kaukasierinnen (8,8% bzw. 0,5%) Allerdings wird nur die ethnische Herkunft der Mutter berücksichtigt, nicht aber die des Vaters. Es stellt sich die Frage, ob und wie sich die Inzidenz bei Feten aus „gemischten“ Beziehungen, beispielsweise aus afrokaribisch und kaukasisch, ändert. In dem vorliegenden Untersuchungskollektiv wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht berücksichtigt.

Abschließend soll nun die Effektivität des Softmarkers „hypoplastisches Nasenbein“ (< 5. Perzentile) hinsichtlich der Vorhersage einer Trisomie 21 diskutiert werden. Die logistische Regressionsanalyse hat gezeigt, dass die fetale Nasenbeinlänge einen signifikanten Beitrag zur Entdeckung der Trisomie 21 leistet. Daher wäre eine Aufnahme dieses Softmarkers in das Programm des regulären zweiten Screenings durchaus erstrebenswert, um so eine mögliche Verbesserung der Entdeckungsrate der Trisomie 21 zu erreichen.

Nun gibt es verschiedene Gründe, die im Folgenden diskutiert werden sollen, warum die Umsetzung eines solchen Vorhabens in die Praxis eine Herausforderung darstellen würde.

Zur korrekten Beurteilung und Messung des fetalen Nasenbeins ist ein hohes Maß an Übung erforderlich. Aus einer Studie von Cicero *et al.* 2003 über die Lernkurve der sonographischen Untersuchung des fetalen Nasenbeins in den Schwangerschaftswochen 11 bis 14, an der 15 Untersucher mit 140 Untersuchungen beteiligt waren, resultiert, dass der sonographisch qualifizierte Untersucher nach durchschnittlich 80 Untersuchungen reproduzierbar gute Ergebnisse der Messung des Nasenbeins liefert. Berücksichtigt man nun die durchschnittliche Prävalenz (etwa 1:500 bis 1:800) der Trisomie 21 in einem unselektierten Patientenkollektiv, wie es für eine periphere gynäkologische Praxis typisch wäre, so wird schnell ersichtlich, dass aufgrund der Seltenheit der Fälle, die pro Untersucher auftreten, die notwendige Untersuchungsqualität nicht zu erreichen ist. Ein Rechenbeispiel zur Veranschaulichung dieser Situation findet sich in Kapitel 4.9.

In Anbetracht der oben erwähnten Studie, der genannten Kriterien und der forensischen Tragweite der Beurteilung des fetalen Nasenbeins, sollte die Nasenbeindiagnostik nur von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden.
So ist zusammenfassend festzuhalten, dass dieser wertvolle Softmarker Bestandteil einer jeden weiterführenden Ultraschalldiagnostik sein sollte.

4.3 Verkürzter Femur

Der verkürzte Femur stellt einen der ältesten Softmarker dar. Bereits Ende der Achtziger Jahre erkannte man, dass verkürzte Röhrenknochen mit der Trisomie 21 assoziiert zu sein scheinen (Benacerraf *et al*. 1987b, 1989; Lockwood *et al*. 1987; FitzSimmons *et al*. 1989). Es wurde diesem Marker eine große Aufmerksamkeit zuteil, da der Femur als Röhrenknochen üblicherweise auch während der Standard-Ultraschalluntersuchungen gemessen wird. Da hierfür im Gegensatz zu einigen anderen Softmarkern keine besondere Expertise erforderlich ist, schien dieser Marker ein idealer Bestandteil des Aneuploidiescreenings zu sein. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieses Markers zwischen verschiedenen Institutionen erwies sich bis heute jedoch nicht als zufriedenstellend (Vergani *et al*. 2000).
Die Länge des Femurs wird in den verschiedenen Studien auf verschiedene Arten evaluiert. Lockwood *et al*. (1987) benutzten das Verhältnis vom biparietalen Durchmesser zur Femurlänge und definierten einen Wert von größer als 1,5 über der Standarddeviation als einen relativ zu kurzen Femur. Deren Studie ergab eine Detektionsrate von 50% und eine Falsch-Positiv-Rate von 6% (Lockwood *et al.* 1987). Benacerraf *et al*. hingegen benutzten das Verhältnis der erwarteten Femurlänge (orientiert an dem gemessenen biparietalen Durchmesser) zur gemessenen Femurlänge; ein *cut-off*-Wert von ≤ 0.91 ergab eine Detektionsrate von 68% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 2%. Andere Studien konnten die Resultate von Benacerraf und Lockwood jedoch nicht reproduzieren (Hadlock *et al*. 1992; La Follette *et al*. 1989). Eine weitere Definition eines verkürzten Femurs ist eine gemessene Länge unter der 2,5. Perzentile (Van den Hof, 2005).
In der vorliegenden Studie wurde die Femurlänge in Anlehnung an Lockwood *et al.* ausgewertet (BIP/FL > 1,5 SD). Die Ergebnisse zeigten eine Entdeckungsrate von 69% bei einer geringen Falsch-Positiv-Rate von 3,6%. Damit stellte sich dieser Softmarker in der Studienpopulation als einer der leistungsfähigsten zur Detektion der Trisomie 21 heraus. Die Regressionsanalyse ergab desweiteren, dass sowohl die Femurlänge (als eigenständiger biometrischer Parameter) als auch der Softmarker BIP/FL > 1,5 SD potente Marker für die Detektion der Trisomie 21 sind.
Wie bereits erwähnt, wurden in vielen Studien keine überzeugenden Ergebnisse erzielt (LaFollette *et al.* 1989; Lynch *et al*. 1989; Marquette *et al*. 1990; Shah *et al*. 1990; Perrella *et al*. 1988; Winston und Horger 1988). So ist zwar unbestritten, dass der verkürzte Femur mit der Trisomie 21 assoziiert ist, er wird jedoch aufgrund seiner Unbeständigkeit und fehlenden

Verlässlichkeit nur als schwacher Softmarker angesehen (Snijders *et al.* 2000). In der vorliegenden Studie zeigt der verkürzte Femur als Marker eine zufriedenstellende Entdeckungsrate bei niedriger Falsch-Positiv-Rate und auch in der Regressionsanalyse konnte er signifikante Ergebnisse erbringen. Daher wird auf Grundlage dieser Ergebnisse, unter Berücksichtigung konstitutioneller Merkmale der prospektiven Eltern, empfohlen den Softmarker „verkürzter Femur" bei der Frage nach der Trisomie 21 zu berücksichtigen, da die Messung nach Vorgaben der Mutterschaftsrichtlinien ohnehin durchzuführen ist.
Wichtig bei der Beurteilung der fetalen Femurlänge ist die Berücksichtigung der ethnischen Herkunft der Schwangeren. Es herrscht zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen eine erhebliche Variabilität unter den Längen der Röhrenknochen. So ist die mittlere Femurlänge bei Feten asiatischer Mütter kürzer und die von afroamerikanischen Müttern länger als die von kaukasischen Müttern (Shipp *et al.* 2001). Daher wird empfohlen zentrums- und populationsspezifische Referenzbereiche zu verwenden.
In der vorliegenden Studie wurde die ethnische Herkunft der Schwangeren nicht berücksichtigt, da sie aufgrund eines verschwindend geringen Anteils von Schwangeren nicht europäischer Herkunft zu vernachlässigen war. So sind hier keine weiteren Interpretationen möglich.

4.4 Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers

Neugeborene mit Down Syndrom weisen charakteristischer Weise relativ kurze Karpalknochen und Phalangen auf. Die Hypoplasie oder Aplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers tritt bei ca. 60% der Feten mit Down Syndrom auf (Smith, 1982; Hall, 1966). Im hier untersuchten Kollektiv lag dieser Softmarker bei 73% der Feten mit Down Syndrom vor und stellte damit den häufigsten Marker dar. Auch bei 10,8% der gesunden Feten ließ sich dieser Softmarker nachweisen. Benacerraf *et al.* (1988, 1990) waren die Ersten, die feststellten, dass die Ratio (Länge der Mittelphalanx des fünften Fingers geteilt durch Länge der Mittelphalanx des vierten Fingers) bei Trisomie 21-Feten im Mittel bei etwa 0.59 und damit deutlich niedriger liegt als die der gesunden Feten (0.85). Die Daten des hier untersuchten Kollektivs zeigen ähnliche Werte für die Ratio, nämlich 0.61 bei den kranken Feten und 0.78 bei gesunden Feten. Dieser Unterschied konnte auch statistisch abgesichert werden ($p < 0,01$). Im Rahmen des Aneuploidiescreenings hat sich die Ermittlung der Ratio in der Praxis bis heute nicht vollständig etabliert. Benacerraf *et al*. erreichten unter Verwendung eines *cut off's* von 0.70 eine Entdeckungsrate von 75%. Allerdings identifizierte man mit diesem *cut off* auch 18% der gesunden Feten, und damit lag eine unakzeptabel hohe Falsch-Positiv-Rate vor. Die Falsch-Positiv-Rate im Untersuchungskollektiv liegt mit 10,8% etwas niedriger, doch für einen Screeningparameter ebenfalls zu hoch.
Es wurde in dieser Studie zusätzlich auch die Ratio bei einem *cut off* von 0.6 getestet. Hierbei zeigte sich zwar die Entdeckungsrate etwas geringer mit 44,4%, dafür lag die Falsch-

Positiv-Rate sehr niedrig um 1,2%. Eine Verwendung eines neuen *cut off's* ist auf Basis dieser Ergebnisse durchaus in Erwägung zu ziehen und sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Gute Ergebnisse weist die Regressionsanalyse auf. Zwar war die Anwendung dieses statistischen Verfahrens aufgrund grenzwertig niedriger Fallzahlen streng genommen nicht valide, dennoch konnte ein Trend abgelesen werden. Mit der Ratio war nach den Ergebnissen der Regressionsanalyse eine verbesserte Detektionsrate der Trisomie 21 (84,2%) zu erreichen. Daher wäre die Verwendung dieses Softmarkers im regulären zweiten Screening durchaus gerechtfertigt.

Benacerraf selbst empfiehlt im Hinblick auf die Ergebnisse seiner Studien, insbesondere wegen hoher Falsch-Positiv-Raten, diesen Softmarker nicht als Werkzeug für das Screening zu verwenden. Ein weiterer Grund, der gegen die allgemeine Anwendung dieses Softmarkers zur Detektion der Trisomie 21 spricht, ist die schwierige und nicht leicht reproduzierbare Darstellung der Mittelphalangen im Ultraschall (Batukan, 2001). Ähnlich wie die Vermessung des fetalen Nasenbeins erfordert die Vermessung der Mittelphalangen ein hohes Maß an Übung und eine gewisse Voraussetzungen an die technische Ausstattung. So ist es fraglich, ob es für weniger geübte Untersucher mit minderwertigerer Ausstattung an Geräten möglich ist eine vergleichbar verlässliche Evaluation der Mittelphalangen zu erbringen.

Entscheidend bei der Analyse der Mittelphalangen ist die Berücksichtigung der Fingersituation der prospektiven Eltern, denn die Erfahrungen der Untersucher belegen, dass man häufig auch bei ihnen auffällige Fingerbefunde findet. Bei elterlichen Auffälligkeiten wird der Krankheitswert der fetalen Situation eingeschränkt. In Ermangelung notwendiger Daten von betroffenen Eltern konnte in dieser Studie diese spezielle Fragestellung nicht näher untersucht werden. So könnte ein Bedarf nach Studien, die alle einflussnehmenden Parameter berücksichtigen, abgeleitet werden.

Eine weitere wichtige Voraussetzung für eine korrekte Beurteilung der Mittelphalangen ist das richtige Gestationsalter, in dem die Messungen vorgenommen werden. Zalel und Mitarbeiter (2007) veröffentlichten eine Studie, die ergab, dass die Messung der Mittelphalangen erst bei Durchführung ab der 17. SSW verwertbare Ergebnisse liefere. Vor diesem Zeitpunkt sei die Ossifikation der Knochen noch nicht vollständig abgeschlossen (Benacerraf *et al.* 1990). Die Beurteilung der Mittelphalangen in der vorliegenden Studie fand im Durchschnitt um die 20. SSW herum statt und lieferte in dieser Hinsicht somit verlässliche Resultate.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass sich die Ratio der Mittelphalangen bereits in einigen Studien, so auch in der vorliegenden, als wertvoller Screeningparameter präsentiert hat. Da von einer Assoziation und auch von einem erhöhten Risiko für das Down Syndrom bei Nachweis dieses Softmarkers auszugehen ist (Vintzileos *et al.* 1997; Deren *et al.* 1998), wird

zumindest für Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidien, die Durchführung einer weiterführenden Diagnostik empfohlen. Für alle anderen Patientinnen wird zunächst die erneute Bestätigung des Befundes sowie ggfs. die Durchführung engmaschiger Kontrollen empfohlen (Van den Hof, 2005). Es fehlen bisher prospektive Studien, die die Signifikanz dieses Markers konfirmieren. So kann auch die hier vorliegende retrospektive Studie keinen Beitrag in dieser Fragestellung leisten.

4.5 Maternales Alter und Trisomie 21

Bereits die Tatsache, dass eine Altersindikation zur Durchführung invasiver Diagnostik existiert und diese auch in den Mutterschaftsrichtlinien verankert ist macht deutlich, dass das maternale Alter und die Trisomie 21 in engem Zusammenhang stehen. Das Alter schwangerer Frauen stieg in den letzten Jahrzehnten nachweislich. 1974 entbanden 4,7% der über 35-Jährigen lebendgeborene Kinder, 1997 ist der Anteil auf 12,6% gestiegen (Egan *et al.* 2000). In der vorliegenden Studie lag das mittlere Alter der Mütter bei 28,3 Jahren (15,4% ≥ 35 Jahre). Der Anteil schwangerer Frauen mit Trisomie 21-Feten, die älter als 35 Jahre waren, lag bei 62%. Schwangere mit gesundem Feten wiesen nur einen Anteil von 13,5% über 35 Jahren auf. Das Risiko einer Trisomie 21 steigt mit zunehmendem mütterlichen Alter, während es mit Fortschreiten des Gestationsalters sinkt. Dies hängt mit der erhöhten intrauterinen Sterblichkeit der Feten mit Chromosomenstörungen zusammen (Nicolaides, 2003). Die Tabelle 26 zeigt, wie sich das Risiko jeweils mit dem maternalen Alter als auch mit dem Gestationsalter verändert. Während des vergangenen Jahrzehnts wurde es mit der Einführung und dem Fortschritt der biochemischen und sonographischen Untersuchungen notwendig altersspezifische und für jedes Gestationsalter spezifische Risikowerte zu erstellen (Nicolaides, 2003).

	Gestationsalter (SSW)			
MA (Jahre)	**12**	**16**	**20**	**40**
20	898	1053	1175	1527
21	887	1040	1159	1507
22	872	1022	1140	1482
23	852	999	1114	1448
24	827	969	1081	1406

25	795	933	1040	1352
26	756	887	989	1286
27	710	832	928	1206
28	655	768	856	1113
29	593	695	776	1008
30	526	617	688	895
31	457	536	597	776
32	388	455	507	659
33	322	378	421	547
34	262	307	343	446
35	210	246	274	356
36	165	193	216	280
37	128	150	168	218
38	98	115	129	167
39	75	88	98	128
40	57	67	74	97
41	43	50	56	73
42	32	38	42	55

Tab. 26: Geschätztes Risiko für Trisomie 21 (1/gegebene Zahl in der Tabelle) im Verhältnis zum maternalen Alter und der SSW (modifiziert nach K.H. Nicolaides. MA, maternales Alter).

Auch B. Bromley und Mitarbeiter sehen das maternale Alter als einen entscheidenden Faktor, der das Risiko einer Trisomie 21 erhöht. Sie haben dem Rechnung getragen, indem sie das maternale Alter als einen Parameter in den sonographischen Scoring-Index des „*genetic sonograms*“ aufnahmen. Sie unterteilten hierfür das maternale Alter in drei Gruppen und vergaben jeweils einen Punktwert pro Altersgruppe (< 35 J. = 0 Pkt.; ≥ 35 J.

und < 40 J. = 1 Pkt.; ≥ 40 J. = 2 Pkt.). Im Vergleich der Ergebnisse des Scoring-Index mit und ohne Einschluss des mütterlichen Alters sah man, dass unter Einschluss des maternalen Alters in das Punktesystem eine Steigerung der Sensitivität von 75,5% auf 86,8% möglich war. Einschränkend ist hier anzumerken, dass die Falsch-Positiv-Rate ebenfalls von 5,7% auf 27% anstieg (Bromley *et al.* 1997).

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss des maternalen Alters auf die Detektion der Trisomie 21 indem das mütterliche Alter als ein Prädiktor in das Modell der logistischen Regressionsanalyse aufgenommen wurde. Hierbei kam heraus, dass das mütterliche Alter einen signifikanten Beitrag zur Detektion der Trisomie 21 leisten kann ($p < 0,01$). Weiterhin ergab die Regressionsanalyse, dass das Risiko einer Mutter, die älter als 35 Jahre ist, um ein vielfaches (9fach bis 29fach, je nach gerechnetem Modell) höher ist gegenüber einer Mutter unter 35 Jahren.

Es gibt Studien aus England, die nachgewiesen haben, dass ein pränatales Screening allein auf Basis des maternalen Alters und der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung auf fetale Anomalien vergleichbare Entdeckungsraten (68%) erreichen kann wie mit einem zusätzlichen Serumscreening im zweiten Trimester (z.B. Triple-Test; freies beta-hCG, AFP und uE3) (Howe *et al.* 2000). Weiterhin fanden die Autoren einer großen Multizenter-Studie keine Anhaltspunkte dafür, dass in Bezirken, die ein Serumscreening im zweiten Trimester anwenden, höhere Detektionsraten erreicht werden als in Bezirken, die kein Serumscreening anbieten (Wellesley, 1999, 2004). Diese Ergebnisse unterstreichen die Gewichtung des maternalen Alters im pränatalen Screening.

Dennoch, viele Studien zeigen, dass mit Einführung des Ersttrimesterscreenings (Kombination aus mütterlichem Alter, fetaler Nackentransparenz, freiem beta-HCG und PAPP-A, durchgeführt im Rahmen der 11. bis zur vollendeten 14. SSW) Detektionsraten bis zu 90% erreicht werden (Nicolaides *et al.* 2004, 2005). In den kommenden Jahren wird die Anwendung des Ersttrimesterscreenings höchstwahrscheinlich weiter zunehmen, während traditionelle Screeningmethoden, die das mütterliche Alter und gezielte Ultraschalluntersuchungen während des zweiten Trimesters beinhalten, verdrängt werden könnten durch zeitlich frühere Ultraschalluntersuchungen und biochemische Marker (Offerdal K, 2008).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das maternale Alter, sei es im Rahmen des Screenings während des zweiten Trimesters oder des Ersttrimesterscreenings, eine erwartungsgemäß tragende Rolle in der Verbesserung der Detektionsrate der Trisomie 21 spielt. So sollte auch in Zukunft die Risikoabschätzung für eine Trisomie 21 unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters stattfinden.

4.6 Pyelektasie

Die Pyelektasie stellte in der vorliegenden Studie den häufigsten Softmarker bei gesunden Feten dar. Im Gegensatz zu den Angaben der aktuellen Literatur zeigten die eigenen Ergebnisse kaum statistische Zusammenhänge zwischen ihr und der Trisomie 21. Daher soll dieser Softmarker im Folgenden genauer betrachtet werden.

Im Jahre 1990 haben Benacerraf *et al.* zum ersten Mal auf eine mögliche Assoziation zwischen der fetalen Nierenbeckenerweiterung und einem erhöhtem Risiko für eine Trisomie 21 hingewiesen (Benacerraf, 1990). In deren Kollektiv wiesen 3,3% der Feten mit einer Pyelektasie eine Trisomie 21 auf. Eine retrospektive Analyse ergab sogar, dass 25% der Feten mit Down Syndrom eine Pyelektasie aufwiesen. Die Prävalenz der Pyelektasie im hier untersuchten Kollektiv liegt bei 18,7% (94/502). In der Literatur wird die Häufigkeit der Pyelektasie in einem Normalkollektiv mit 0,72% bis 5,5% angegeben. Tabelle 27 zeigt die Inzidenzen unterschiedlicher Studien.

Autor	Inzidenz der Pyelektasie	Studienpopulation	*Cut off*-Wert
Benacerraf *et al*. (1990)	2,8%	7400	≥ 4 mm 15–20. SSW ≥ 5 mm 20–30. SSW ≥ 7 mm 30–40. SSW
Chudleigh *et al*. (2001)	0,73%	101600	≥ 5 mm
Corteville *et al*. (1992)	2,1%	5944	≥ 4 mm ≤ 33 SSW ≥ 7 mm ≥ 33 SSW
Wickstrom (1996)	0,72	7481	≥ 4 mm-10 mm
Coco und Jeanty (2005)	2,9%	12672	≥ 4 mm
Persutte *et al*. (1997)	5,5%	5529	≥ 4 mm

Tab. 27: Inzidenzen der Pyelektasie von verschiedenen Autoren.

Die Variation der Inzidenzen zwischen den Studienpopulationen der verschiedenen Autoren lassen sich unter anderem so erklären, dass nicht alle Autoren die gleichen diagnostischen Kriterien verwendeten (s. Tab. 27). Kleinere Unterschiede in den Häufigkeiten lassen sich evtl. auch mit der unterschiedlichen Qualität der Ultraschallgeräte und damit unterschiedlich guter Darstellbarkeit der Befunde und erklären. Außerdem spielen die Qualifikation und Motivation des Untersuchers eine wichtige Rolle.

Im hier untersuchten Kollektiv wiesen Feten, die von einer Trisomie 21 betroffen waren, in 28,6% (10/35) der Fälle eine Pyelektasie auf, gesunde Feten in 18% (84/467). Bemerkenswert ist, dass die Pyelektasie mit 18% den häufigsten Softmarker unter den gesunden Feten darstellt. In der Literatur sind keine vergleichbar hohen Angaben über die Häufigkeiten der Pyelektasien zu finden. Corteville und Mitarbeiter geben an, bei 17% der kranken Feten erweiterte Nierenbecken zu finden und wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zur Häufigkeit (2%) bei gesunden Feten auf.

Die statistischen Auswertungen haben ergeben, dass die Pyelektasie im Kollektiv der kranken Feten nicht signifikant häufiger vorkommt als im Kollektiv der gesunden Feten. Jedoch war ein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten während des früheren und späteren zweiten Trimenons zu verzeichnen. Die Pyelektasie trat bei Feten des späteren zweiten Trimenons (20.-26. SSW) signifikant häufiger bei Trisomie 21-Feten als bei den Gesunden auf. Ursachen hierfür könnten sein, dass mit zunehmendem Gestationsalter, aufgrund sich verbessernder Größenverhältnisse, die Darstellbarkeit des fetalen Nierenbeckens einfacher wird. Ein weiterer Grund könnte eine gestörte Ausscheidung des Feten sein, die sich häufig erst später in der Schwangerschaft manifestiert. Weiterhin gilt, und zwar letztendlich für den Nachweis eines jeden Softmarkers, dass die Akribie, das Geschick und auch der Anspruch des Untersuchers an die sonographische Untersuchung eine entscheidende Rolle spielen, ob Softmarker entdeckt und als auffällig bewertet werden oder nicht.

Picklesimer *et al*. lieferten in einer Studie gegensätzliche Ergebnisse zur Frage des unterschiedlichen Auftretens der Softmarker in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Sie fanden heraus, dass Softmarker, einschließlich der Pyelektasie, keinen signifikanten Unterschied im Nachweis während des früheren und späteren zweiten Trimenons zeigten (Picklesimer *et al.* 2005).

Inwiefern andere, z.B. urologische Krankheitsbilder, die mit einem erweiterten Nierenbecken einhergehen, eine Rolle bei den Feten des untersuchten Kollektivs spielen, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Nierenbeckenerweiterungen können häufig, v.a. in der späten Schwangerschaft, auf Erkrankungen des Urogenitaltraktes hinweisen (Lopez *et al*. 2003).

In der Literatur finden sich kontroverse Aussagen die diagnostische Wertigkeit der Pyelektasie betreffend. Vintzileos *et al.* fanden mit Hilfe der logistischen Regression heraus, dass die beste Kombination von Softmarkern zur Detektion der Trisomie 21 aus verdickter Nackenfalte, verkürztem Humerus und der Pyelektasie besteht. Er erreichte so eine Detektionsrate von 87% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 6,7% (Vintzileos *et al.* 1997). Chudleigh *et al.* haben in einer Studie konstatiert, dass die Pyelektasie das Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung, insbesondere der Trisomie 21, erhöht und den Schwangeren weitere Diagnostik, bis hin zur invasiven Diagnostik, empfohlen werden sollte

(Chudleigh *et al*. 2001). Diese Aussage ist in Auswertung der hier vorliegenden Studie nicht nachvollziehbar. Shipp und Benacerraf stellten in einer Studie von 2002 fest, dass die Pyelektasie als isolierter Marker nicht ausreichend sensitiv und spezifisch ist und daher nur in Kombination mit anderen Markern zur Detektion des Down Syndroms angewandt werden sollte. Hinsichtlich der Sensitivität (28,6%) und Spezifität (82%) stehen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen in Übereinstimmung mit dieser Aussage. Eine Studie von Smith-Bindman *et al.* zeigt ähnlich niedrige Werte für die Sensitivität, nämlich 19%, wenn die Pyelektasie isoliert vorliegt sogar nur 2%. Weitere Autoren (Borrelli *et al.* 2004; Coco und Jeanty, 2005) fanden ebenfalls heraus, dass mit der Pyelektasie kein erhöhtes Risiko einer Trisomie 21 einhergeht und daher auch keine Chromosomenanalyse folgen sollte. Diese Aussage kann nach eigenen Ergebnissen unterstützt werden.
Die Ursache für die fehlende statistische Signifikanz liegt vermutlich in der großen Anzahl an gesunden Feten, die ebenfalls von einer Pyelektasie betroffen ist (Spezifität nur 82%). Damit bietet die Pyelektasie keine gute Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesunden Feten und Trisomie 21-Feten. Daher wird auf Basis der in dieser Studie erreichten Resultate nicht empfohlen, die Pyelektasie als Softmarker zur Detektion des Down Syndroms in das reguläre Vorsorgeprogramm aufzunehmen. Sie sollte bei Auftreten in Kombination mit anderen Risikofaktoren und/ oder Softmarkern jedoch durchaus Berücksichtigung finden.
Zu erwähnen sei noch, dass in dieser Studie, aufgrund der Datenstruktur, eine Auswertung der isolierten Pyelektasie nicht erfolgen konnte.

4.7 Brachycephalie, Sandalenlücke, Plexuszysten und hyperechogener Darm

Die Softmarker Brachycephalie, Sandalenlücke, hyperechogener Darm und die Plexuszysten gelten in Fachkreisen als Softmarker, die im Screening für die Trisomie 21 eine eher untergeordnete Rolle spielen. Ihre Verwendung hat sich in der klinischen Praxis bisher nicht etabliert (Van den Hof, 2005; Batukan 2001). Da diese Marker in der vorliegenden Studie zwar eine deutliche Assoziation mit der Trisomie 21 zeigten (alle traten signifikant häufiger bei Down Syndrom-Feten auf), sich aber in der Vorhersage der Trisomie 21 keine Signifikanz ergab (was die Regressionsanalyse zeigte), soll auf diese vier Marker im Folgenden nur kurz eingegangen werden.
Die Brachycephalie wird mit Hilfe des fetalen Kopfindex beurteilt. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten BIP/FOD. Grundlegender Ansatz ist dabei, die postnatale Erscheinung eines flachen Hinterkopfes bei Feten mit Down Syndrom schon pränatal im Ultraschall darzustellen.
Eine Assoziation der Brachycephalie mit dem Down Syndrom konnte die vorliegende Studie eindeutig zeigen: die Brachycephalie (Definition: Kopfindex > 85%) tritt im untersuchten Kollektiv bei Feten mit Down Syndrom signifikant häufiger auf als bei Feten mit unauffälligem Karyotyp ($p < 0,01$). Der Mittelwert des Kopfindex lag bei 81,1% bei gesunden Feten und

85,0% bei Trisomie 21-Feten (p < 0,01). Einige Studien untersuchten die sogenannte Cephalometrie hinsichtlich ihrer Nützlichkeit bei der Detektion der Trisomie 21 und die Mehrzahl dieser Studien stellte fest, dass der Kopfindex nicht zwischen Feten mit Down Syndrom und gesunden Feten diskriminieren konnte (Perry *et al.* 1984; Lockwood *et al*. 1987; Shah *et al.* 1990*).* Diese Aussage kann unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse nicht unterstützt werden.

Die vorliegende Studie verwendet einen *cut off*-Wert von > 85%. Hiermit wurde eine Entdeckungsrate von 44,7% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 8,8% erreicht. Borrell *et al.* verglichen ebenfalls Trisomie 21-Fälle mit Feten mit normalem Karyotyp auf Basis dieses *cut off's* und konnte keine signifikanten Ergebnisse demonstrieren. Auch hier unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Studien.

Nun bleibt noch das Resultat der eigenen Regressionsanalyse zu bewerten und hier stellte sich die Brachycephalie letztendlich nicht als potenter Marker für die Vorhersage einer Trisomie 21 heraus. So bleibt festzustellen, dass die Brachycephalie zwar als Hinweiszeichen eines Down Syndroms gesehen werden kann, jedoch als verlässlicher Softmarker zur Detektion der Trisomie weniger geeignet ist.

Die Sandalenlücke wird in vielen Studien über die Softmarker der Trisomie 21 kaum berücksichtigt (Bethune *et al*. 2007; Smith-Bindman *et al.* 2001; Schluter *et al.* 2005; Raniga *et al.* 2006). Sie gilt als subtiler sonographischer Befund des zweiten Trimesters und wird häufig als Normvariante gesehen (Rotmensch *et al.* 1997; Shipp *et al.* 2002).

I. Wilkins berichtete hingegen von Feten mit Down Syndrom, die in bis zu 45% der Fälle eine Sandalenlücke aufwiesen (Wilkins, 1994). Bisher fanden keine Studien über eine mögliche Risikoerhöhung für eine Trisomie 21 bei Nachweis dieses Markers statt. Die vorliegende Analyse hat ergeben, dass die Sandalenlücke zwar signifikant häufiger bei Feten mit Down Syndrom zu finden ist (10,6% vs. 1,2%; p < 0,01), ihr jedoch keine diagnostische Potenz nachgewiesen werden konnte. Damit stützen wir die Aussagen der o.g. Autoren und empfehlen keine besondere Berücksichtigung dieses Markers im pränatalen Screening.

Der hyperechogene Darm ist mit einer Reihe von chromosomalen und nicht-chromosomalen Störungen assoziiert. Als Ursachen für einen hyperechogenen Darm werden andere Aneuploidien wie Trisomie 18 und 13, intrauterine Zytomegalievirusinfektionen, intrauterine Wachstumsretardierungen (IUGR), die zystische Fibrose oder intrauterine Blutungen genannt (Slotnick *et al.* 1996; Nyberg *et al.* 1993; Kesrouani *et al.* 2003; Simon-Bouy *et al.* 2003; Al-Kouatly, 2001; Hill *et al.* 1994, Bromley *et al.* 1994). Eine Studie von Hill *et al.* (1994) hat belegt, dass der echogene Darm mit einem erhöhten Risiko für Chromosomenstörungen, insbesondere der Trisomie 21, einhergeht (*RR*= 6), v.a. bei einer Echogenität von Grad 2 oder 3 (s.u.). Muller *et al.* (1995) sowie Berlin *et al.* (1999) empfehlen unter Umständen eine fetale Karyotypisierung, wenn ein hyperechogener Darm nachgewiesen wurde.

Bei der Diagnosestellung dieses Parameters muss beachtet werden, dass er subjektiven Einflüssen unterliegt (Batukan C, 2001). Daher wurde von R. Slotnick eine Gradeinteilung zur besseren Objektivierung des Befundes vorgeschlagen. Auf Basis dieser Gradeinteilung wurde in der vorliegenden Studie die Diagnose eines hyperechogenen Darms bei 10 der 3196 Feten gestellt. 9 der 10 Feten waren von einer Trisomie 21 betroffen. Auch wenn die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig sind, so sollen sie dennoch an dieser Stelle kurz erwähnt werden. Mit einer Sensitivität von 7% lieferte dieser Softmarker ein recht unbefriedigendes Ergebnis. In einer Studie von Bromley *et al.* wurde eine Entdeckungsrate von 12,5% erreicht. Im untersuchten Kollektiv ist zu sehen, dass der hyperechogene Darm bei gesunden Feten nur sehr selten zu finden ist (1/3196). Auch bei Bromley *et al.* waren nur 0,6% der gesunden Feten betroffen. Die eigene Regressionsanalyse ergab, dass der hyperechogene Darm keinen signifikanten Beitrag zur Detektion der Trisomie 21 leistet. In der Literatur gilt dieser Softmarker dennoch als wertvoller Parameter, der auf eine Reihe verschiedenster Krankheitsbilder des Feten hinweisen kann. Daher wird empfohlen bei Nachweis eines hyperechogenen Darms spezifische Untersuchungen, wie serologische Tests auf Infektionen, Tests auf zystische Fibrose, eine Karyotypisierung etc. vorzunehmen (Raniga *et al.* 2006).

Als nächstes sollen die Plexuszysten in ihrer Funktion als Softmarker diskutiert werden. Bei ihrer Datenerfassung wurde in dieser Studie keine Rücksicht auf die Anzahl, Größe und Verteilung der Zysten genommen. Studien haben nachgewiesen, dass diese Parameter keinen Einfluss auf das Risiko zu nehmen scheinen (Gratton *et al*. 1996). Auffällig große Befunde können jedoch auf ZNS-Erkrankungen hinweisen und sollten unter diesen Gesichtspunkten weiter verfolgt werden.

Plexuszysten fanden sich im untersuchten Kollektiv bei insgesamt 37 Feten (ca. 1%). 6,5% der kranken und ca. 0,1% der gesunden Feten waren betroffen. Chitty *et al.* trugen die Daten mehrerer Studienpopulationen (selektierte und unselektierte) zusammen und wiesen so eine Inzidenz der Trisomie 21 von 0,67% nach.

Interessant ist der Umstand, dass im hier untersuchten Kollektiv die Plexuszysten bei Feten des späten zweiten Trimenons (20.- 26. SSW) nicht mehr signifikant häufiger bei den Down Syndrom-Feten auftraten als bei den Gesunden. Dies liegt darin begründet, dass es sich bei den Plexuszysten um ein passageres Phänomen handelt. Sie verschwinden mit zunehmendem Gestationsalter und sind dann nicht mehr nachweisbar (Montemagno *et al.,* 1995; Chitty *et al.* 2002).

Plexuszysten sind v.a. mit dem Edwards Syndrom (Trisomie 18) assoziiert (Nicolaides, 1986; Ricketts *et al.* 1987; Furness, 1987; FitzSimmons *et al.* 1989, Chitty *et al.* 2002). Es gibt jedoch auch Arbeitsgruppen, die eine Assoziation mit der Trisomie 21 aufzeigten (Twining *et al*. 1991; Platt *et al.* 1991; Walkinshaw *et al.* 1994). Auch die Resultate der vorliegenden Studie ergaben eine Assoziation mit der Trisomie 21. Plexuszysten fanden sich signifikant

häufiger bei betroffenen Feten als bei gesunden Feten ($p < 0,01$). Im Gegensatz dazu, fand eine Arbeitsgruppe um K. Nicolaides heraus, dass es keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Plexuszysten gibt (Dagklis *et al.* 2008). Auch B. Benacerraf (1996) veröffentlichte eine Studie, die besagte, dass Plexuszysten gleich häufig bei Trisomie 21-Feten und Gesunden vorkamen und ging davon aus, dass das gleichzeitige Vorliegen eines Down Syndroms und Plexuszysten von zufälliger Natur sei. Dies kann nach eigenen Ergebnissen nicht bestätigt werden. Es finden sich aber auch Autoren, die ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenstörung (beide Trisomie 18 und 21) bei Nachweis von Plexuszysten sehen (Walkinshaw *et al*. 1994; Perpignano *et al.* 1992; Howard *et al.* 1992; Porto *et al.* 1993).

Daraus ist ersichtlich, das die Studienergebnisse, wie es auch bei vielen anderen Softmarkern der Fall ist, sehr uneinheitlich sind und handfeste Aussagen nicht ohne weiteres getroffen werden können. Bei Betrachtung der Plexuszysten als Softmarker für den Nachweis einer Trisomie 21 ergab sich nach eigenen Ergebnissen eine Sensitivität von 6,5%. Eine derartig niedrige Entdeckungsrate ist für einen Screeningparameter zu gering. Auch eine große Meta-Analyse ergab für die Plexuszysten eine Sensitivität von nur 1% (Smith-Bindman, 2001). Auch die Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Einfluss der Plexuszysten auf die Vorhersage einer Trisomie 21 nachweisen. So bleibt festzuhalten, dass es sich bei den Plexuszysten zwar um einen Softmarker handelt, der mit der Trisomie 21 assoziiert sein kann, er jedoch nicht zu einer verbesserten Detektionsrate beiträgt.

4.8 Die Softmarker und das Down Syndrom-Screening

Die Schwangerenbetreuung ist in Deutschland per Gesetz geregelt. Die Ultraschall-untersuchungen während der Schwangerschaft sind u.a. in den Mutterschaftsrichtlinien verankert. Es werden insgesamt drei Untersuchungen gefordert, die innerhalb von drei Zeitfenstern stattfinden: 9. bis 12. SSW, 19. bis 22. SSW und 29. bis 32. SSW. Die Richtlinien, die das pränatale Screening regeln, dienen v.a. der Risikoermittlung einer Schwangerschaft. Wenn sich im Rahmen dieser Screening-Untersuchungen Auffälligkeiten zeigen, dann wird die Schwangere zur Durchführung einer gezielten Ultraschalldiagnostik (Fehlbildungsausschlussdiagnostik) in ein Zentrum für Pränatalmedizin überwiesen. Bei bestehender Indikation und entsprechender Überweisung des Gynäkologen werden die Kosten der durchgeführten Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen. Die Fehlbildungsausschlussdiagnostik wird aber von vielen Kollegen auch als Selbstzahlerleistung durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Softmarker des sonographischen Down Syndrom-Screenings, das während des zweiten Trimenons einer Schwangerschaft stattfindet. Die nicht-invasive Diagnostik pränataler Erkrankungen, insbesondere der Trisomie 21, wird unter Berücksichtigung des stetig steigenden Alters schwangerer Frauen in Deutschland

zunehmend bedeutender. Eine uneinheitliche Studienlage und fehlender Konsens über das Verhalten bei Nachweis dieser Softmarker bekräftigten das Vorhaben diese Arbeit zu erstellen. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, dass Softmarker, insbesondere die Marker hypoplastisches Nasenbein, verkürzte Femurlänge und der White spot, wertvolle Parameter zur Detektion der Trisomie 21 darstellen.

Es sollten jedoch keine starren Entscheidungen über die Durchführung einer invasiven Diagnostik auf Basis von Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien oder der vorliegenden Studie getroffen werden. Dafür bietet die bisherige Datenlage keine ausreichende Verlässlichkeit. Eine Erkenntnis dieser Arbeit ist auch, dass Theorie und Praxis in Bezug auf die Aussagekraft der Softmarker nicht unbedingt konform gehen. Die gemeinsame Erörterung mit einem der Hauptuntersucher hat ergeben, dass unter gewissen Umständen, z.B. bei Vorliegen eines subtilen Ultraschallbefundes (dies kann z.B. der Nachweis eines isolierten White spots bei sonst vollkommen unauffälliger Schwangerschaft sein) sehr vorsichtig mit der Mitteilung gegenüber den Müttern/Eltern umgegangen wird. Letztendlich sollte immer der Gesamtkontext gesehen und eine unnötige Verunsicherung der Eltern vermieden werden. So steht die Frage nach dem Umgang mit der Diagnose eines Softmarkers. Eltern sollten über die Assoziation der Softmarker mit der Trisomie 21 aufgeklärt werden, gleichzeitig auch darüber, dass eine Festlegung auf ein spezifisches Risiko äußerst schwierig (bis unmöglich) ist. Daher sollten Eltern die Möglichkeit bekommen selbst zu entscheiden, ob eine weiterführende Maßnahme stattfinden soll oder nicht.

Dabei ist es von größter Wichtigkeit, dass Schwangere, bzw. die prospektiven Eltern, über die Grenzen des Down Syndrom-Screenings aufgeklärt werden. So kann mit einer unauffälligen Ultraschalluntersuchung zwar das Risiko einer Trisomie 21 des Feten minimiert werden, die gleiche Sicherheit, die eine genetische Untersuchung gibt, erhalten die Eltern jedoch nicht.

Nach Merz *et al*. (2001) ist die schriftliche Einwilligung der Schwangeren nach Aufklärung über Ziele und Grenzen der pränatalen Diagnostik eine unverzichtbare Voraussetzung für jede Maßnahme der pränatalen Diagnostik. Mittlerweile existieren dazu auch gesetzliche Vorschriften. Das Gendiagnostikgesetz, am 1. Februar 2010 in Kraft getreten, regelt unter anderem die Aufklärungspflichten für Ärzte, die ihren Patienten pränataldiagnostische Untersuchungen anbieten (s. Kap. 1.1.6). Problematisch ist für betroffene Gynäkologen hierbei der gesteigerte Zeitaufwand, der durch die im GenDG geforderten umfangreichen Beratungs- und Aufklärungspflichten zustande kommt.

Der positive Nutzen der Softmarker für das Down Syndrom-Screening ist auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Studie hervorzuheben. Jedoch liefert diese Arbeit keine Leitlinien dafür, wann eine invasive Diagnostik stattfinden sollte. Sie kann lediglich allgemeine Empfehlungen abgeben. Entscheidend dafür, welche Tragweite ein positiver Softmarkerbefund für Eltern und Ärzte haben kann, sind viele Faktoren: das Auftreten

mehrerer Softmarker in Kombination (hier hat die vorliegende Studie gezeigt, das Softmarker keinem bestimmten Schema folgen), das maternale Alter, andere Risikofaktoren (Biochemie, ETS, Anamnese etc.) und auch das persönliche Sicherheitsbedürfnis der prospektiven Mütter/Eltern sind entscheidend. Letztendlich muss, wie oft in der Medizin, eine subjektive Bewertung der gesamten Situation vorgenommen werden, um eine unnötige Verunsicherung der Schwangeren verhindern zu können.

4.9 Ausblick

Die Fehlbildungsausschlussdiagnostik stellt zwar einen Bestandteil der Mutterschafts-vorsorge, nicht aber des regulären Screenings dar. Sämtliche in der vorliegenden Studie ausgewerteten Softmarker zählen zu den Parametern der weiterführenden Ultraschall-untersuchungen und werden daher nur bei einem spezifischen Kollektiv von Schwangeren untersucht.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit berechtigen jedoch zu der Forderung, über die Aufnahme einzelner sonographischer Softmarker in das pränatale Ultraschall-Screening zu diskutieren, um so allen Schwangeren diese effektive, komplikationsarme und kostengünstige Methode zur genaueren Risikoabschätzung einer fetalen Trisomie 21 ermöglichen zu können. Nach Datenlage der vorliegenden Arbeit sollte dies vor allem für die Softmarker hypoplastisches Nasenbein, verkürzter Femur und den White spot überlegt werden. Diese Softmarker haben sich in den statistischen Analysen als signifikante und wertvolle Screeningparameter der Trisomie 21 erwiesen. Daher sollte eine Integration in das reguläre Ultraschall-Screening in Betracht gezogen werden. Mit Einschränkung gelten diese Aussagen auch für den Softmarker Ratio M Dig 5/4. Auch diesem Marker ließen sich signifikante Ergebnisse nachweisen, diese waren jedoch wegen grenzwertig zu niedriger Fallzahlen nicht vollständig verwertbar.

Die praktische Umsetzung eines solchen Vorhabens dürfte sich jedoch in einigen Punkten kritisch gestalten. Die weiterführende sonographische Diagnostik gehört bislang zu dem Gebiet hochspezialisierter, erfahrener Fachärzte. „Allgemein tätige‘‘ Gynäkologen weisen weit weniger Erfahrung und Übung im Ultraschall auf. Bedenkt man, wie selten Feten mit einer Trisomie 21, aufgrund der (absolut betrachtet) niedrigen Inzidenz, in der Praxis eines niedergelassenen Gynäkologen überhaupt vorkommen, ist dieser Sachverhalt nach-vollziehbar. Hier soll ein Rechenbeispiel zur Veranschaulichung dienen: In Mecklenburg-Vorpommern sind zurzeit 184 praktizierende, niedergelassene Gynäkologen bei der Kassenärztlichen Vereinigung gemeldet (Stand: 15.07.2011). Die Geburtenzahl in Mecklenburg-Vorpommern lag im Jahr 2010 bei 13.337 (Statistisches Amt MV) und die Inzidenz der Trisomie 21 wird mit ca. 1:500-1:800 angegeben. Daraus lässt sich errechnen, dass auf einen niedergelassenen Gynäkologen in Mecklenburg-Vorpommern im Durchschnitt ca. alle 10 Jahre ein Fet mit Trisomie 21 kommen würde.

So bleibt die gezielte Diagnostik mit Hilfe von Softmarkern wohl auch in Zukunft den Ultraschallspezialisten vorbehalten. Eine Alternative zur gezielten Fehlbildungsausschluss-diagnostik, die von spezialisierten Fachärzten durchgeführt wird, besteht, auch auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, zurzeit nicht.

4.10 Limitationen der Arbeit

Die Abteilung für Pränataldiagnostik des Praxiszentrums Frauenheilkunde Rostock lieferte den größten Anteil der für diese Studie verwendeten Daten. Sie stellt ein pränatalmedizinisches Zentrum dar, das vielseitige Anforderungen erfüllt und spezielle Erfahrungen im Umgang mit moderner apparativer und invasiver pränataler fetalmedizinischer Technik wie z.B. Doppler, Farbdoppler, Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese und Eingriffen am Feten nachweisen kann. Die vorliegende Studie spiegelt daher in gewisser Weise ein Kollektiv mit erhöhtem Anteil an *high-risk*-Patientinnen wider. Letztendlich wurde bei der Datenerhebung und den sich anschließenden Auswertungen jedoch keine explizite Rücksicht auf evtl. bestehende Risikokonstellationen der Schwangeren genommen, sodass hier kein Spielraum für Interpretationen geboten wird. Wenn selektierte Risikokollektive untersucht werden, dann ist zu beachten, dass Aussagen zur Inzidenz oder Prävalenz der untersuchten Softmarker verfälscht sein könnten. Diese lägen dann über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Analysiert man eine *high-risk* Population liegt laut Carrera *et al.* die Rate an fetalen Anomalien allgemein drei- bis fünfmal höher– etwa bei 13-17%.

Ein Schwachpunkt der Arbeit liegt in der Erfassung einiger pränataler Angaben. Die Daten der fetalen Parameter waren durch eine sorgfältige digitalisierte Archivierung der Patientenakten in der Abteilung für Pränataldiagnostik zugänglich. Teilweise waren Befunde jedoch unvollständig oder gar nicht nachvollziehbar. Für einige Softmarker ergab sich daher nur ein lückenhafter Datensatz. So standen z.B. von insgesamt 123 Feten mit Down Syndrom nur 35 Messwerte des fetalen Nierenbeckens für statistische Auswertungen zur Verfügung. Im Vergleich mit den Fallserien anderer Studien schneidet die vorliegende Studie jedoch recht gut ab. Viele Untersuchungen weisen kleinere Fallzahlen von Trisomie 21-Feten auf (Benacerraf, 1995; Lim *et al.* 2004; Bromley *et al.* 1996; Walkinshaw *et al.* 1994*;* Wax *et al.* 2000*).*

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, warum die verdickte Nackenfalte als wichtiger Softmarker des pränatalen Screenings nicht ausgewertet wurde. Die verdickte Nackenfalte ist nach Meinung vieler Autoren ein aussagekräftiger Softmarker, der selbst bei isoliertem Auftreten das Risiko einer Trisomie 21 deutlich anhebt (Smith-Bindman *et al.* 2001; Baumann *et al.* 2001; Van den Hof, 2005). Grund für die nicht vorgenommene Auswertung der fetalen Nackenfalte war eine uneinheitliche und unvollständige Datenlage. Es resultierten zu geringe Fallzahlen, die eine statistische Auswertung unmöglich machten.

Biometrische Parameter, die eine signifikante Abweichung von denen gesunder Feten zeigten, hatten in den meisten Fällen keine Konsequenz für die Detektion der Trisomie 21. Daher wurden sie in der Diskussion nicht einzeln ausgewertet. Ausnahme stellten hier die Femurlänge und die Nasenbeinlänge der Feten dar, diese konnten in der logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Entdeckungsrate leisten. Diese Softmarker wurden bereits weiter oben im Text erörtert.

Als nächstes soll das Verfahren der logistischen Regressionsanalyse, welches in der vorliegenden Arbeit als wichtigstes statistisches Verfahren angewandt wurde, diskutiert werden. Kritikpunkte bestehen darin, dass, wiederum aufgrund mangelnder Datenlage, nicht alle Softmarker zur Analyse in das Modell aufgenommen werden konnten. So konnten keine Aussagen über die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers und die Brachycephalie getroffen werden. Bei der Ratio M Dig 5/4 wurde aufgrund einer nur grenzwertig zu niedrigen Fallzahl zwar eine Regressionsanalyse durchgeführt und die Ergebnisse kurz dargestellt. Diese gelten jedoch, wie bereits erwähnt, nur eingeschränkt. Jedoch ist nicht davon auszugehen, dass eine größere Fallzahl das signifikante Ergebnis dieses Markers verändert hätte.

Abschließend soll ein letzter Schwachpunkt dieser Studie angesprochen werden. Bei der Beurteilung der sonographischen Softmarker ist es von Bedeutung zwischen isoliert und mehrfach auftretenden Softmarkern zu differenzieren. Dieser Aspekt wurde bei der primären Datenerfassung nicht berücksichtigt. Dabei wird das Risiko für eine Trisomie 21 unterschiedlich beeinflusst, je nachdem ob ein isolierter Softmarker vorliegt oder mehrere Softmarker gleichzeitig (Nyberg *et al*. 2001; Bromley, 2002; Nicolaides, 1992). Vor allem die Abwesenheit von Softmarkern führt zu einer Risikoreduktion (Nicolaides, 2003). Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es jedoch nicht das Risiko zu bewerten, sondern vielmehr das Phänomen des Softmarkers an sich zu untersuchen. In der vorliegenden Studie wurde daher keine Unterscheidung zwischen isolierten und multiplen Softmarkern unternommen und eine Aussage im Hinblick auf diese spezielle Fragestellung kann an dieser Stelle nicht getroffen werden.

Die Stärke der Arbeit liegt in der großen Stichprobe (N= 3210), die für die Berechnungen zur Verfügung stand. Es war so möglich zentrumseigene Perzentile gesunder Feten zu erstellen und diese als Grundlage für Vergleiche mit Down Syndrom-Feten heranzuziehen. So wird z.B. in der Literatur empfohlen, aufgrund divergierender Mittelwerte für die Länge des fetalen Nasenbeins unterschiedlicher Zentren, zentrumsspezifische Perzentile zu verwenden (Guis *et al*. 1995). Dieser Forderung wird damit in den vorgenommenen Auswertungen Rechnung getragen.

Mit den Daten der vorliegenden Arbeit war es außerdem möglich einen Untersuchervergleich hinsichtlich der Kongruenz der Messungen durchzuführen. Bei einigen Softmarkern kommt es bei den Messungen auf größte Genauigkeit an. Zum Beispiel spielen bei der Verwendung

von *cut off*-Werten zur Beurteilung der Nasenbeinlänge oft Bruchteile von Millimetern eine Rolle. Dabei ist bekannt, dass eine Inter- und Intra-Untersucher Variabilität besteht. In der vorgelegten Studie bestand zwischen den zwei verglichenen Hauptuntersuchern ein signifikanter Unterschied bei den Messungen der gesunden Feten. Daraus lässt dich ableiten, dass nicht nur zentrumsspezifische sondern auch untersucherspezifische *Cut off*-Werte herangezogen werden sollten. Es gilt an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass die Unterschiede zwischen den Untersuchern teilweise zwar statistisch signifikant waren, jedoch zum Beispiel die Werte der Femurlänge bei ca. 1000 Messungen pro Untersucher im Durchschnitt weniger als 1 mm voneinander abwichen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit analysiert die sonographischen Softmarker und ihre Bedeutung für das Trisomie 21-Screening, welches während des zweiten Trimenons stattfindet. Datengrundlage stellte ein heterogenes Kollektiv von insgesamt 3196 schwangeren Frauen aus Mecklenburg-Vorpommern dar (3073 gesunde Feten und 123 Trisomie 21-Feten). In den statistischen Auswertungen wurde die Gruppe der gesunden Feten mit der Gruppe der Trisomie 21-Feten bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der Softmarker, der Unterschiede in biometrischen Daten sowie der Unterschiede hinsichtlich des maternalen Alters und des Gestationsalters verglichen. Zusätzlich lieferte eine logistische Regressionsanalyse Erkenntnisse darüber, welche Softmarker sich am besten für Wahrscheinlichkeitsaussagen zum Vorliegen einer Trisomie 21 eignen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass alle untersuchten Softmarker, außer der fetalen Pyelektasie, mit der Trisomie 21 assoziiert sind, d. h. alle treten statistisch signifikant häufiger bei betroffenen Feten auf. Unter den gesunden Feten stellte die Pyelektasie den häufigsten Softmarker dar (18%), gefolgt von der Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (10,8%) und der Brachycephalie (8,8%). Bei den Trisomie 21-Feten waren die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers (73,3%), der verkürzte Femur (68,7%) und das hypoplastische Nasenbein (50%) am häufigsten vertreten. Die Softmarker verkürzter Femur, hypoplastisches Nasenbein und der White spot (unter Vorbehalt auch die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers) erwiesen sich darüber hinaus als wertvoll bei der Vorhersage einer Trisomie 21. Insgesamt konnten anhand der Kombinationen dieser drei Marker 87,2% bzw. 89,2% der Trisomie 21-Feten richtig vorhergesagt werden.

Bis heute herrscht in Fachkreisen keine vollkommene Sicherheit hinsichtlich des prognostischen Werts der sonographischen Softmarker. Die vorliegende Studie leistet einen Beitrag zur aktuellen Diskussion, indem sie für ein spezifisches Patientinnenkollektiv die sonographischen Softmarker untersucht und diejenigen Marker mit dem größten diagnostischen Wert herausgefiltert hat.

Auf Basis dieser Ergebnisse kann für jene Marker nunmehr eine Aufnahme in das reguläre Screeningprogramm, an dem nach Mutterschaftsrichtlinien jede Schwangere partizipiert, in Betracht gezogen werden. Dadurch könnte eine Verbesserung der Detektionsrate der Feten mit einer Trisomie 21 schon auf dieser Stufe der pränatalen Diagnostik erreicht werden. Hier werden jedoch Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung gesehen. Die gezielte Fehlbildungsausschlussdiagnostik erfordert, insbesondere bei Vorhandensein von Risikofaktoren, sehr viel Übung und Expertise. Sie gehört daher auch in Zukunft bevorzugt zum Tätigkeitsgebiet spezialisierter Fachärzte in ausgerichteten Zentren für Pränatalmedizin.

Dass sonographische Softmarker mit der Trisomie 21 assoziiert sind, belegen sowohl zahlreiche Studien, als auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Sie haben sich im

Laufe der Zeit zu wertvollen diagnostischen Parametern entwickelt. Dennoch gilt es zu bedenken, dass die prospektiven Eltern potentiell einer (ggfs. unnötigen) Verunsicherung ausgesetzt werden können. Deshalb wird empfohlen mit der Mitteilung von subtilen Befunden, z.B. eines isolierten Softmarkers, zurückhaltend umzugehen. Während beim Nachweis mehrerer Softmarker, auch aus haftungsrechtlichen Erwägungen, eine Befundmitteilung erfolgen muss.

Die prospektiven Eltern müssen darüber aufgeklärt werden, dass durch die Ultraschalluntersuchung, als nicht-invasive Maßnahme, kein sicherer Ausschluss der Trisomie 21 erfolgen kann. Auch bei unauffälligem Ultraschallbefund bleibt immer ein Restrisiko für das Vorliegen einer chromosomalen Störung bestehen. Die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik obliegt letztlich den prospektiven Eltern und ist stark vom persönlichen Sicherheitsbedürfnis abhängig.

Dessen ungeachtet zeigen die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, dass der Nachweis sonographischer Softmarker eine wichtige Beratungsgrundlage schafft. Sie liefern sowohl Ärzten als auch Schwangeren individuelle Entscheidungshilfen für oder gegen eine invasive Diagnostik zum Ausschluss einer Trisomie 21.

6 Thesen

1. Sonographische Softmarker treten statistisch signifikant häufiger bei Trisomie 21-Feten auf als bei gesunden Feten.

2. Häufigste Softmarker bei Trisomie 21-Feten sind die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers, der verkürzte Femur und das hypoplastische Nasenbein.

3. Den größten prognostischen Wert hinsichtlich der Trisomie 21 weisen die Softmarker hypoplastisches Nasenbein, verkürzter Femur und der White spot auf. Die Hypoplasie der Mittelphalanx des fünften Fingers und das maternale Alter besitzen ebenfalls eine signifikante Vorhersagekraft.

4. Der Nachweis mehrerer Softmarker (vs. eines isolierten Softmarkers) führt zu einer höheren Sicherheit bei der Prognose der Trisomie 21.

5. Werden sonographische Softmarker im Rahmen der Fehlbildungsausschlussdiagnostik gezielt berücksichtigt, verbessert sich die Detektionsrate von Trisomie 21-Feten.

6. Im Falle des Nachweises eines oder mehrerer sonographischer Softmarker, müssen bei deren Beurteilung immer auch konstitutionelle und familiäre Besonderheiten berücksichtigt werden. Eine individuelle Bewertung der Gesamtsituation der Schwangeren und prospektiven Eltern ist zwingend erforderlich.

7. Allein durch den Nachweis sonographischer Softmarker entsteht keine klare Indikation für eine invasive Diagnostik.

8. Bei Schwangeren mit erhöhtem maternalen Alter werden signifikant häufiger Softmarker nachgewiesen als bei jüngeren Schwangeren.

9. Eine Regelhaftigkeit in der Kombination verschiedener Softmarker besteht nicht.

10. Mit Ausnahme der fetalen Zunge und der fetalen Nierenbeckenweite zeigen sämtliche biometrische Daten (biparietaler Durchmesser, Kopfindex, Abdomenumfang usw.) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der gesunden und kranken Feten.

11. Bei der Bewertung von biometrischen Daten und Softmarkern ist die Anwendung untersucherspezifischer Perzentile anzustreben.

12. Die Vorteile der Durchführung eines Ultraschall-Screenings in spezialisierten Zentren liegen u.a. in der Konzentration von Risikofällen, der höheren Expertise und Erfahrung der Untersucher sowie der besseren gerätetechnischen Ausstattung.

7 Literaturverzeichnis

Al-Kouatly HB, Chasen ST, Streltzoff J, Chervenak FA. The clinical significance of fetal echogenic bowel. Am J Obstet Gynecol 2001; 185, 1035-1038.

Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21, 354-358.

Achiron R, Lipitz S, Gabbay U, Yagel S. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal heart echogenic foci: no correlation with Down syndrome. Obstet Gynecol 1997; 89, 945-948.

Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovanci E, Deren O, Feather M, Hsu CD, et al. Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down syndrome risk. J Matern Fetal Med 1999; 8, 37-43.

Bahado-Singh RO, Oz UA, Mendilcioglu I, Mahoney MJ. The mid-trimester genetic sonogram. Semin Perinatol 2005; 29, 209-214.

Batukan C, Holzgreve W, Visca E, Tercanli S. Sonographische Hinweiszeichen auf fetale Chromosomenstörungen im zweiten Trimenon. Praxis 2001; 90, 786-795.

Baumann C, Delagarde R, Vuillard E, Oury JF. Pregnancy outcome and infant follow-up after diagnosis of nuchal anomalies at the 1st or 2nd trimester ultrasound examination. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; (30 Suppl 1), 68-74.

Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B: Identification of Second-Trimester Fetuses with Autosomal Trisomy by Use of a Sonographic Scoring Index. Radiology 1994; 193, 135-140.

Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1985; 151, 1078-1079.

Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. Prenat Diagn 2010; 30, 644-652.

Benacerraf BR, Mandell J, Estroff JA, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. Obstet Gynecol 1990; 76, 58-60.

Benacerraf BR, Miller WA, Nadel A, Pauker S, Bromley B: Does Gender have an impact on the sonographic detection of second-trimester fetuses with Down's Syndrome? Ultrasound Obestet Gynecol 1995; 5, 30-33.

Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. N Engl J Med 1987; 317, 1371-1376.

Benacerraf BR, Cnaan A, Gelman R, et al. Can sonographers reliably identify anatomy features associated with Down syndrome? Radiology 1989; 173, 377-380.

Benacerraf BR, Osathanondh R, Frigaletto FP. Sonographic demonstration of hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit: a finding associated with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159, 181-183.

Benacerraf BR, Harlow BL, Frigaletto FP Jr. Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit. A feature of the second trimester fetus with Down's syndrome. J Ultrasound Med 1990; 9, 389-394.

Benacerraf BR, Frigoletto FD. Soft tissue nuchal fold in the second trimester fetus: Standards for normal measurements compared with those with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987; 157, 1146-1149.

Benacerraf BR. Should sonographic screening for fetal Down syndrome be applied to low-risk women? Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15, 451-455.

Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25, 19-24.

Berge SJ, Plath H, Reich RH, Hansmann M. [Significance of prenatal diagnosis of lip-jaw-palatal clefts]. Mund Kiefer Gesichtschir 2002 March; 6, 85-90.

Berlin BM, Norton ME, Sugarman EA, Tsipis JE, Allitto BA. Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel. Obstet Gynecol 1999; 94, 135-138.

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. Australasian Radiology 2007; 51, 218-225.

Bettelheim D, Deutinger J, Bernaschek G. The value of echogenic foci ('golfballs') in the fetal heart as a marker of chromosomal abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14, 98-100.

Borrell A, Costa D, Martinez JM, Puerto B, Carrio A, Ojuel J, Fortuny A: Brachycephaly is ineffective for detection of Down syndrome in early mid-trimester fetuses. Early Hum Dev 1997; 47, 57-61.

Borrelli AL, Borrelli P, Di Domenico A, Felicetti M, Corcione M, Torella M. The incidence of chromosomal anomalies in fetuses affected by mild renal pyelectasis. Minerva Ginecol 2004; 56, 137-140.

Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK [see comments]. Lancet 1998; 352, 1577-1581.

Bromley B, Lieberman E, Laboda L, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. Obstet Gynecol 1995; 86, 998-1001.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf B. Significance of an echogenic heart focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. J Ultrasound Med 1998; 17, 127-133.

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

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med 2002b; 1087-1096.

Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Benacerraf B. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. J Ultrasound Med 2002a; 21, 1387-1394.

Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr., Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? Obstet Gynecol 1994; 83, 647-651.

Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The Incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down's syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997; 10, 321-324.

Bunduki V, Ruano J, Yoshizaki C, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21, 156-160.

Campbell WA, Vintzileos AM, Rodis JF, Ciarleglio L, Craffey A. Eficacy of the biparietal diameter/femur length ratio to detect Down syndrome in patients with an abnormal biochemical screen. Fetal Diagn Ther 1994; 9, 175-182.

Carrera JM, Torrents M, Mortera C *et al.* Routine prenatal ultrasound screening for fetal abnormalities: 22 years' experience. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 March; 5, 174-179.

Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22, 135-137.

Cicero S, Sonek J, McKenna D, *et al*. Nasal bone hypoplasia in fetuses with Trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21, 15-18.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, *et al*. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358, 1665-1667.

Cicero S, Rembouskos G, Vandercruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11- 14- week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23, 218-223.

Chudleigh PM, Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselected population: the results of a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17, 197-202.

Chudleigh PM, Thilaganathan B. Ultraschalldiagnostik in der Geburtshilfe. Elsevier GmbH München; 1. Auflage 2007, S. 100f.

Chitty LS, Chudleigh P, Wright E, Campbell S, Pembrey M. The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12, 391–397.

Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2005; 193, 732-738.

Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? Obstet Gynecol 1992; 79, 770–772.

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, 1327-1333.

Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31, 132-135.

DEGUM-Mitteilungen: Qualitätsanforderungen an die weiterführende differentialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (=DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. Ultraschall in Med. 2001; 22, M91-M93.

Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: do they improve the Down syndrome detection rate? Am J Obstet Gynecol 1998; 178, 441-445.

Deutsches Ärzteblatt: Fetales Genom im Blut der Schwangeren (09.12.2010). URL: http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/43860/Fetales_Genom_im_Blut_der_ Schwangeren.htm (abgerufen am 17.01.2012)

De Vore, GR. Trisomy 21: 91% detection rate using second-trimester ultrasound markers. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16, 133-141.

De Vigan C, Baena N, Cariati E *et al.* Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. Ann Genet 2001 October; 44, 209-217.

Dicke JM, Crane JP. Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management. Obstet Gynecol 1992; 80, 778-782.

Dicke JM, Gray DL, Songster GS, Crane JP. Fetal biometry as a screening tool for the detection of chromosomally abnormal pregnancies. Obstet Gynecol 1889; 74, 726-729.

Doubilet PM, Copel JA, Benson CB, Bahado-Singh RO, Platt LD. Choroid plexus cyst and echogenic intracardiac focus in women at low risk for chromosomal anomalies: the obligation to inform the mother. J Ultrasound Med 2004; 23, 883-885.

Egan JF, Benn P, Borgida AF et al. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. Obstet Gynecol 2000 December; 96, 979-985.

Estroff JA. Prenatal diagnosis and imaging of genetic syndromes. Semin Roentgenol 2004 April; 39, 323-335.

Filly RA. Obstetrical sonography: the best way to terrify a pregnant woman. J Ultrasound Med. 2000; 19, 1-5.

FitzSimmons J, Droste S, Shepard TH *et al.* Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1989; 161, 1174-1177.

FitzSimmons J, Wilson D, Pascoe-Mason J, Shaw CM, Cyr DR, Mack LA. Choroid plexus cysts in fetuses with Trisomy 18. Obstet. Gynecol 1989; 73, 257- 260.

Friese K: Sprechstunde pränataler Ultraschall (Stand: 15.05.2009), aus: Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), o. J. URL: http://gyngh.klinikum.uni-muenchen.de/sprechstunden/ss_ultraprae.html (abgerufen am 20.11.2011)

Furness ME. Choroid plexus cysts and trisomy 18. Lancet 1987; 2, 693.

Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and unacknowledged ethical dilemmas. Soc Sci Med 2003; 56, 2045-2057.

Golden JA, Hyman BT. Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21. J Neuropath Experiment Neurol 1994; 53, 513-520.

Gratton RJ, Hogge WA, Aston CE. Choroid plexus cysts and trisomy 18: risk of modification based on maternal age and multiple-marker screening. Am J Obstet Gynecol 1996; 175, 1493-1497.

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, 1282-1286.

Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones through gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5, 304-307.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. Fetal body ratios in second trimester: a useful tool for identifying chromosomal abnormalities? J Ultrasound Med 1992; 11, 81-85.

Hall B. Mongolism in newborn infants. Clin Pediatr 1966; 5, 4.

Hill LM, Fries J, Hecker J, Grzybek P. Second trimester echogenic small bowel: an increased risk of adverse perinatal outcome. Prenat Diagn 1994; 14, 845-850.

Hobbins JC, Lezotte DC, Persutte WH, DeVore GR, Benacerraf BR, Nyberg DA, Vintzileos AM, Platt LD, Carlson DE, Bahado-Singh RO, Abuhamad AZ. An 8-center study to evaluate the utility of midterm genetic sonograms among high-risk pregnancies. J Ultrasound Med 2003; 22, 33-38.

Holzgreve W, Sohn C, Tercanli S. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2. überarb. Aufl. 2003, S.376.

How HY, Villafane J, Parihus RR, Spinnato JA. Small hyperechoic foci of the fetal cardiac ventricle; a benign sonographic finding? Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4, 205-207.

Howard RJ, Tuck SM, Long J, Thomas VA. The significance of choroid plexus cysts in fetuses at 18-20 weeks. An indication for amniocentesis. Prenat Diagn 1992; 12, 685-688.

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 March 4; 320 (7235), 606-610.

Kesrouani AK, Guibourdenche J, Muller F, Denamur E, Vuillard E, Garel C *et al.* Etiology and outcome of fetal echogenic bowel. Fetal Diagn Ther 2003; 18, 240- 246.

Kupferminc MJ, Tamura RK, Sabbagha RE, Parilla BV, Cohen LS, Pergament E. Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1994; 171, 1068-1071.

LaFollette L, Filly RA, Anderson R, Golbus MS. Fetal femur length to detect trisomy 21. J Ultrasound Med 1989; 8, 657-660.

Langer B, Simeoni U, Montoya Y, Casanova R, Schlaeder G. Antenatal diagnosis of upper urinary tract dilation by ultrasonography. Fetal Diagn Ther 1996; 11, 191-198.

Langman J. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Georg Thieme Verlag 1980; Stuttgart, New York, S. 105 ff.

Levy DW and Mintz MC. The left ventricular echogenic focus: A normal finding. Amer J Roentgenol 1988; 150, 85-86.

Lim KI, Delisle MF, Austin SJ, Wilson RD. Cephalic Index Is Not a Useful Sonographic Marker for Trisomy 21 and Trisomy 18. Fetal Diagn Ther 2004; 19: 491-495.

Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariana S *et al.* Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000; 82, 192-198.

Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987; 157, 803-808.

Lopez R, Rudin C, Schiesser M, Tercanli S, Frey Tirri B, Holzgreve W. Schwangerschaftsausgang bei pränatal diagnostizierter Pyelektasie. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63, 342-348.

Lynch J, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL. Ultrasound detection of Down syndrome: is it really possible? Obstet Gynecol 1989; 73, 267-270.

Manning JE, Ragavendra N, Sayre J *et al.* Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to trisomy 21: a prospective sonographic study of highrisk pregnant women. AJR Am J Roentgenol 1998; 170, 1083-1084.

Marquette GP, Boucher M, Desrochers M, Dallaire L. Screening for trisomy 21 with ultrasonographic determination of biparietal diameter/femur length ratio. Am J Obstet Gynecol 1990; 163, 1604-1605.

Maymon R, Zimerman AL, Weinraub Z, Herman A, Cuckle H. Correlation between nuchal translucency and nuchal skinfold measurements in Down syndrome and unaffected fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008*;* 32, 501-505.

Merati R, Lovotti M, Norchi S, Teatini A, Tehore AC, Belloni C. Prevalence of fetal left ventricular hyperechogenic foci in a low risk population. BR J Obstet Gynecol 1996; 103, 1102-1104.

Merz E: DEGUM – Standards in der gezielten pränatalen Ultraschalldiagnostik (18 – 22 Schwangerschaftswochen). Ultraschall in Med 2001; 22, 199.

Merz E, Eichhorn KH, Hansmann M, Meinel K. Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzialdiagnostische Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum 18 bis 22 Schwangerschaftswochen. Ultraschall in Med 2002; 23, 11–12.

Muller F, Dommergues M, Aubry MC, Simon-Bouy B, Gautier E, Oury JF, Narcy F. Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1995; 173, 508-513.

Murken J., Grimm T., Holinski- Feder E. Taschenbuch Humangenetik. Thieme Verlag 2006; 7. Auflage**:** S. 182; S.184ff; S.202ff; S. 386ff.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K: Fetal nuchal translucency. Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. Br Med J 1992; 304, 867-889.

Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal aneuploidy. Lancet 1992; 340, 704-707.

Nicolaides KH, Azar GB, Byrne D, Masur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester pregnancy. Br Med J 1992; 304, 867-869.

Nicolaides KH, Cheng HH, Abbas A, Snijders RJM, Gosden C. Fetal renal defects: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1992; 7, 1-11.

Nicolaides KH, Shawwa L, Brizot M, Snijders RJ. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 1993; 3, 56-59.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21, 313-321.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004; 19, 45-67.

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

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, 221-226.

Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickock D, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. Radiology 1993; 188, 527-531.

Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. Obstet Gynecol. 1990; 76, 370-377.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 2001; 20, 1053-1063.

Nyberg DA, Resta RG, Luthy MA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1993; 168, 534-538.

Nyberg DA, Souter VL. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. Semin Perinatol 2003; 27, 130-144.

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, 8-14.

Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L *et al*. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. Obstet Gynecol 2004; 104, 1229-1233.

Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L *et al.* Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. J Ultrasound Med 2006; 25, 437-434.

Offerdal K, Blaas H.-G. K, Eik-Nes SH. Prenatal detection of trisomy 21 by second-trimester ultrasound examination and maternal age in a non-selected population of 49 314 births in Norway. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32, 493-500.

Orlandi F, Damiani G, Hallaham TW, Krantz DA, Macri JN. First trimester screening for fetal aneuploidy: biochemestry and nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10, 381-386.

Pandaya PP, Altman DG, Brizot MC, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5, 334-337.

Perpignano MC, Cohen HL, Klein VR *et al.* Fetal choroid plexus cysts: beware the smaller cyst. Radiology 1992; 182, 715-717.

Persutte WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C, Hobbins JC. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10, 12-18.

Perrella R, Duerinckx AJ, Grant E, Tesler F, Tabsh K, Crandall BF. Second-trimester sonographic diagnosis of Down syndrome: role of femur-length shortening and nuchal-fold thickening. AJR 1988; 151, 981-985.

Perry TB, Benzie RJ, Cassar N, Hamilton EF, Stocker J, Toftager-Larsen K, Lippman A. Fetal cephalometry by ultrasound as a screening procedure for the prenatal detection of Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91, 138-143.

Petrikovsky BM, Challenger M, Wyse LJ. Natural history of echogenic foci within ventricles of the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5. 92-94.

Picklesimer AH, Moise KJ, Wolfe HM. The impact of gestational age on the sonographic detection of aneuploidy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193, 1243-1247.

Platt LD, Carlson DE, Medearis AL, Walla CA. Fetal choroid plexus cysts in the second trimester of pregnancy: a cause for concern. Am J Obstet Gynecol 1991; 164, 1652-1656.

Porto M, Murara Y, Warneke LA, Keegan KA. Fetal choroid plexus cysts: an independent risk factor for chromosomal anomalies. J Clin Ultrasound 1993; 21, 103-108.

Raniga S, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? MedGenMed 2006; 8, 9.

Ricketts NEM, Lowe EM, Patel NB. Prenatal diagnosis of choroid plexus cysts. Lancet 1987; 1, 213.

Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schonfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben-Rafael Z *et al*. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. Prenat Diagn 1997; 17, 1001-1009.

Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR and Gewitz MH. In utero thickening of the chordae tendineae: A cause of intracardiac echogenic foci. J Ultrasound Med 1987; 6, 691-695.

Schechter AG, Fakhry J, Shapiro LR, Gewitz MH. The left ventricular echogenic focus (Letter). AJR 1988; 150, 1445-1446.

Schluter PJ, Pritchard G. Mid trimester sonographic findings for the prediction of Down syndrome in a sonographically screened population. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192, 10-16.

Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe; Vorsitzender Dr. R. Müller: Empfehlungen zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft. Broschüre 2002. URL: www.sgumgg.ch

Schwerdtfeger R. Pränataldiagnostik und das Gendiagnostikgesetz: Was? – Wer? – Wie? FRAUENARZT 2010; 51, 22-23.

Sepulveda W, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: a complex scenario. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16, 510-514.

Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis P, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart: a marker of chromosomal abnormality. BR J Obstet Gynecol 1995; 102, 490-492.

Shah YG, Eckl CJ, Stinson SK, Woods JR. Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index and femur length measurements. Not reliable screening techniques for Down syndrome. Obstet Gynecol 1990; 75, 186-188.

Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal Abnormalities. Prenat Diagn 2002; 22, 296-307.

Shipp TD, Bromley B, Mascola M, Benacerraf B. Variation in fetal femur length with respect to maternal race. J Ultrasound Med 2001; 20,141-144.

Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, Malinge MC, Girodon E, Denamur E *et al*. Management of prenatally diagnosed hyperechogenic bowel. Am J Med Genet 2003; 121A, 209.

Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of the echogenic foci in the fetal heart; a prospective study of 228 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8, 225-228.

Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. Lancet 1996; 347, 85-87.

Saunders WB. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations, 5th edn. Philadelphia, PA, 1997; 8–13.

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, 1044-1055.

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

Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks of gestation. Prenat Diag 1994; 14, 543-552.

Snijders RJM, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal Age and Gestational Age- Specific Risk for Chromosomal Defects. Fetal Diagn Ther 1995; 10, 356-367.

Snijders RJM, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, Bradley K. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16, 142-145.

Sonek JD, Nicolaides KH: Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186, 139-141.

Sonek J, McKenna D, Webb D, Croom C, Nicolaides K. Nasal bone lengths throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21, 152-155.

Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis PA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2003; 101, 1009-1016.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. BJOG 2003; 110, 281-286.

Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern. URL: http://www.statistik-mv.de/cms2/STAM_prod/STAM/de/bhf/index.jsp (abgerufen am 28.03.2012)

Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S *et al*. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. Lancet 1997*;* 350, 697-703.

Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. Lancet 1990; 336, 1133.

Van den Hof MC, Wilson DR. Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27, 592-612.

Verdin SM, Economides DL. The role of ultrasonographic markers for trisomy 21 in women with positive serum biochemistry. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105, 63-67.

Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Mariani E, Strobelt N, Pezzullo JC, Ghidini A. Critical reappraisal of the utility of sonographic fetal femur length in the prediction of trisomy 21. Prenat Diagn 2000; 20, 210-214.

Vibhaker NI, Budorick NE, Scioscia AL, Harby LD, Mullen ML, Sklansky MS. Prevalence of aneuploidy with a cardiac intraventricular echogenic focus in an at risk population. J Ultrasound Med 1999; 18, 265-268.

Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S *et al.* First trimester diagnosis of nuchal anomalies: Significance and fetal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2, 314-316.

Vintzileos AM, Guzman ER, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Knuppel RA. Indication-specific accuracy of second-trimester genetic ultrasonography for the detection of trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 1999; 181, 1045-1048.

Vintzileos AM, Campbell WA, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA, Ananth CV. Second trimester ultrasound markers for detection of trisomy 21: which markers are best? Obstet Gynecol 1997; 89, 941-944.

Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. Obstet Gynecol 2003; 101, 905-908.

Walkinshaw S, Pilling D, Spriggs A. Isolated choroid plexus cysts – the need for routine offer of karyotyping. Prenat Diagn 1994; 14, 663-667.

Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD, Ingardia CJ. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16, 123-127.

Wellesley D. Annual report from the Wessex antenatally detected anomalies register. Southampton: Wessex Regional Genetics, Princess Anne Hospital; 1999.

Wellesley D, De Vigan C, Baena N, Cariati E, Stoll C, Boyd PA, Clementi M, Euroscan Group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of trisomy 21: experience from 19 European registers. Annales de Génétique 2004; 47, 373-380.

Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. Br J Obstet Gynecol 1998; 105, 872-876.

Wickstrom EA, Thangavelu M, Parilla BV, Tamura RK, Sabbagha RE. A prospective study of the association between isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormality. Obstet Gynecol 1996; 88, 379-382.

Wilkins I. Separation of the great toe in fetuses with Down syndrome. J Ultrasound Med 1994; 13, 229-231.

Wilson RD, Lynch S, Lessoway VA. Fetal pyelectasis: comparison of postnatal renal pathology with unilateral and bilateral pyelectasis. Prenat Diagn 1997; 17, 451-455.

Winston YE, Horger EO. Down syndrome and femur length. Am J Obstet Gynecol 1988; 159, 1018.

Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB, Nyberg DA. Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. Radiology 2000; 216, 450-456.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. Stand: 28.02.2003. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.3266 (abgerufen am 20.01.2012).

Yeo L, Vintzileos AM. The use of genetic sonography to reduce the need for amniocentesis in women at high-risk for Down syndrome. Semin Perinatol 2003; 27, 152-159.

8 Tabellen-, Abbildungs- und Abkürzungsverzeichnis

8.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Organsysteme, die im Rahmen der Fehlbildungsausschlussdiagnostik untersucht werden.

Tab. 2: Beispiele für gängige Softmarker der Trisomie 21.

Tab. 3: Softmarker, biometrische Maße und Besonderheiten, die in der vorliegenden Studie erfasst und untersucht wurden.

Tab. 4: Häufigkeiten der Softmarker des gesamten Kollektivs.

Tab. 5: Darstellung der prozentualen und absoluten Häufigkeiten verschiedener Softmarker, jeweils für die Gruppe der Trisomie 21-Fälle und der gesunden Fälle.

Tab. 6: Kombinationen der Softmarker in absoluten Zahlen.

Tab. 7: Zusammenfassende Darstellung von Fallzahl, Mittelwerten und Signifikanz biometrischer Maße jeweils für gesunde und kranke Feten (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Tab. 8: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Pyelektasie bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 9: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des White spots bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des hyperechogenen Darms bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 11: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Plexuszysten bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 12: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Sandalenlücke bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 13: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Brachycephalie bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 14: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität der Ratio M Dig 5/4 bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 15: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des verkürzten Femurs bei Gesunden und bei Trisomie 21-Fällen.

Tab. 16: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des Nasenbeins unter Verwendung der 5. Perzentile als *cut off.*

Tab. 17: Darstellung der Häufigkeitsverteilung, Sensitivität und Spezifität des Nasenbeins unter Verwendung des *cut off*'s < 2,5 mm.

Tab. 18: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (Vergleich der Häufigkeitsverteilung gesunde/kranke Feten) jeweils für die Gruppe der über 35-jährigen und unter 35-jährigen Schwangeren (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Tab. 19: Darstellung des durchschnittlichen Gestationsalters bei Entdeckung des Softmarkers.

Tab. 20: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Softmarker zwischen gesunden u. kranken Feten) jeweils für das frühe zweite Trimenon (13.- 19. SSW) und das späte zweite Trimenon (20.- 26. SSW), Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Tab. 21: Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Häufigkeitsverteilung verschiedener Softmarker zwischen frühem und spätem zweiten Trimenon, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Tab. 22: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 19. SSW.

Tab. 23: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 20. SSW.

Tab. 24: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 21. SSW.

Tab. 25: Untersucherspezifische Mittelwerte und p-Wert (Signifikanzniveau $p < 0,05$) für die Parameter Femurlänge, Nasenbeinlänge, Ratio M Dig 5/4, BIP und Kopfindex der gesunden Feten der 22. SSW.

Tab. 26: Geschätztes Risiko für Trisomie 21 (1/gegebene Zahl in der Tabelle) im Verhältnis zum maternalen Alter und der SSW. (Modifiziert nach K.H. Nicolaides. MA, maternales Alter).

Tab. 27: Inzidenzen der Pyelektasie von verschiedenen Autoren.

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Transversaler Schnitt durch das Abdomen eines Fetus in der 21. SSW mit Down Syndrom. Zu sehen ist eine beidseitige Pyelektasie (Messung 1,2) sowie eine Duodenalatresie (Benacerraf, 2010).

Abb. 2: Vorhandene Mittelphalanx *(li. Bild*) und fehlende Mittelphalanx (*re. Bild*) eines 14 Wochen alten Feten (Zalel, 2007).

Abb. 3: Saggitaler Schnitt der Nasenbeine eines Zwillingpaares in der 22. SSW. Zwilling A: Nasenbein darstellbar; Zwilling B mit Trisomie 21 : Nasenbein aplastisch.

Abb. 4: Fußballen mit weitem Abstand zwischen Großzehe und zweiter Zehe bekannt als „Sandalenlücke" bei einem frühen Zweit-Trimester-Fetus mit Down Syndrom (Benacerraf, 2010).

Abb. 5: Der Pfeil markiert eine Plexus-choroideus-Zyste (Van den Hof, 2005).

Abb. 6: White spot im linken Ventrikel des fetalen Herzens (Pfeil) (Van den Hof, 2005).

Abb. 7: Fetaler Darm (Pfeil) mit gleicher Echogenität des benachbarten Knochens (Van den Hof, 2005).

Abb. 8: Nackenödem eines Zweit-Trimester-Fetus im Transversalschnitt des fetalen Kopfes (Benacerraf, 2010).

Abb. 9: Abb. 10: *links*: schematische Darstellung der Messung (= richtig, = falsch) *rechts:* Darstellung der Messung der Nackenfalte im Ultraschallbild.

Abb. 10: Erhöhte Nackentransparenz (NT). Das Amnion liegt dem Chorion noch nicht an (unteres Bildfeld). Die fetale Haut ist eindeutig vom Amnion zu unterscheiden. Gemessen wird die maximale Schwärze in Höhe des fetalen Nackens (Messpunkte innen-innen).

Abb. 11: Karyogramm bei freier Trisomie 21.

Abb. 12: Darstellung der Altersverteilung der Schwangeren mit gesunden Feten.

Abb. 13: Darstellung der Altersverteilung der Schwangeren mit Trisomie 21-Feten.

Abb. 14: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte der Schwangeren mit gesunden Feten.

Abb. 15: Darstellung der Untersuchungszeitpunkte der Schwangeren mit Trisomie 21-Feten.

Abb. 16: Darstellung der Perzentilkurven von Femurlängen gesunder Babys und der Mittelwerte der Femurlängen von Trisomie 21-Feten.

Abb. 17: Darstellung der Perzentilkurven der Ratio M Dig 5/4 gesunder Babys und der Mittelwerte von Trisomie 21-Feten.

Abb. 18: Darstellung der Perzentilkurven des fetalen Nasenbeins gesunder Babys und der Mittelwerte von Trisomie 21-Feten.

Abb. 19: Darstellung der Softmarker und deren Häufigkeiten für zwei Gruppen mütterlichen Alters.

Abb. 20: Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Softmarker für das frühe (13.-19. SSW) und späte 2. Trimenon (20.-26. SSW). Betrachtet wird das gesamte Kollektiv.

Abb. 21: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Nasenbeins anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 1.

Abb. 22: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Nasenbeins anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 2.

Abb. 23: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Femurs anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 1.

Abb. 24: Darstellung der Wachstumskurven des fetalen Femurs anhand der 5., 50., 95. Perzentile und Trendlinien (schwarze Linien) für Untersucher 2.

Abb. 25: Zugrundeliegendes Modell der Regressionsanalyse.

8.3 Abkürzungsverzeichnis

a.-p.	anterior-posterior
Abd. längs	Abdominaler Längsdurchmesser
Abd. quer	Abdominaler Querdurchmesser
AC	Amniozentese
AFP	Alpha-Fetoprotein
AU	Abdomenumfang
AV-Kanal	Atrio-Ventrikular-Kanal
beta-hCG	humanes Choriongonadotropin
BIP	Biparietaler Durchmesser
CPC	Plexuszysten (choroid plexus cysts)
CVS	Chorionzottenbiopsie (chorionic villus sampling)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ETS	Ersttrimesterscreening
FL	Femurlänge
FOD	Frontooccipitaler Durchmesser
Fro	Frontooccipitaler Durchmesser
GA	Gestationsalter
GenDG	Gendiagnostikgesetz
IEF	Intrakardialer echogener Fokus
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Kopfindex
KU	Kopfumfang
MA	Maternales Alter
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NB	Nasenbein
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
Perz.	Perzentile
Ratio M Dig 5/4	Ratio der Mittelphalangen des 4. und 5. Fingers
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGUM	Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
SSW	Schwangerschaftswoche
T21	Trisomie 21
uE3	Unkonjugiertes Estriol
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Zunge (B)	Breite der Zunge
Zunge (L)	Länge der Zunge

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Volker Briese für die Vergabe dieses Promotionsthemas bedanken sowie für seine konstruktive Kritik beim Korrekturlesen der Arbeit.

Gleichzeitig gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn Dr. med. Thomas Külz für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung zu erstellen. Für das entgegengebrachte Vertrauen und seine wertvollen Hinweise bin ich sehr dankbar. Seine stete und freundliche Unterstützung waren eine große Hilfe bei der Verwirklichung der Dissertation.

Ganz besonders danken möchte ich meinen lieben Eltern, die mich immer unterstützen und an mich glauben. Ohne sie wäre so vieles nicht möglich gewesen.
Auch meiner großen Schwester möchte ich danken, weil sie immer für mich da ist.
Ich bin dankbar, eine so tolle, liebevolle und unkomplizierte Familie zu haben.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinem Sebastian. Seine moralische Unterstützung, seine wertvolle Beratung und seine Geduld waren auf dem langen Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit meine wichtigsten Begleiter.

10 Lebenslauf

Name:	Hanna Milimonka
Geburtsdatum:	10.11.1984
Geburtsort:	Berlin
Nationalität:	deutsch

Schulische Bildung:

1997- 2004	Ulrich-von-Hutten Oberschule Berlin
2004	Abitur

Hochschulausbildung:

2004- 2010	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
2006	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2010	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

04/2011- 10/2011	Assistenzärztin für Chirurgie am Boddenklinikum Ribnitz-Damgarten GmbH
Seit 05/2012	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Rostock am Klinikum Südstadt

Wissenschaftliche Arbeit:	Doktorandin an der Universitätsfrauenklinik Rostock Thema: Die Bedeutung sonographischer Softmarker für das Trisomie 21-Screening im zweiten Trimenon

Rostock, den 06.07.2012

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.
Ich versichere außerdem, dass ich keine andere als die angegebene Literatur verwendet habe. Diese Versicherung bezieht sich auch auf alle in der Arbeit enthaltenen Zeichnungen, Skizzen, bildlichen Darstellungen und dergleichen.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Rostock, den 06.07.2012