Aus dem Departement für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Screening auf Trisomie 21 am Ultraschall-B-Bild im zweiten und dritten Trimenon: Anwendung, Vereinfachung und Verbesserung der Gesichtsratio-Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Oettling, Christoph Sebastian
2019

Aus dem Departement für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

Screening auf Trisomie 21 am Ultraschall-B-Bild im zweiten und dritten Trimenon: Anwendung, Vereinfachung und Verbesserung der Gesichtsratio-Methode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Oettling, Christoph Sebastian
2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

Tag der Disputation: 02.04.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 6
1.1 Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft 6
1.2 Screening auf Chromosomenstörungen in der Schwangerschaft 7
1.2.1 Marker im ersten Trimenon 8
1.3 Das Ersttrimesterscreening 8
1.3.1 Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT) 10
1.3.2 Marker im zweiten Trimenon 10

2. Faziale Charakteristika von Feten mit Trisomie 21 im zweiten Trimenon 14
2.1 Nasenbeinhypoplasie 15
2.2 Pränasales Ödem 16
2.3 Mittelgesichtshypoplasie 17
2.4 Kombination mehrerer Gesichtsmarker 19
2.5 Fragestellung 21

3. Material und Methoden 22
3.1 Datenerhebung 22
3.2 Methodik der Messungen 23
3.2.1 Inter- und Intra-Observer-Variabilität 23
3.2.2 Bestimmung der Mandibulo-Maxillar-Linie (MML) 24
3.2.3 Messung der pränasalen Dicke (D1) 25
3.2.4 Messung von D und Berechnung von D2 25
3.2.5 Definition der statistischen und gemessenen Parameter 28
3.2.6 Vereinfachung und Verbesserung der Screening-Methode 29
3.3 Statistische Analysen 30

4. Ergebnisse 31
4.1 Studienpopulation 31
4.2 Reproduzierbarkeit der primären Messwerte D1 und D2 36
4.2.1 Reproduzierbarkeit des Abstandes D zwischen Knochen und Mandibulo-Maxillar-Linie 36
4.2.2 Reproduzierbarkeit des Abstandes D1 zwischen Knochen und Haut 40
4.3 Reproduzierbarkeit der berechneten Parameter D2 und PFSR 42
4.3.1 Reproduzierbarkeit des Abstandes D2 zwischen Haut und MML 42
4.3.2 Reproduzierbarkeit der Prefrontal-Space-Ratio PFSR 44
4.4 Statistischer Vergleich der euploiden mit den T21-Feten 46
4.4.1 PFSR bei euploiden Feten 46
4.4.2 PFSR bei Feten mit Trisomie 21 47
4.4.3 Vergleich der PFS-Ratios 47
4.5 Die PFS-Ratio als Screeningparameter 48
4.5.1 Richtig-Positiv-Rate und Falsch-Positiv-Rate 48
4.5.2 Receiver-Operating-Characteristic (ROC) der PFS-Ratio 49

4.6 Die PFD-Methode: Mögliche Vereinfachung und Verbesserung der Screening-Methode 53

5. Diskussion 60
5.1 Merkmale von Trisomie 21 60
5.2 Bedeutung des Screenings auf Trisomie 21 61
5.3 Bisherige Screening-Methoden 62
5.4 Die PFS-Ratio als neue Screening-Methode 63
5.4.1 Grundlagen 63
5.4.2 Reproduzierbarkeit der Daten 63
5.4.3 Die PFS-Ratio bei 2D-Ultraschallbildern 65
5.5 Verbesserte Screening-Ergebnisse durch Einsatz von D2y als Screening-Parameter 68
5.6 Ausblick 69

6. Zusammenfassung 71
6.1 Zielsetzungen 71
6.2 Methoden 71
6.3 Ergebnisse 71
6.4 Schlussfolgerung 72

7. Anhang 73
7.1 Literaturverzeichnis 73
7.2 Abkürzungsverzeichnis 77
7.3 Tabellenverzeichnis 78
7.4 Abbildungsverzeichnis 78
7.5 Danksagung 80

8. Lebenslauf 81

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift 82

1. Einleitung

1.1 Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft

Ultraschall-Untersuchungen haben einen zentralen Stellenwert in der Betreuung einer jeden Schwangerschaft. In Deutschland sind die Aufgaben, die durch die sonographische Beurteilung der Schwangerschaft zu erfüllen sind, in den Mutterschaftsrichtlinien geklärt und festgelegt [1]. Diese Richtlinien sehen routinemäßig drei Ultraschalluntersuchungen vor. Pro Trimenon soll eine Ultraschall-Untersuchung durchgeführt werden. Mithilfe dieser Untersuchungen soll festgestellt werden, ob die Schwangerschaft normal verläuft bzw. ob sich das Kind regelrecht entwickelt. Das erste Screening sollte in den Schwangerschaftswochen 8+0 bis 11+6 erfolgen, das zweite in den Wochen 18+0 bis 21+6 und das dritte in den Wochen 28+0 bis 31+6.

Bei der ersten Untersuchung wird vor allem die Intaktheit der Schwangerschaft geprüft, der Entbindungstermin festgelegt und Mehrlingsschwangerschaften sowie deren Chorionizität erkannt. Es kann bereits eine erste Beurteilung der anatomischen Strukturen erfolgen.

Bei der zweiten Untersuchung wird die Entwicklung des Feten an sich beurteilt. Dabei kann die Untersuchung in verschiedenen Varianten durchgeführt werden:

Bei der ersten Variante wird die Biometrie des Feten bestimmt. Es erfolgt zudem eine Beurteilung der Fruchtwassermenge, der körperlichen Entwicklung sowie die Lokalisation der Plazenta sowie deren Struktur. Eine systematische Untersuchung der fetalen Morphologie gehört standardmäßig nicht zu dieser Variante. Bei der zweiten Variante erfolgt zusätzlich zur ersten Variante auch die systemische Untersuchung der fetalen Morphologie.

Beim dritten Screening erfolgt wie bei der zweiten Untersuchung die Bestimmung der biometrischen Daten zur Kontrolle der fetalen Wachstumsentwicklung. Ebenso wird nach Hinweiszeichen auf Entwicklungsstörungen durch Bestimmung

Fruchtwassermenge, der körperlicher Entwicklung und der Plazentalokalisation und –Struktur gesucht.

Bei jeder der drei Routineuntersuchungen wird beurteilt, ob eine weiterführende Diagnostik notwendig bzw. indiziert ist. Jede schwangere Frau muss über die Möglichkeiten, Nutzten und mögliche Konsequenzen weiterführender Untersuchungen, z.B. dem Ersttrimesterscreening, aufgeklärt werden. Die Entscheidung, ob eine solche zusätzliche Untersuchung durchgeführt werden sollte, muss unter Abwägung von Risiken und Nutzen, sowie auch der individuellen Wünsche der werdenden Eltern getroffen werden. Wenn aus möglichen Untersuchungsergebnissen keine Konsequenzen gezogen werden, sollte von einer weiterführenden Untersuchung abgeraten werden.

1.2 Screening auf Chromosomenstörungen in der Schwangerschaft

Jede Schwangerschaft birgt das Risiko einer Chromosomenstörung. Dabei umfasst die Trisomie 21 etwa die Hälfte aller Aneuploidien, gefolgt von den Trisomien 18 und 13, dem Turner Syndrom (Monosomie X) und anderen Chromosomenstörungen [2].

Um eine exakte Aussage über den Karyotyp treffen zu können, sind invasive Maßnahmen wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und eine fetale Blutuntersuchung bis heute unerlässlich. Hierbei besteht immer das Risiko einer Fehlgeburt [3]. Infolgedessen werden diese invasiven Maßnahmen nur bei Feten mit Auffälligkeiten oder Müttern mit deutlich erhöhtem Risiko für Chromosomenstörungen durchgeführt. Ultraschallgestützte, nicht-invasive Screeningmethoden basieren auf der Suche nach bestimmten fetalen Anomalien und Merkmalen. Jede chromosomale Störung kann schon intrauterin ein spezifisches Bild einer Fehlbildung aufweisen. Dabei beruht dieses Bild auf der Darstellbarkeit von Fehlbildungen und sogenannten Softmarkern. Diese Softmarker sind sonographisch sichtbare Veränderungen in der fetalen Entwicklung, die mit einem erhöhten Risiko an Chromosomenstörungen einhergehen, die jedoch keine Fehlbildungen per se darstellen. In Abhängigkeit der

jeweiligen Softmarker und der Anzahl der erkennbaren Marker steigt das Risiko für eine Chromosomenstörung deutlich an [4].

1.2.1 Marker im ersten Trimenon

Im ersten Trimenon zeigt sich bei einem Großteil der Feten mit einer Trisomie 21 eine erhöhte Nackentransparenz. Zudem sind das hypoplastische Nasenbein, die Trikuspidalklappenregurgitation und der reverse flow im Ductus venous als Marker beschrieben [5] [6] [7] [8].

Die Ultraschallmarker werden zusammen mit biochemischen Parametern im Rahmen des Ersttrimester-Screenings untersucht.

1.3 Das Ersttrimesterscreening

Diese Untersuchung, die zwischen der 11+0 und 13+6 SSW durchgeführt wird, beinhaltet eine Ultraschalluntersuchung und eine Bestimmung des PAPP-As und des beta-hCGs im mütterlichen Blut. Aus den Abweichungen der Messwerte vom erwarteten Wert kann ein individuelles Risiko für eine Trisomie 21,18 und 13 ermittelt werden [9-12].

Ein besonderes Augenmerk liegt dabei bei der Bestimmung der Nackentransparenz, einer Flüssigkeitsansammlung im Bereich des fetalen Nackens. Die Nackentransparenz ist in gewissem Maße in jeder Schwangerschaft nachweisbar (siehe Abbildung 1). Steigt das Ausmaß jedoch über einen bestimmten Wert an, nimmt auch das Risiko einer möglichen Erkrankung des Feten zu (siehe Abbildung 2). Die sonographische Risikobeurteilung kann durch die Beurteilung des fetalen Nasenknochens und der Blutflüsse im Ductus venosus und über der Trikuspidalklappe erweitert werden.

Die Serummarker werden in Form von MoM (Multiple des Median) angegeben. Dadurch lässt sich die ermittelte Konzentration an das Gestationsalter und zahlreiche mütterliche Charakteristika anpassen. Bei Feten mit einer Trisomie 21 ist das beta hCG verdoppelt und das PAPP-A halbiert. [13] [14,15]

Bei etwa 75% der Feten mit Trisomie 21 ist die Nackentransparenz erhöht. Durch das kombinierte Ersttrimester-Screening, welches aus dem mütterlichen Altersrisiko,

der fetalen NT und den beiden Serummarkern bestehen, lassen sich etwa 90% der betroffenen Feten erkennen bei einer Falsch-Positivrate von 3-5 % [13, 16, 17]. In Kombination mit den Zusatzmarkern Nasenbein, Trikuspidal- und Ductus venosus-Fluss kann die Detektionsrate auf 95% gesteigert werden [18, 19]. Die Detektionsraten für die Trisomie 18 und 13 sind ähnlich [19]

Wichtig ist, dass es sich bei dieser Methode um eine statistische Risikoabschätzung handelt, die nicht mit dem Beweis oder dem Ausschluss einer Erkrankung gleichzusetzen ist. Hierfür ist weiterhin eine invasive diagnostische Maßnahme wie die Amniozentese oder eine Chorionzottenbiopsie nötig. Das Ertsttrimesterscreening kann aber bei der Entscheidung, ob eine dieser invasiven Maßnahmen von den Eltern gewünscht oder von ärztlicher Seite empfohlen wird, weiterhelfen.

Abbildung 1: Fet mit normaler Nackentransparenz

Abbildung 2: Fet mit erhöhter Nackentransparenz

1.3.1 Nicht-invasive pränatale Tests (NIPT)

Die zellfreien fetalen DNA-Analysen (cfDNA) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Sie basieren nicht auf der Sonographie, sollen aber der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Die cfDNA-Analysen werden primär im ersten Trimenon als Alternative oder Zusatz zum kombinierten Ersttrimester-Screening verwendet. Prinzipiell ist dieser Test aber auch in späteren Schwangerschaftswochen noch möglich. Bei diesem Testverfahren wird zellfreie, „schwangerschafts-spezifische“ DNA aus dem Blut der Mutter auf typische Aneuploidien wie Trisomie 21, 18 und 13 untersucht. Daraus ergibt sich analog zu den vorbeschriebenen Screening-Methoden ein Risikowert, welcher bei einem auffälligen Ergebnis mittels invasiver Diagnostik abklärt werden muss.

Studien zu diesen Tests geben für Trisomie 21 eine Detektionsrate von circa 99 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0,1 % an [7, 20-24]. Insofern ist zu vermuten, dass sich aufgrund der deutlich besseren Testgüte der cfDNA-Analyse das Screening auf Trisomie 21 zu Gunsten dieser Methodik verschiebt. Dennoch werden sowohl das Erst- als auch das Zweittrimester-Screening von Relevanz bleiben, da die cfDNA-Analysen bis auf weiteres zu kostenintensiv sind, um sie flächenhaft einzuführen.

1.3.2 Marker im zweiten Trimenon

Im Rahmen des Zweittrimester-Screenings wird die Anatomie des Feten genauer beurteilt. Die Untersuchung erfolgt zwischen der 18 und 22 SSW, da zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Fruchtwassermenge und der Größe der zu untersuchenden Strukturen optimale Bedingungen für die Diagnostik vorliegen. Wie bereits ausführt, kann die Untersuchung die alleinige Beurteilung der biometrischen Daten oder auch die Beurteilung der Organstrukturen des Feten beinhalten. Eine Beurteilung des Trisomie 21 – Risikos wird nur bei spezieller Indikation durchgeführt.

Das Risiko für Chromosomenstörungen wird auf der Basis des Altersrisikos und des Vorliegens von Fehlbildungen und Softmarkern bestimmt. Das Charakteristikum von Softmarkern ist, dass sie im Gegensatz zu „echten“ Fehlbildungen keine Fehlbildungen per se darstellen, die eine nachgeburtliche Behandlung erforderlich machen. Sie stellen vielmehr Ultraschallzeichen dar, die auf Chromosomenstörungen hinweisen. Zahlreiche Softmarker für Chromosomenstörungen, insbesondere für

Trisomie 21 wurden beschrieben. Im Gegensatz zu anderen Chromosomenstörungen sind bei Feten mit Trisomie 21 häufig keine Fehlbildungen zu sehen, so dass die Softmarker bei dieser Chromosomenstörung von größerer Bedeutung sind als bei anderen Aneuploidien [25].

Softmarker weisen häufig Erkennungsraten für Trisomie 21 um etwa 30% auf bei einer Falsch-Positivrate von 5%, so dass sie isoliert betrachtet keine Bedeutung haben. In Kombination verwendet, lassen sich aber Detektionsraten von etwa 75% erreichen [26]. Analog zum Ersttrimesterscreening wird durch die Risikoermittlung ein Risiko berechnet. Schlussendlich erfolgt die abschließende Abklärung mithilfe der invasiven Diagnostik [4, 25, 27, 28].

Typische Softmarker im Screening auf Trisomie 21 sind [4, 25, 29, 30]

- Echogener Fokus im linken Ventrikel
- Ventrikulomegalie
- Nackenödem
- Hyperechogener Darm
- Verkürzter Oberschenkel und Humerus
- Pyelektasie
- Aberrante rechte A. subclavia
- Verkürzter oder fehlender Nasenbeinknochen

Abbildung 3: Hypoechogener Darm

Abbildung 4: Echogener Fokus im linken Ventrikel

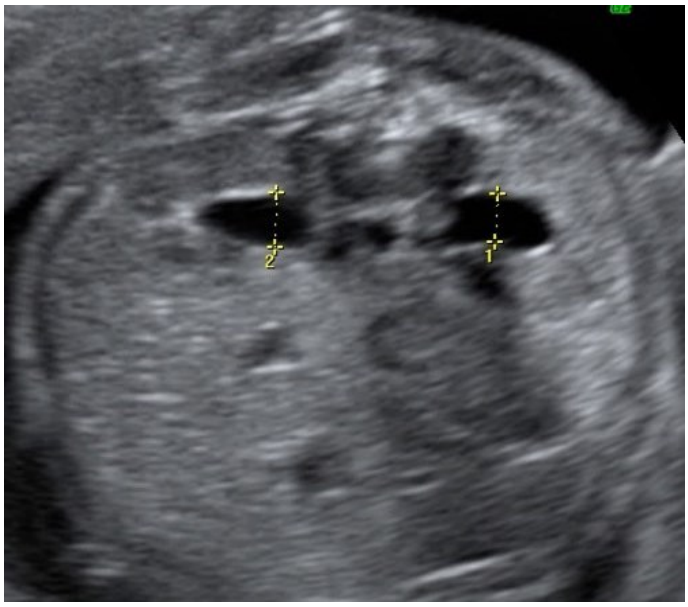

Abbildung 5: Pyelektasie

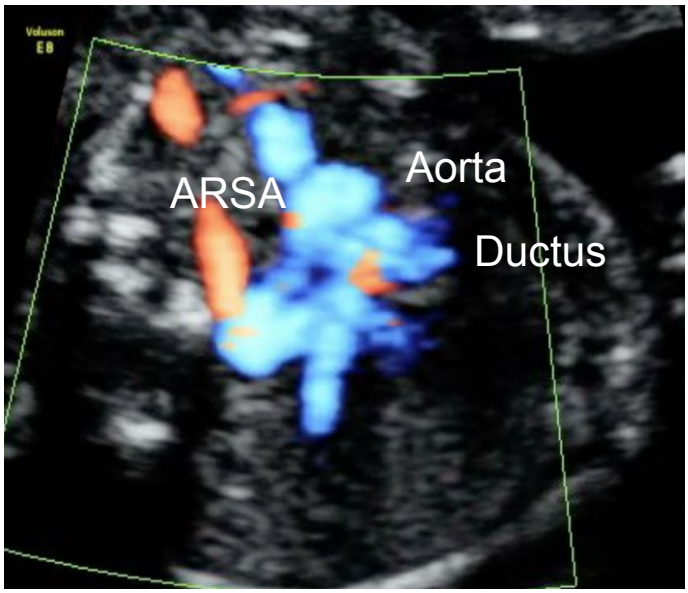

Abbildung 6: Aberrante rechte A. subclavia

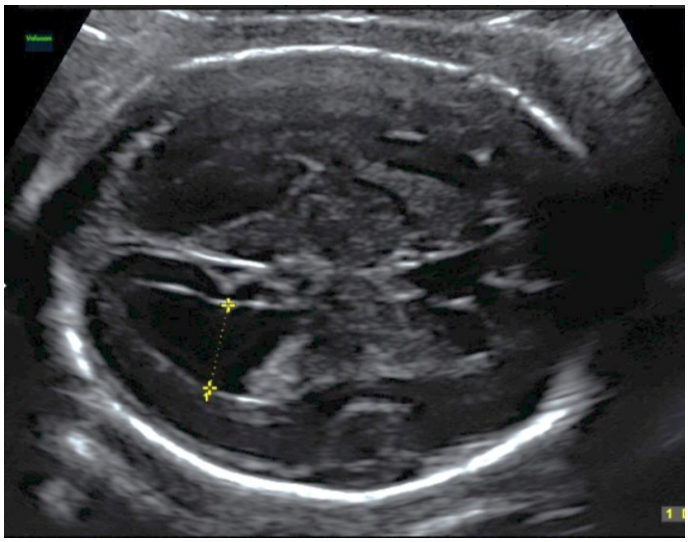

Abbildung 7: Ventrikulomegalie

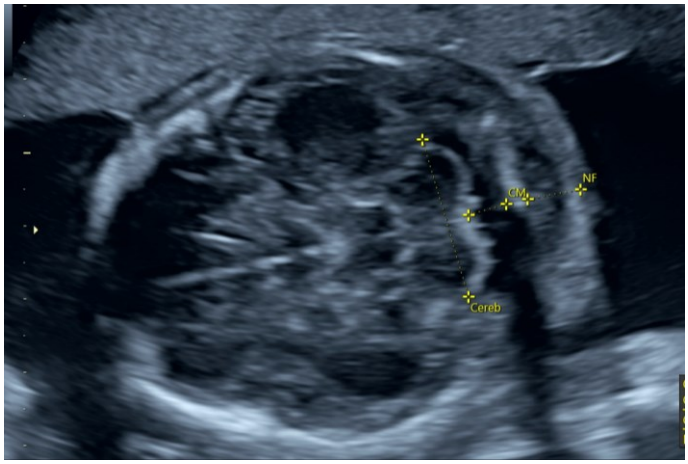

Abbildung 8: Nackenödem

Es wurden zahlreiche weitere Marker wie Brachycephalie, hypoplastische Ohren, Brachydacytylie, Hypoplasie der Midphalanx des kleinen Fingerns oder eine Sandalenfurche beschrieben. Diese haben aber angesichts ihres sehr variablen Erscheinungsbildes keine klinische Bedeutung erlangt.

In Tabelle 1 sind die Detektions- und Falsch-Positivraten der typischen Softmarker beschrieben [25].

Tabelle 1: Detektions- und Falschpositivraten von typischen Softmarkern

Marker	Detektionsraten für Trisomie 21 (%)	Falsch-Positiv-Raten (%)
Echogener Fokus im linken Ventrikel	**24,4**	**3,9**
Ventrikulomegalie	**7,5**	**0,2**
Nackenödem	**26,0**	**1,0**
Hyperechogener Darm	**16,7**	**1,1**
Pyelektasie	**13,9**	**1,7**
Kurzer Humerus	**30,3**	**4,6**
Kurzer Femur	**27,7**	**6,4**
Aberrante rechte A. subclavia	**30,7**	**1,5**
Verkürzter oder fehlender Nasenbeinknochen	**59,8**	**2,8**

2. Faziale Charakteristika von Feten mit Trisomie 21 im zweiten Trimenon

Der Beurteilung des Gesichtsprofils im zweiten Trimenon wird zunehmend mehr Bedeutung geschenkt, da sich durch die objektivierbare Beurteilung des Gesichtsprofils höhere Detektionsraten erreichen lassen als mit der Beurteilung der „klassischen“ Softmarker.

Besonders die Nasenbeinhypoplasie, das pränasale Ödem und die Mittelgesichtshypoplasie sind dabei von Bedeutung. Zunehmend wird auch versucht durch die Kombination mehrerer Einzelparameter eine höhere Testgüte zu erzielen.

2.1 Nasenbeinhypoplasie

Zahlreiche Arbeiten haben die Testgüte des Nasenbeins im ersten und zweiten Trimenon untersucht und fanden ein verkürztes oder fehlendes Nasenbein bei Feten mit einer Trisomie 21. Dabei wird bei einer Nasenbeinlänge von weniger als 2,5 mm von einem hypoplastischen Nasenbein ausgegangen [31, 32]. Agathokleous et al. fassten in einer Meta-Analyse mehrere Studien mit insgesamt 11882 euploiden Schwangerschaften und 210 Feten mit Trisomie 21 zusammen und berichteten über eine Detektions- und Falsch-Positivrate von 59,8 % und 2,8 % für ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein [25]. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Shanks et al. [31, 33, 34]

Abbildung 9: Fehlender Nasenbeinknochen

Abbildung 10: Unauffälliger Nasenbeinknochen

2.2 Pränasales Ödem

Analog zum vorbeschriebenen dorso-nuchalen Ödem liegt bei Feten mit Trisomie 21 auch gehäuft ein pränasales Ödem vor. Persico et al. fanden, dass die pränasale Dicke in ca. 75 % ihrer Trisomie 21-Fälle oberhalb der 95. Perzentile des Normalkollektives lag (16-24 SSW). Bei Maymon et al. lagen 58 % der Feten mit Trisomie 21 oberhalb der 95. Perzentile des Normalkollektives (14-27 SSW) [28, 35-37].

Abbildung 11: Erhöhte pränasale Dicke

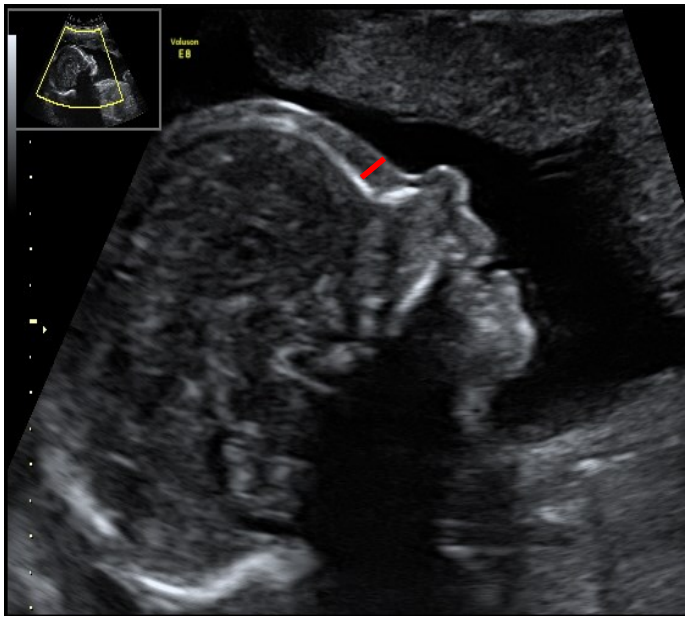

Abbildung 12: Unauffällige pränasale Dicke

2.3 Mittelgesichtshypoplasie

Mehrere Methoden wurden untersucht, um die Mittelgesichtshypoplasie von Feten mit Trisomie 21 zu erkennen bzw. zu quantifizieren.

Sonek et al. untersuchten den fronto-maxillären Gesichtswinkel (FMF Winkel) (Abbildung 13) [38]. Hierbei sollte neben der Mittelgesichtshypoplasie auch das pränasale Ödem bei betroffenen Feten in die Messung miteinbezogen werden. Der FMF-Winkel wurde definiert als Winkel zwischen einer ersten Linie, die vom Os frontale bis zum vorangehenden Teil der Maxilla gezogen wird, und einer zweiten Linie, die parallel zum harten Gaumen angelegt wird (vgl. Abb. 13).

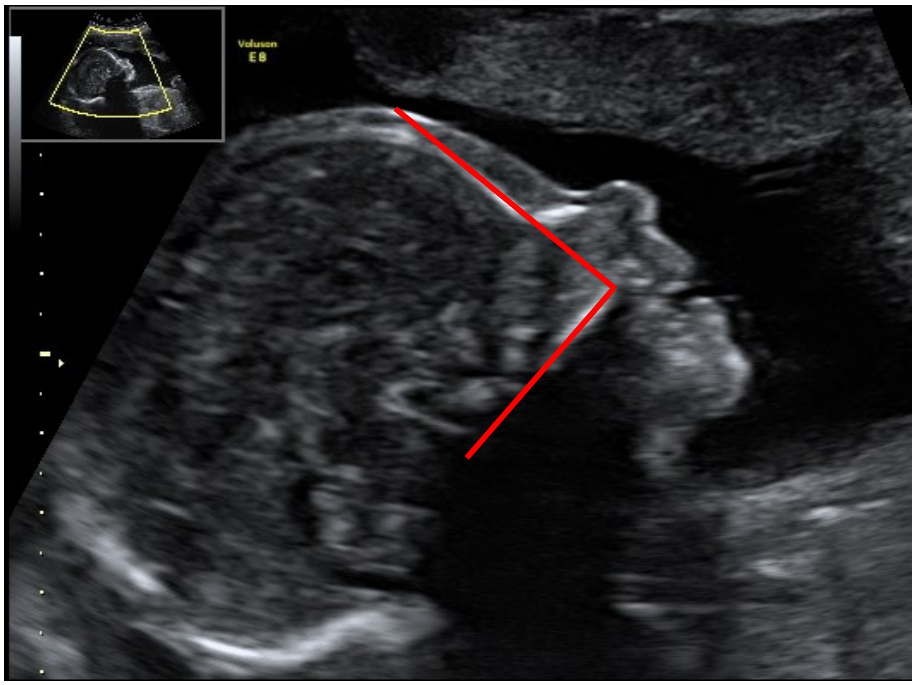

Abbildung 13: Frontomaxillärer Gesichtswinkel

Sonek et al. berichten für diese Parameter von einer Detektionsrate für Trisomie 21 von 88 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5 %. Da aber im zweiten Trimenon der obere Rand des harten Gaumens ungleichmäßig ausgebildet ist, kann es in vielen Fällen schwierig sein, den FMF exakt darzustellen und reproduzierbare Werte zu messen. Dies schränkt die klinische Anwendbarkeit dieser Methode stark ein. [39-41]

Cossellu et al. versuchten die Mittelgesichtshypoplasie mit Hilfe des fronto-sphenoidalen Abstands zu quantifizieren [42]. In 95% der Fälle lag der Abstand bei Feten mit Trisomie 21 unter der 5.Perzentile. Die guten Ergebnisse konnten aber nach Abele et al. nicht reproduziert werden [43]

Weniger Beachtung fand in den bisherigen Studien, dass Feten mit Trisomie 21 eine Oligodentie aufweisen, die konsekutiv zu einer Maxilla-Hypoplasie führt. Die Maxilla ist bei diesen Kindern nach posterior verlagert, wodurch das flache Gesichtsprofil verstärkt wird [44]. Bisherige Studien, die sich mit der Länge der Maxilla in der Schwangerschaft beschäftigen, zeigen, dass in den SSW 11 bis 14 die Länge der Maxilla bei Feten mit einer Trisomie 21 signifikant kürzer ist als bei euploiden Feten [45]. Die Unterschiede waren jedoch zu gering (Median 0,7 mm), als dass dieser Marker klinisch anwendbar sein könnte. Die Ursache für die relative Verkürzung der Maxilla bei Feten mit Trisomie 21 ist unklar, wenngleich die Oligodontie, die eine

typische Gesichtsanomalie bei einer Trisomie 21 darstellt, sicherlich von Bedeutung ist [44].

Die Ergebnisse von Hoopmann et al. [46] aus dem zweiten und dritten Trimenon weisen darauf hin, dass die Maxilla-Länge auch im späteren Verlauf der Schwangerschaft verkürzt ist. Analog zum ersten Trimenon sind die Unterschiede aber nicht groß genug, um sie in die klinische Routine zu überführen.

2.4 Kombination mehrerer Gesichtsmarker

In einer Studie von DeJong-Pleij et al. [36] wurde der Zusammenhang zwischen pränasaler Dicke und Nasenbeinlänge untersucht (PT:NBL-Ratio). Diese beiden Marker eignen sich zur gemeinsamen Beurteilung, da sie im selben Ultraschall-Bild einstellbar sind. Beide Werte wurden bei 106 normalen und 30 Feten mit einer Trisomie 21 zwischen der 14. und 34 SSW gemessen und ins Verhältnis gesetzt. Innerhalb beider Gruppen war die PT:NBL-Ratio jeweils konstant und lag in der Gruppe der normalen Feten im Mittel bei 0,61 und in der Gruppe mit Trisomie 21 bei 1,5. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die PT:NBL-Ratio ein effektiver Marker zur Detektion von Feten mit Trisomie 21 ist

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde eine neue Methode untersucht, die sich den Zusammenhang der nach hinten verlagerten Vorderkante der Maxilla und die erhöhte Dicke der pränasalen Haut zu Nutzen macht (Prefrontal space ratio bzw. PFSR; Gesichtsratio) [47]. In dieser retrospektiven Studie wurden dreidimensionale Ultraschallbilder von fetalen Köpfen zwischen der 16. und 25. SSW so dargestellt, dass ein exakt mittsagittaler Blick auf das fetale Gesicht möglich war. Es wurde dann eine Linie zwischen dem führenden Teil von Kinn und Maxilla (Mandibulo-Maxillar-Linie bzw. MML) gezogen (siehe Abb. 14). Diese Linie wurde bis vor die fetale Stirn verlängert. Zur Bestimmung der Gesichtsratio wurde die Strecke von der Vorderkante der Stirn bis zur pränasalen Haut (D1; siehe Abb. 15) und eine weitere von der Haut bis zur Schnittstelle mit der MML (D2; siehe Abb. 16) gemessen. Die Gesichtsratio ließ sich nicht nur reproduzierbar messen, sie zeigte auch einen signifikanten Unterschied zwischen euploiden und Feten mit einer Trisomie 21.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Gesichtsratio (D2/D1) bei Feten mit T21 signifikant kleiner war als bei euploiden Feten

3D-Ultraschall ist im Gegensatz zu 2D nicht überall verfügbar und die klinische Anwendung von verschiedenen Parametern, wie z.B. Menge an Fruchtwasser und Lage des Feten, abhängig. Deshalb wird in der vorliegenden Studie versucht, anhand von 2D-Ultraschallbildern die Anwendbarkeit der PFSR von Feten mit einer nachgewiesener Trisomie 21 und bei normalen Feten im zweiten und zusätzlich im dritten Trimenon zu überprüfen.

2.5 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, ob die Ergebnisse zum PFSR-Screening, die in der 3D-Pilotstudie erhoben wurden, auch an zweidimensionalen Bildern bestätigt werden können.

Dazu soll im Einzelnen für die Messungen an 2D-Bildern untersucht werden.

- die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und
- die Detektionsrate der 2D-Methode im Screening auf Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon

Zudem soll untersucht werden, ob die Messung des PFD eine ähnliche Testgüte aufweist wie die PFSR. Daher wird in dieser Arbeit zusätzlich zur ursprünglichen Fragestellung in Abschnitt 4.6 die PFD-Methode und ihre statistischen Parameter vorgestellt. In Abschnitt 5.5 werden die Vorteile der vereinfachten Methode diskutiert und mögliche Anwendungen besprochen.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden 2D-Ultraschallbilder aus Zweit- und Dritt-Trimester-Untersuchungen der Abteilung für Pränatalmedizin des Departements für Frauengesundheit der Universitätsklinik Tübingen und der Schwerpunktpraxis Praenatal.com in Nürnberg verwendet. Zur Messung wurden nur Ultraschallbilder herangezogen, bei denen sowohl für euploide als auch für Feten mit einer Trisomie 21 eine exakte mitt-sagittale Darstellung des Gesichts möglich war.

Als Nomalkollektiv wurden Ultraschallbilder von euploiden Feten aus der Datenbank der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit unauffälligem Schwangerschafts-Outcome verwendet. Feten mit Fehlbildungen oder Chromosomenstörungen wurden ausgeschlossen.

Die Gesichtsratio im Normalkollektiv wurde retrospektiv gemessen. Die zur Messung verwendeten DICOM-Bilder entstammten pränatalmedizinschen Routine-untersuchungen, die in der Abteilung für Pränatalmedizin der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Jahr 2011 durchgeführt wurden. Untersuchungen, die aufgrund eines Verdachtes auf eine fetale Anomalie durchgeführt wurden, wurden ausgeschlossen

Die Bilder der Feten mit gesicherter Trisomie 21 wurden aus gesammelten Fällen beider Pränatalzentren in den Jahren von 2000 bis 2012 entnommen.

Von jeder Schwangerschaft wurde für die Analyse jeweils nur ein Ultraschallbild verwendet. Die Ultraschallbilder wurden am Computer mittels eines DICOM-Readers (JiveX DICOM Viewer, Visus, Bochum, Deutschland) vermessen.

Für alle gesammelten Fälle wurden zusätzlich zu D und D1 (D2 und PFSR wurden aus D und D1 berechnet, vgl. Tab. 2) folgende Daten erhoben: mütterliches Alter, Gestationsalter, fetale Biometrie-Daten, Fehlen oder Vorhandensein des Nasenbeins, Länge des Nasenbeins, Nackentransparenz-Dicke und fetaler Karyotyp.

Alle Daten wurden in eine Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingetragen.

3.2 Methodik der Messungen

In der eupoliden Gruppe wurden 279 Feten zwischen der 15. und der 40. Schwangerschaftswoche (Median SSW 21,1) vermessen.

Zur Bestimmung der Gesichtsratio bei Trisomie 21 wurden die Datenbanken beider Pränatalzentren auf Fälle mit gesicherter Trisomie 21 durchsucht, die nach der 16+0 Schwangerschaftswoche untersucht worden waren. In der Abteilung für Pränatalmedizin der Universitätsfrauenklinik Tübingen wurden zwischen der 16. und der 40. Schwangerschaftswoche (Median SSW 21,4) 80 Fälle (2004-2012) und in der Schwerpunktpraxis Praenatal.com in Nürnberg wurden entsprechend 13 (2000-2012) aneuploide Fälle berücksichtigt.

Zwei Trisomie-21 -Fälle mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da es in diesen Fällen nicht möglich war, die Mandibula ausreichend darzustellen. Es konnten somit 91 Fälle mit Trisomie 21 berücksichtigt werden. Wenn mehr als eine Untersuchung pro Schwangerschaft vorhanden war, wurde nur die erste Untersuchung für die Analyse herangezogen.

3.2.1 Inter- und Intra-Observer-Variabilität

Jedes Ultraschallbild wurde von 2 unterschiedlichen Untersuchern vermessen. Beim ersten Untersucher (im Folgenden “Untersucher „U“) handelt es sich um den Autor der vorliegenden Arbeit, zum damaligen Zeitpunkt Doktorand ohne US-Erfahrung. Bei der zweiten Untersucherin (im Folgenden „Untersucher V“) handelte es sich um eine erfahrene Fachärztin mit speziellen US-Qualifikationen (DEGUM II). Die Messungen wurden in Bezug auf den Karyotyp verblindet und ohne Kenntnis des Ergebnisses des anderen Untersuchers vorgenommen. Vom ersten Untersucher „U“ wurden zur Ermittlung der Inter-Observer-Variabilität die Messungen zweimal in zwei kompletten Mess-Serien durchgeführt (Serie „a“ uns Serie „b“), jedoch in zeitlichem Abstand und ohne Kenntnis des ersten Befundes. Vom zweiten Untersucher „V“ wurde jedes Ultraschallbild nur einmal vermessen. Tabelle 2 in Abschnitt 3.2.4 fasst

die Definitionen und Benennungen der Mess-Parameter nochmals kompakt zusammen.

Für die Messung der PFSR wurden nur 2D-DICOM-Bilder in sauberer mitt-sagittaler Darstellung verwendet. Im Idealfall war der proximale und distale Anteil des Corpus Callosum dargestellt. Verwendet wurden nur Bilder, bei denen der ventrale Rand von Mandibula und Maxilla sowie die äußere Kante der knochigen Stirn und die Haut über der Stirn erkennbar waren.

Die Ultraschallbilder wurden zur Messung in dem Maße vergrößert, dass das fetale Profil den größten Teil des Bildes ausmachte. Als Referenzpunkte wurden die Vorderkante der Mandibula (II) geringfügig unterhalb der Zahnknospen und die Vorderkante der Maxilla (I) definiert (vgl. Abb.14).

3.2.2 Bestimmung der Mandibulo-Maxillar-Linie (MML)

Durch die beiden Referenzpunkte I und II in Abbildung 14 wurde eine Linie (MML) gezogen und nach kranial verlängert (Abb. 14)

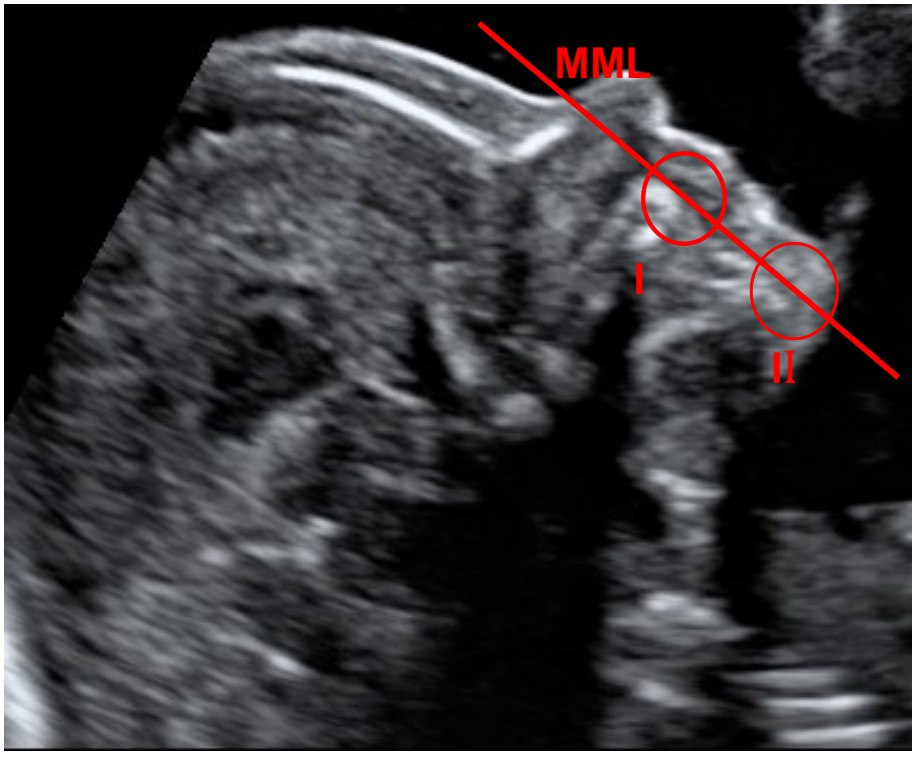

Abbildung 14: Definition der beiden Referenzpunkte (I) "Vorderkante der Mandibula" und (II) "Vorderkante der Maxilla und die Mandibulo-Maxillar-Linie" (MML)

3.2.3 Messung der pränasalen Dicke (D1)

Der Abstand zwischen dem kaudalen Rand des Os frontale und der Haut wurde in einer Linie gemessen, die möglichst parallel zur Unterkante der Maxilla verläuft. Die Messung wird knapp oberhalb des Punktes, an dem sich die Haut über der Stirn nach vorne über das Nasenbein legt, angesetzt (Abb. 15).

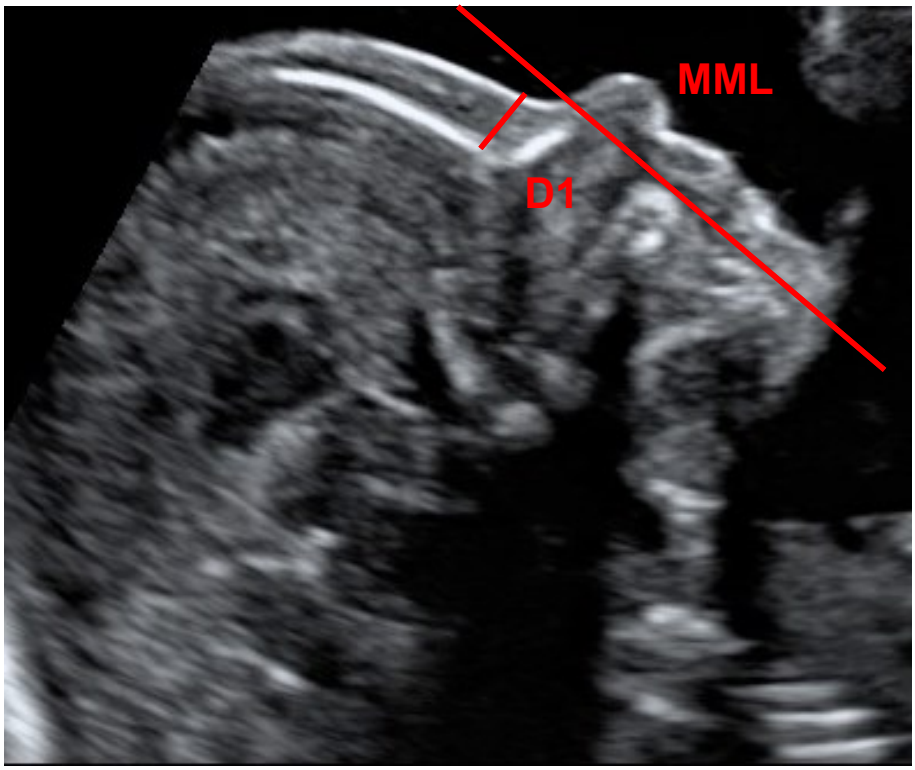

Abbildung 15: Definition von D1

3.2.4 Messung von D und Berechnung von D2

Für die Bestimmung des Abstandes Knochen/MM-Linie wurde die D1-Linie bis zur MML durchgezogen und der Gesamtabstand D zwischen Knochen und MM-Linie gemessen (Abb. 16). Der gesuchte Wert D2 wurde dann berechnet, indem von der Gesamtstrecke D die Strecke D1 abgezogen wurde (D2 = D – D1) (Abb. 17). Bei der deskriptiv-statistischen Analyse der Messdaten und ihrer Reproduzierbarkeit in Abschnitt 4 werden deshalb zunächst die Roh-Messdaten D und D1 analysiert (s. Bland-Altman-Plots in Abb. 26 und 27). In 22 Fällen, die ausschließlich zur Gruppe

der Feten mit Trisomie 21 gehörten, lag die MM-Linie bzw. der relevante Messpunkt unterhalb der Hautoberfläche (D < D1, Abb. 18) und die Differenz D2 = D – D1 und damit auch der Zielparameter PFSR ergaben negative Werte.

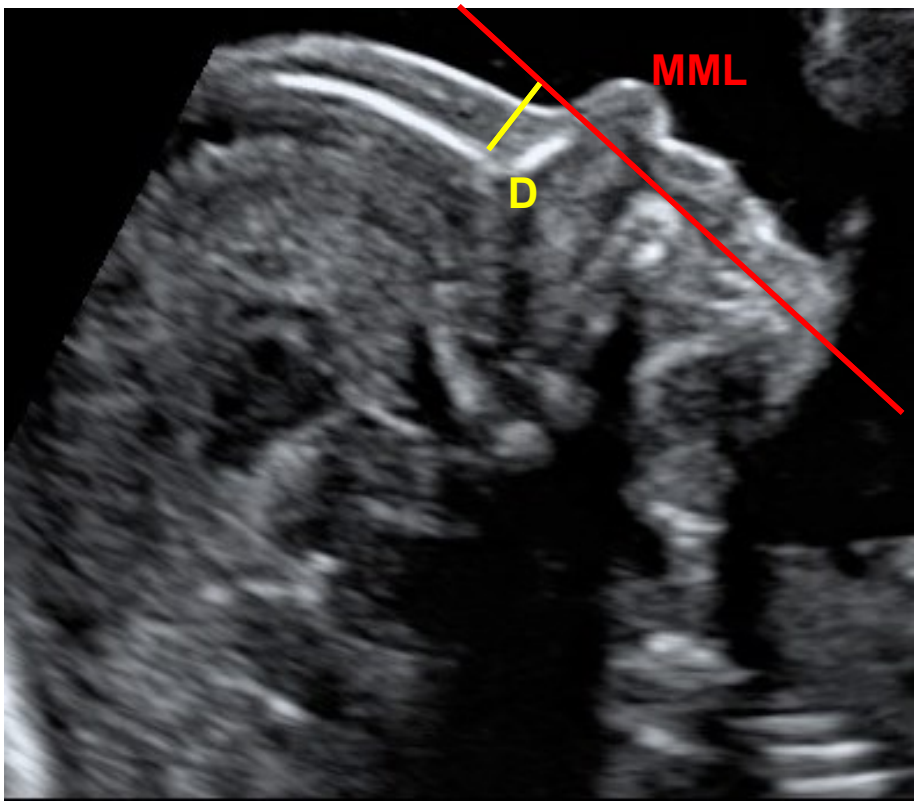

Abbildung 16: Definition von D

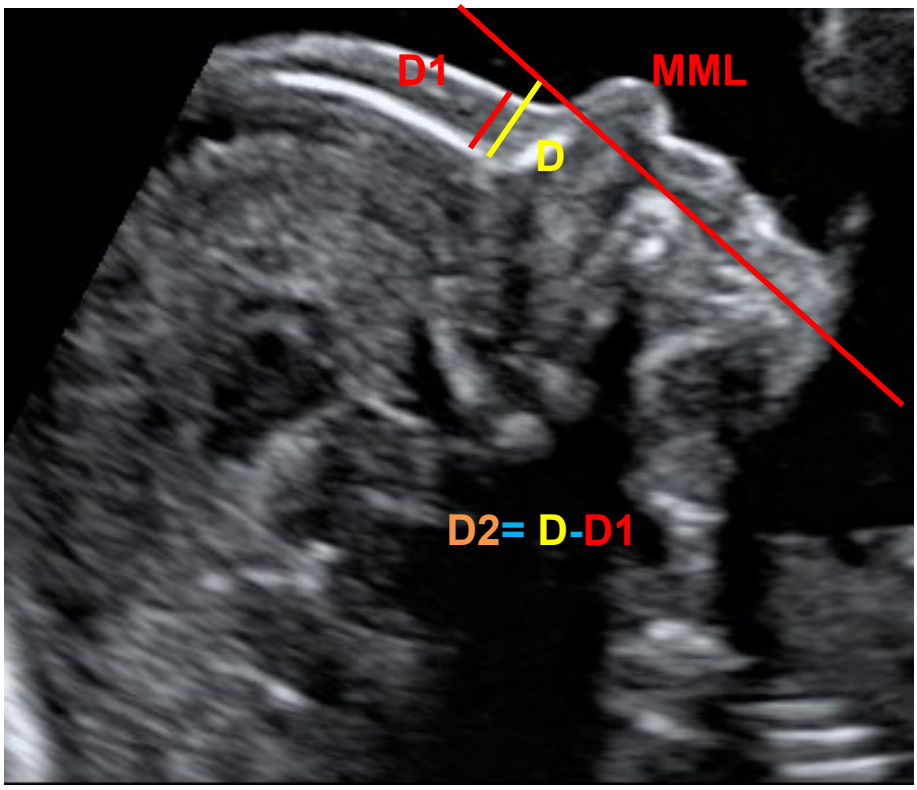

Abbildung 17: Definition von D2

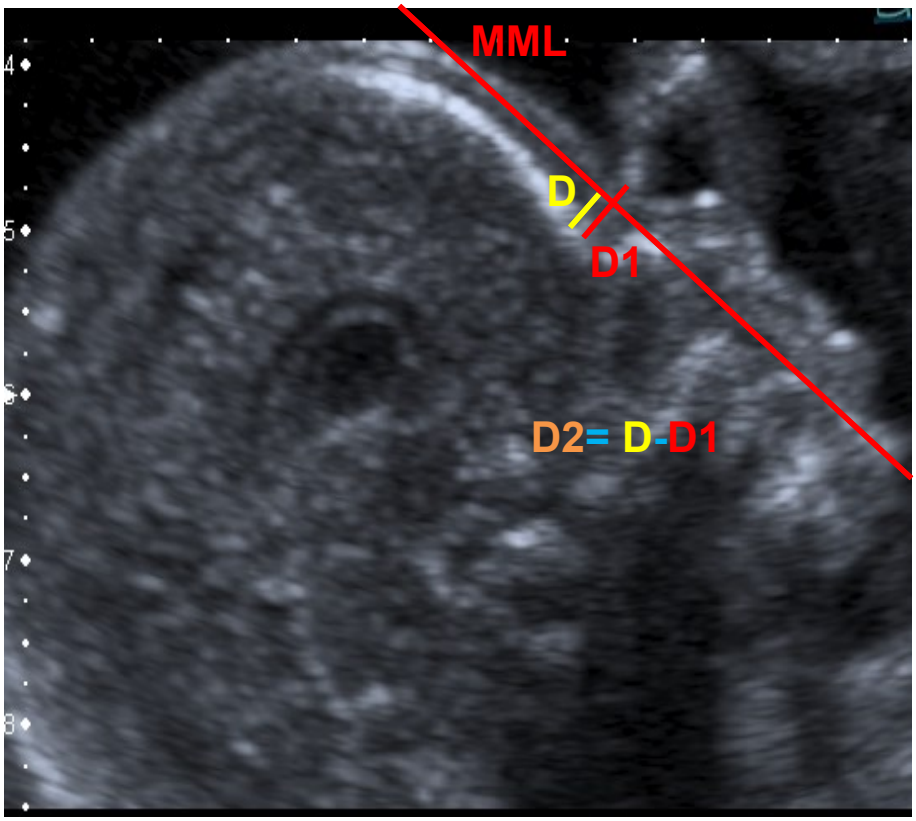

Abbildung 18: Beispiel für negative PFSR

Die Prefrontal Space Ratio (PFSR) wurde als D2 dividiert durch D1 festgelegt und war im Falle von Abb.18 negativ.

Abbildung 19 stellt das Gesichtsprofil eines euploiden Feten dem eines Feten mit Trisomie 21 gegenüber. Hierbei sieht man deutlich die erhöhte pränasale Dicke [48]. Auch die bei Feten mit Trisomie 21 häufig nach hinten verlagerte Maxilla ist hier gut zu sehen.

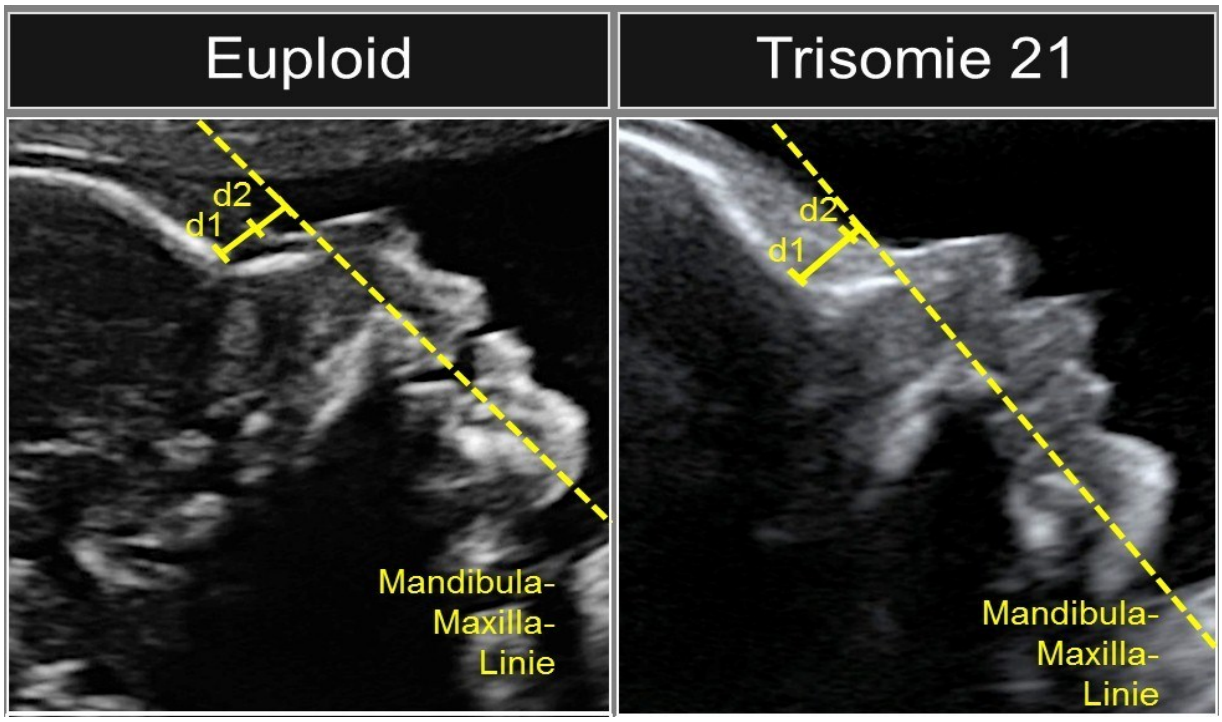

Abbildung 19: Vergleich der PFSR eines euploiden Feten und eines Feten mit Trisomie 21

3.2.5 Definition der statistischen und gemessenen Parameter

An den Ultraschallbildern wurden, wie in Abschnitten 3.2.1-3 bereits ausgeführt und in den Abb. 14, 15, 16 und 17 illustriert, folgende Parameter gemessen:

- Der Abstand D zwischen Knochenoberfläche K und MM-Linie (MML)
- Der Abstand D1 zwischen Knochenoberfläche K und Hautoberfläche H

Der Parameter D2 (Abstand MM-Linie/H) wurde als Differenz D2=D-D1 berechnet.

Wenn der Messpunkt auf der MM-Linie unterhalb der Hautoberfläche zu liegen kam, nahm die Differenz D= D - D1 (und damit auch die berechnete PFS-Ratio) negative Werte an. Negative D2- und PFSR-Werte traten ausschließlich bei Feten mit Trisomie 21 auf, und zwar bei insgesamt 22 Fällen.

Diese Mess-Parameter wurden von zwei Untersuchern unabhängig und ohne Kenntnis des chromosomalen Status und der anderen Messergebnisse gemessen. Der erste Untersucher (im Folgenden „ U“) ist der Autor dieser Arbeit und war zum

Zeitpunkt der Messungen Student ohne Ultraschall-Erfahrung. Von „U“ wurden zwei unabhängige Mess-Serien (Serie „a“ und Serie „b“) durchgeführt. Die Mess-Serie wurde mehrere Tage nach der ersten Mess-Serie, d.h. ohne direkte Kenntnis der Vorergebnisse, durchgeführt. Beim zweiten Untersucher (im Folgenden „V“) handelt es sich um eine Fachärztin mit spezieller Ultraschall-Qualifikation (DEGUM II). Von „V“ wurde nur eine Mess-Serie durchgeführt. Tabelle 2 stellt die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Definitionen und die Bezeichnungen der gemessenen und berechneten Parameter zusammen:

3.2.6 Vereinfachung und Verbesserung der Screening-Methode

Bei der Datenanalyse wurde sichtbar, dass die Screening-Ergebnisse sichtbar besser ausfallen, wenn anstelle des Quotienten D2/D1 alleine der Parameter D2 eingesetzt wird. Abschnitt 4.6 zeigt die Ergebnisse dieser vereinfachten Methode, und in Abschnitt 5.5 wird die vorgeschlagene vereinfachte Screeningmethode und ihre mögliche praktische Anwendung diskutiert. Da dieser Screening-Ansatz auf der Distanz zwischen Hautoberfläche und MM-Linie beruht wird für diese vereinfachte Methode im Folgenden – zur Unterscheidung von der der „Präfrontalen Space-Ratio“- bzw. „PFSR“-Methode – die Bezeichnung **„Präfrontale Distanz“-Methode** bzw. **„PFD“-Methode** eingeführt.

Tabelle 2: Parameter, Definitionen und mathematische/statistische Formeln

Definitionen: **1. Gemessene Parameter:**	**Bezeichnung**	**Untersucher "U":** **1. Messung: "a"**	**2. Messung: "b"**	**Mittelwert)+ von a und b**	**Unters. "V": Eine Messung**	**Gesamt-Mittelwert)***
Abstand K-MM	D	Da	Db	Du	Dv	Dm
Abstand K-H	D1	D1a	D1b	D1u	D1v	D1m
2. Berechnete Parameter:						
Abstand H-MM	D2 = D-D1	D2a	D2b	D2u	D2v	D2m
PFS-Ratio	PFSR = D2/D1	PFSRa	PFSRb	PFSRu	PFSRv	PFSRm
PFD	D2y = D2 - (0,127*GA - 0,371) in mm			D2yu	D2yv	D2ym
Richtig-pos-Rate)**	RPR = "richtig-positive" / tatsächl. Kranke			RPRu	RPRv	RPRm
Richtig-neg-Rate)*+	RNR = "richtig-negative" / tats. Gesunde			RNRu	RNRv	RNRm
Falsch-pos-Rate)++	FPR = "falsch-positive" / tatsächl.Gesunde			FPRu	FPRv	FPRm
Korrelationskoeffiz.	r: parametrisch, berechnet nach Pearson (siehe z. B. in Altman DG, 1991)					

Legende:
PFSR: Prefrontal space-Ratio

PFD: Prefrontal Distance; zur Herleitung des Korrektur-Terms (0,127*GA - 0,371) s. Abschnitt 4.7

GA Gestationsalter in Wochen

K-MM Distanz zwischen Knochen und Mandibulo-Maxillar-Linie

K-H Distanz zwischen Knochen und Haut

H-MM Distanz zwischen Haut und

)+ Arithmetischer Mittelwert der Ergebnisse von Untersucher U: Du = (Da + Db) / 2

)* Arithmetischer Mittelwert der Ergebnisse beider Untersucher:

Dm = (Du + Dv) / 2 = ((Da+Db)/2 +Dv) / 2; dabei wurde der Mittelwert der beiden Messungen von U gleich gewichtet wie die Einzelmessung der erfahrenen Untersucherin V

)** RPR = "Sensitivität", d. h. Prozentanteil der im Screening erkannten und tatsächlich betroffenen ("richtig-positive") an der Gesamtzahl der tatsächlichen T21-Feten

)*+ RNR = "Spezifität", d. h. Prozentanteil der im Screening als gesund klassifizierten und tatsächlich gesunden ("richtig-negative") an der Gesamtzahl der tatsächlich euploiden Feten

)++ FPR = "Falsch-pos.-Rate" bzw. "100% - Spezifität", d. h. Prozentanteil der im Screening fälschlich als krank klassifizierten, tatsächlich jedoch gesunden Feten ("falsch-positive") an der Gesamtzahl der euploiden, d. h. tatsächlich gesunden Feten

3.3 Statistische Analysen

Die Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit wurde für ein 95 %-Konfidenzintervall überprüft.

Die Spannweite bei den euploiden Feten wurde mittels linearen Regressionsanalysen basierend auf dem Gestationsalter berechnet. Um die relevanten Kovariationen bezüglich mütterlichem Alter und Gestationsalter sowie Länge des Nasenbeins und pränasale Dicke in MoM, biparietaler Durchmesser und Kopfumpfang ebenso des abnormalen Karyotypes zu bestimmen, wurden multiple Regressionsanalysen angewendet.

Nachdem durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test für beide Gruppen eine ausreichende Übereinstimmung dieser Parameter mit der Normalverteilung bestätigt werden konnte, wurde die Verteilung der PFS-Ratio in der Gruppe mit einer Trisomie 21 mittels Student-t-Test mit der Verteilung der PFS-Ratio der euploiden Gruppe verglichen. Messungen des Nasenbeins und der pränasalen Dicke wurden, entsprechend dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung, in MoM-Werte umgewandelt. Die entsprechenden Formeln zur Berechnung des jeweiligen Medians lauten:

Länge des Nasenbeins: -0,65 + 0,28* x GA; p< 0,0001, r=0,853

Pränasale Dicke: -0,63 + 0,23* x GA; p<0,0001, r=0,785

(GA heißt „Gestationsalter in Wochen“)

Die Testgüte der Screening-Methode wurde basierend auf dem mütterlichen Alter kombiniert mit der PFS-Ratio simuliert. Hierfür wurden Werte für das mütterliche Alter und der PFS-Ratio für 20 000 euploide Schwangerschaften und 20 000 Schwangerschaften mit einer Trisomie 21 in der 20. Schwangerschaftswoche simuliert. Die Standardabweichungen und die Korrelationskoeffizienten für die PFS-Ratio wurden aus unserer Studie übernommen [49, 50]. Die Verteilung des mütterlichen Alters von Schwangerschaften in England und Wales aus den Jahren 2000 bis 2002 wurde zu Grunde gelegt. Für jede untersuchte Konstellation wurde das altersbezogene mütterliche Risiko für eine Trisomie 21 am Termin berechnet und bezogen auf das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Screenings angepasst. Die PFS-Ratio war in beiden Gruppen normal verteilt. Es wurde daher ein Wahrscheinlichkeitsquotient für Trisomie 21 für jede PFS-Ratio basierend auf einem Gauß`schen Modell berechnet. Der Wahrscheinlichkeitsquotient wurde mit dem mütterlichen- und gestationsalterbezogenen Risiko multipliziert. Richtig-Positiv- und Falsch-Positiv-Raten wurden als Anteil der Fälle mit einem Risiko über einem bestimmten Schwellenwert berechnet.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel for Mac 2011 (Redmond/ Washington, United States) und IBM SPSS Version 20 (Armonk/ New York, United States) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Für die Datenanalyse werden Ultraschallbilder von 372 Schwangerschaften verwendet. Von diesen 372 Fällen waren 279 Fälle euploid und 93 Fälle waren von

einer Trisomie 21 betroffen, von denen zwei wegen unzureichenden Bildmaterials ausgeschlossen wurden. Das mediane mütterliche Alter in der euploiden Gruppe lag bei 30,7 Jahre mit einer Spannweite von 19,0 bis 45,9 Jahren (Abb.20). Das mediane Gestationsalter zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung lag bei 21,6 SSW mit einer Spannweite von 15,0 bis 40,0 SSW (Abb. 21). Das mediane mütterliche Alter in der Gruppe mit Trisomie 21 lag bei 36,3 Jahre mit einer Spannweite von 17,2 bis 49,5 Jahren (Abb.22). Zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung lag das mediane Gestationsalter in dieser Gruppe bei 21,4 SSW (von 15,0 bis 40,3 SSW) (Abb.23)

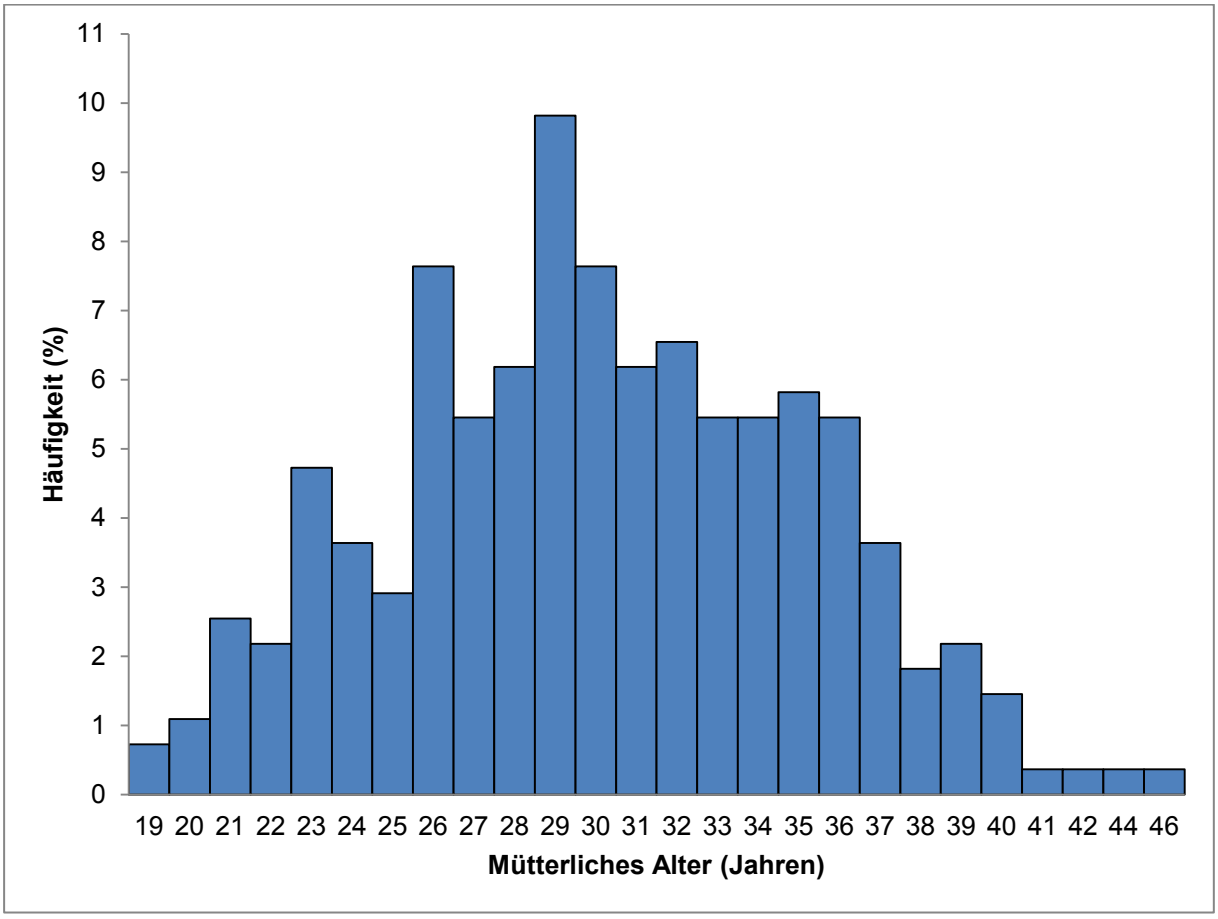

Abbildung 20: Altersverteilung der Mütter in der euploiden Gruppe

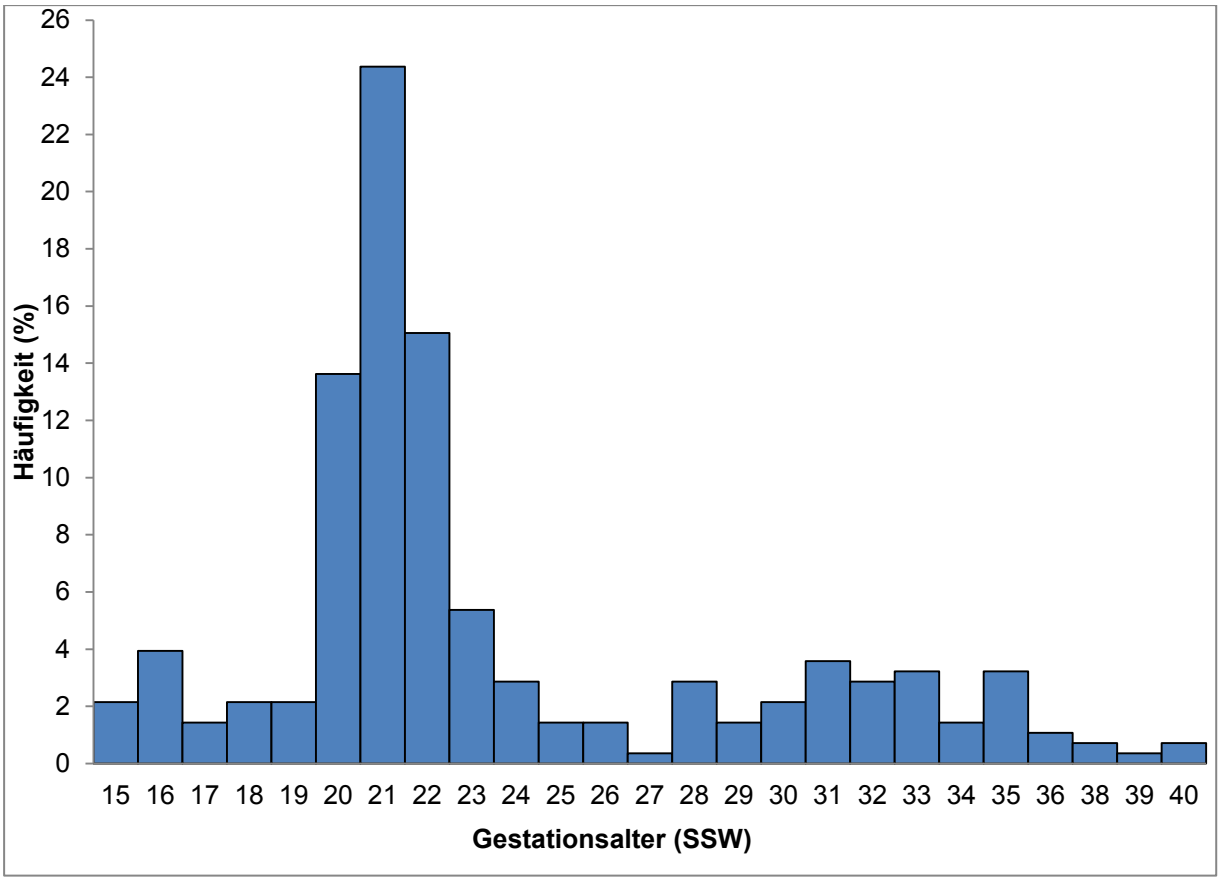

Abbildung 21: Verteilung des Gestationsalters in der euploiden Gruppe

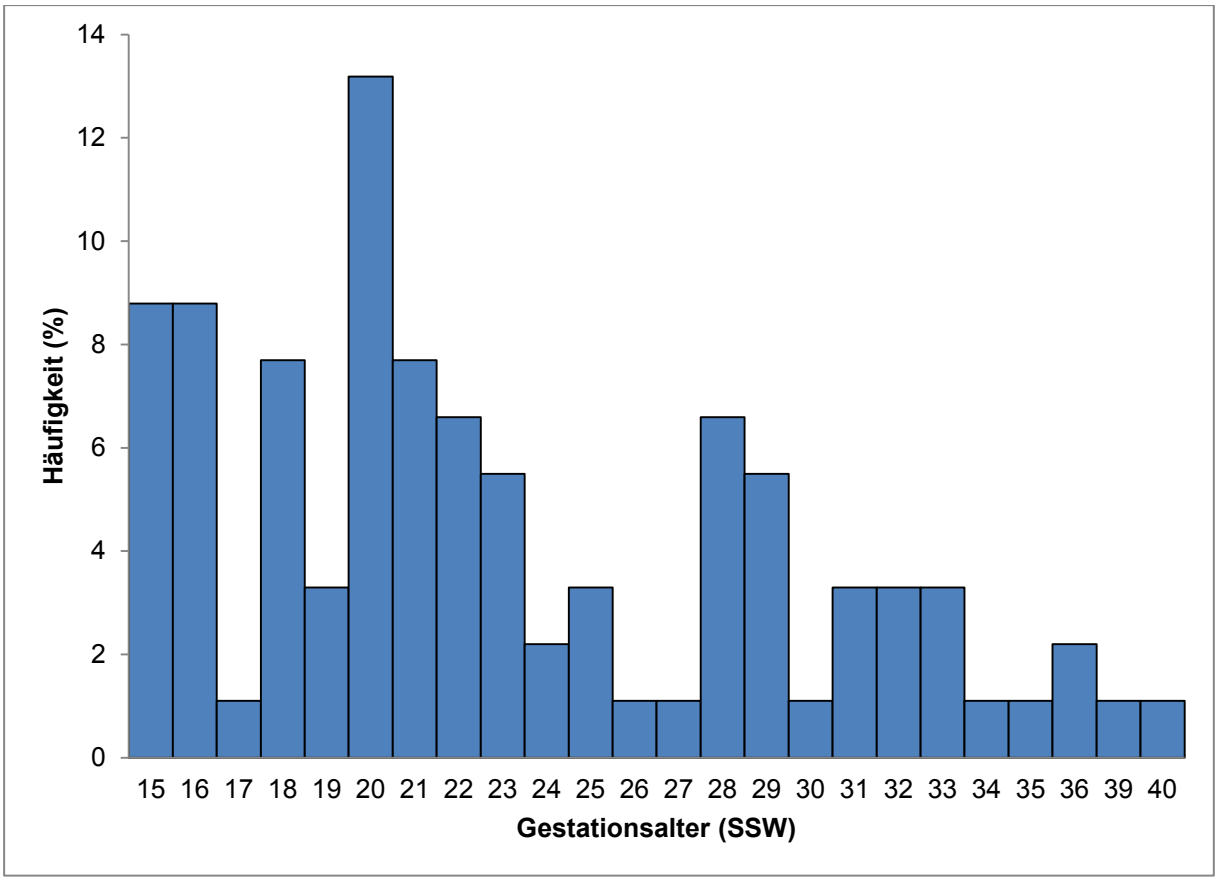

Abbildung 22: Verteilung des Gestationsalters in der Trisomie-21-Gruppe

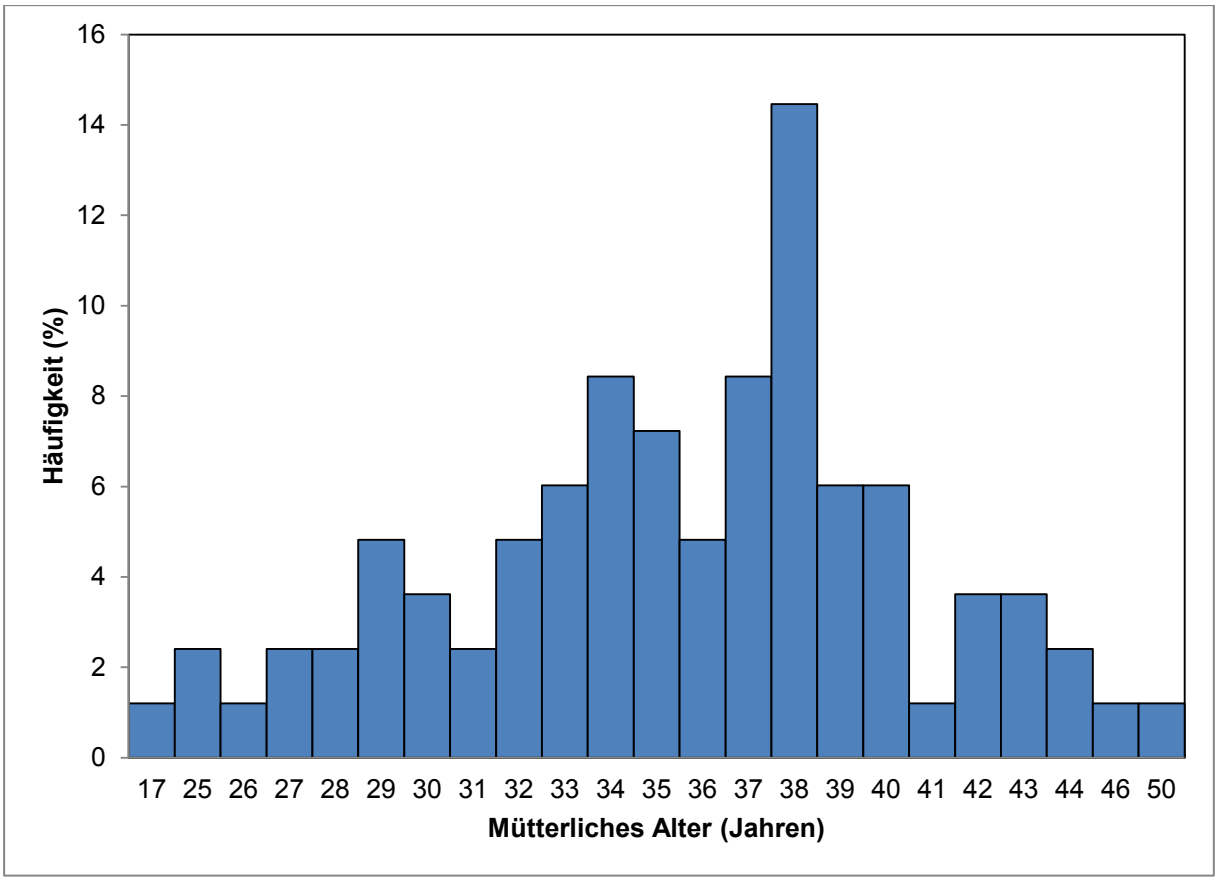

Abbildung 23: Altersverteilung der Mütter in der Trisomie-21-Gruppe

208 (75,4 %) der euploiden und 63 (69,2 %) der Fälle mit T21 befanden sich zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung zwischen der 14+0 und 25+0 SSW. Zwischen der 26+0 und 40+0 SSW waren es in der euploiden Gruppe 68 (24,6 %) und in der T21-Gruppe 28 (30,3 %) Fälle. Beide Gruppen waren ausschließlich kaukasischer Ethnizität. Tabelle 3 zeigt die mütterlichen und schwangerschaftsbezogenen Charakteristika der Studienpopulation [48].

Tabelle 3: Mütterliche und Schwangerschaftsbezogene Charakteristika

Mütterliche und Schwangerschaftsbezogene Charakteristika	**Euploid n=279**	**Trisomie 21 n=91**
Mütterliches Alter in Jahren, Median (Spannbreite)	30,5 (19,0 bis 45,9)	36.3 (17,2 bis 49,5)
Gestationsalter in Wochen, Median (Spannbreite)	21,1 (15,0 bis 40,0)	21,4 (15,0 bis 40,3)
Zweit-Trimester-Untersuchungen (14 – 25 SSW), n (%)	208 (75,4 %)	63 (69,2 %)
Dritt-Trimester-Untersuchungen (26 – 40 SSW), n (%)	68 (24,6 %)	28 (30,3 %)
Kaukasische Ethnizität, n (%)	279 (100 %)	91 (100 %)

4.2 Reproduzierbarkeit der primären Messwerte D1 und D2

Im Folgenden wird die Zuverlässigkeit der Messung des Abstandes der Knochenoberfläche zur MML (D) und Abstandes der Knochenoberfläche von der Hautoberfläche (D1) untersucht. Aus diesen gemessenen Primärparameter werden dann im Weiteren alle Folgeparameter (Abstand Hautoberfläche-MML D2 = D –D1 und die „PFSR“ = D2/D1) berechnet.

4.2.1 Reproduzierbarkeit des Abstandes D zwischen Knochen und Mandibulo- Maxillar-Linie

Abb. 24 zeigt die Abhängigkeit des Knochen-MML-Abstandes D vom GA. Zwischen der 15. Und 40. SSW steigen die D-Werte sowohl der euploiden als auch der T21 Feten kontinuierlich an, wobei erwartungsgemäß dieser Abstand bei Feten mit T21 durch die Mittelgesichtshypoplasie niedriger liegt als der entsprechende Wert bei euploiden Feten. Die Punktwolken zeigen erhebliche Streuungen und im mittleren Bereich der D-Werte Überlappungen.

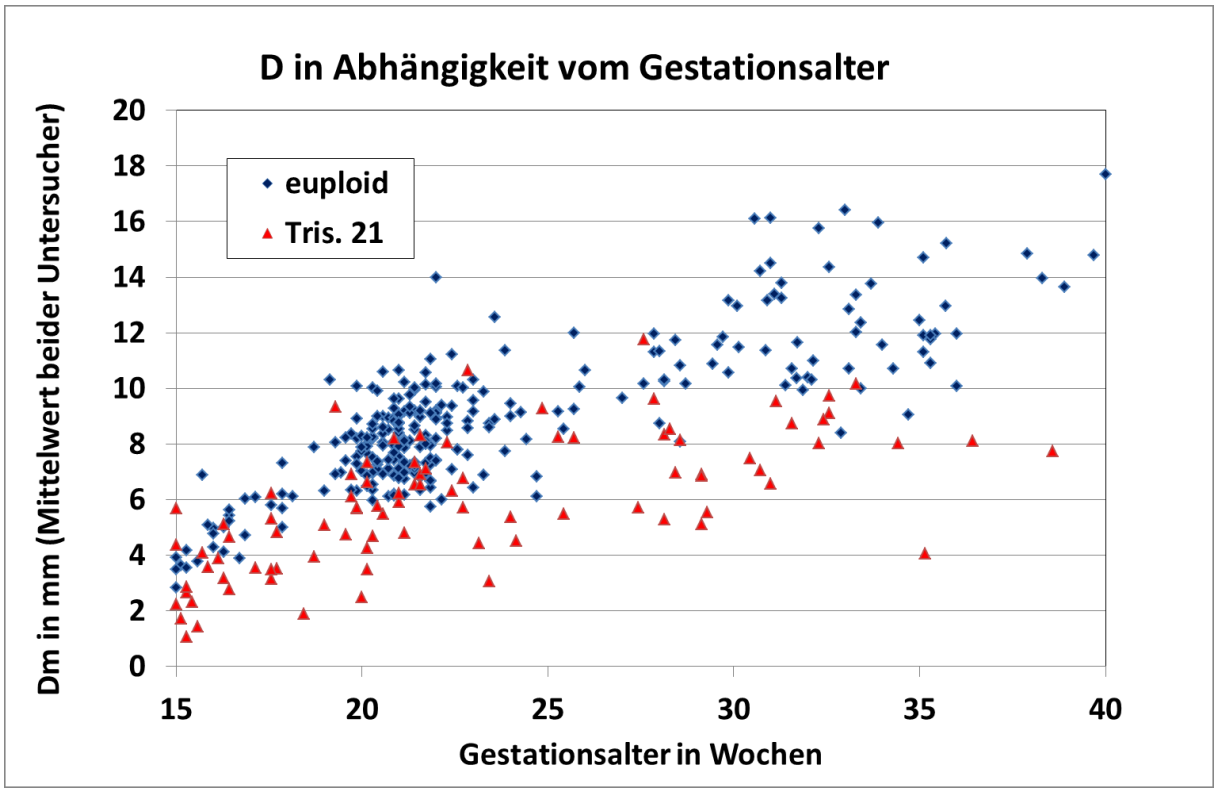

Abbildung 24: Abhängigkeit der Dm-Strecke vom Gestationsalter

Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von D

Abb. 25 zeigt in Form eines Streudiagrammes die Korrelation der Messserien a und b von Untersucher 1. Es zeigt sich eine sehr gute Korrelation der Werte, der zugehörige Korrelationskoeffizient (nach Pearson berechnet) bestätigt die hervorragende Korrelation: der Korrelationskoeffiezient der Intra-Observer-Messwerte lag für gesunde Feten bei 0,995. für T21 Feten bei 0,985 und für die gesamte Population bei 0,993 (siehe Tabelle 6).

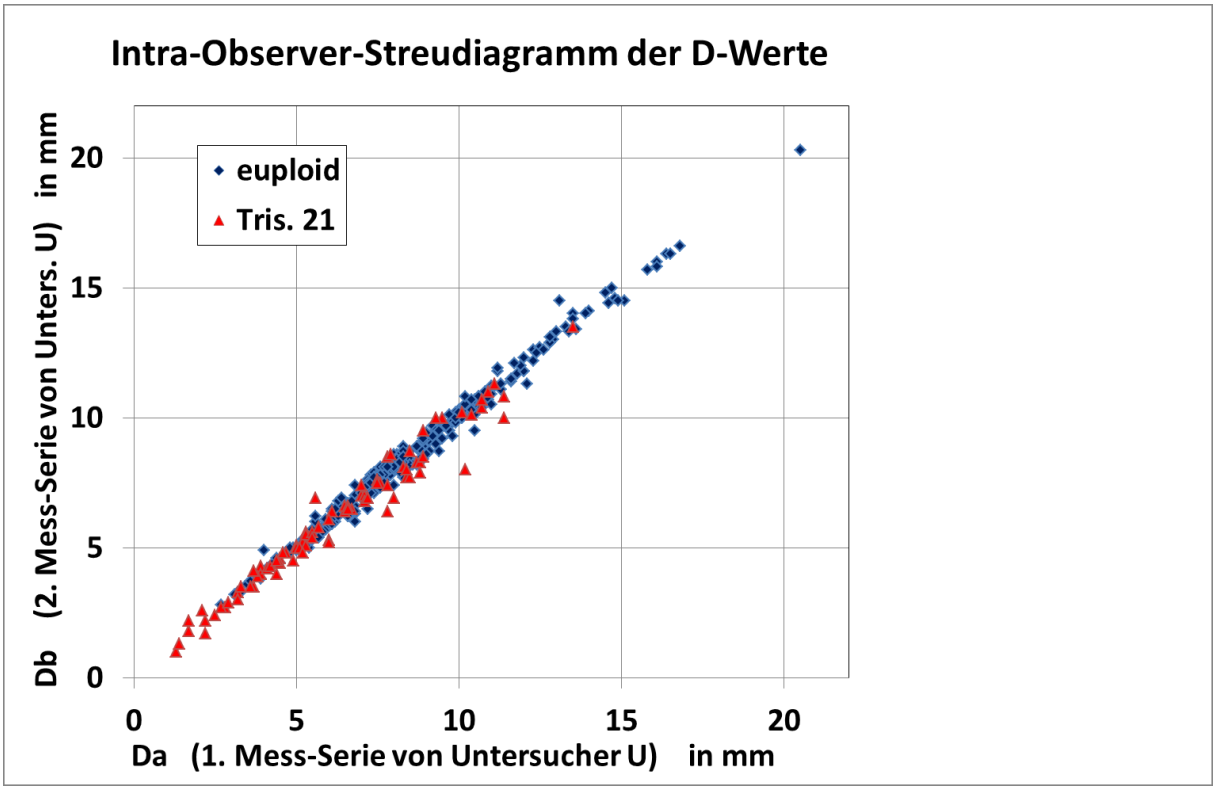

Abbildung 25: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von Du

Tabelle 4: Parametrische Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

Messwerte	Intra-Observer	Inter-Obserser	Gesund	Trisomie 21	Gesamt
r (Da, Db)	X		0,995	0,985	0,993
r (Du, Dv)		X	0,927	0,911	0,926
r (D1a, D1b)	X		0,996	0,997	0,997
r (D1u, D1v)		X	0,961	0,917	0,942
r (D2a, D2b)	X		0,985	0,983	0,985
r (D2u, D2v)		X	0,869	0,848	0,902
r (PFSRa;PFSRb)	X		0,991	0,436	0,519

r (PFSRu;PFSRv)		X	0,789	0,819	0,875

Aus den gemessenen und berechneten Werten der beiden Untersucher U (Mess-Serie a und b) und V (nur eine Mess-Serie) wurden mit dem Programm Excel die parametrischen Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Es sind drei Stellen hinter dem Komma angegeben, um einen Feinvergleich der sowieso hohen Korrelationen der Werte zu ermöglichen.

Abb.26 zeigt in Form eines Bland-Altman-Plots die Verteilung der Differenzen der beiden Messwerte über den gesamten Messbereich des Knochen-MML-Abstandes, der eine Spannweite von 1-17 mm aufweist. Die Delta-Werte streuen über den gesamten Messbereich um etwa +/- 0,7 mm um den Mittelwert. Dieses „Limits of agreement“ („LOA“) entsprechen dem Intervall von +/- 1,96*SD der Differenzen und beinhalten (Normalverteilung vorausgesetzt) 95 % der berechneten Differenzen. Der systematische Messfehler beider Mess-Serien zeigte mit einem BIAS von -0,01 mm nur eine minimale Abweichung. Somit kann bei der Betrachtung der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von einer ausreichenden Präzision der Messung dieses Parameters über den gesamten Messbereich ausgegangen werden.

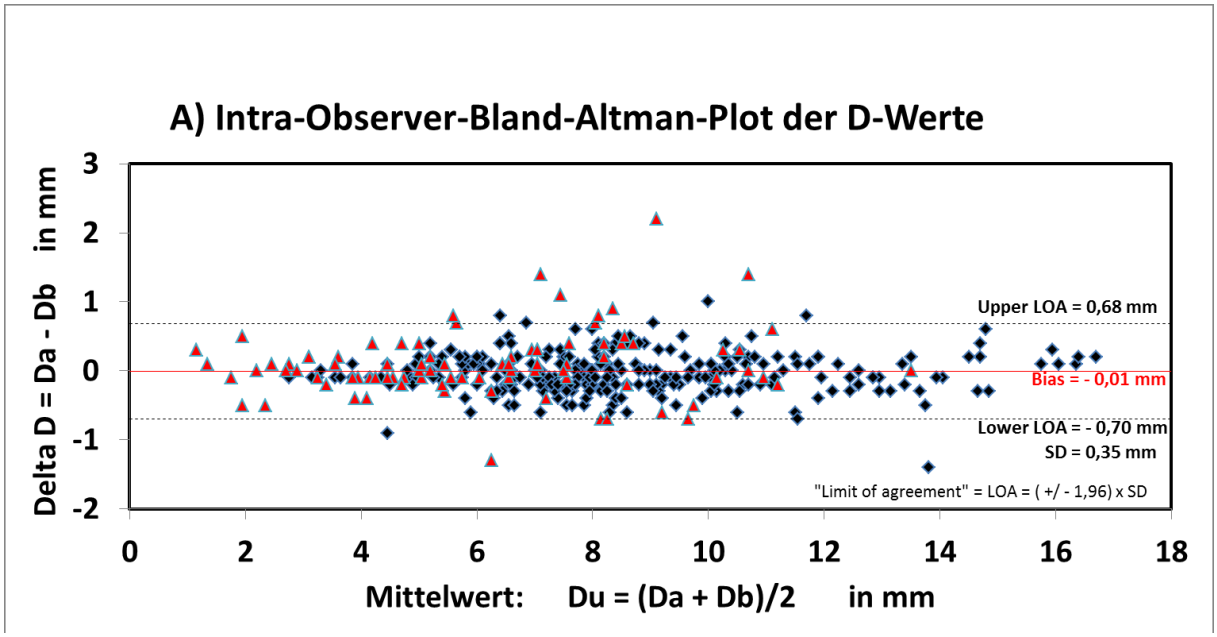

Abbildung 26: Intra-Observer-Bland-Altman-Plot der Du-Werte

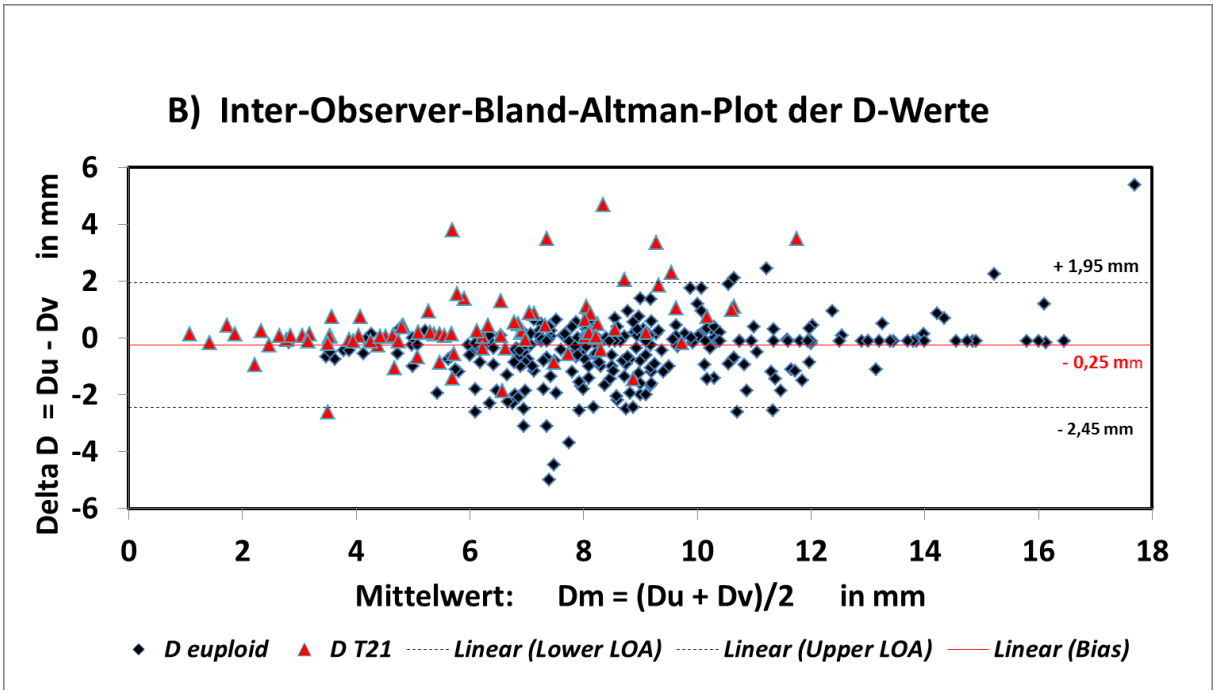

Abbildung 27: Inter-Observer-Bland-Altman-Polt der Dm-Werte

Inter-Observer-Reproduzierbarkeit von D

Abb. 28 zeigt das Streudiagramm der D-Messwerte beide Untersucher. Es zeigt sich bei unterschiedlichen Untersuchern eine stärkere Streuung der Werte, hier vor allem im mittleren Messbereich zwischen 4 und 12 mm. Die in Tabelle 4 angegebenen Korrelationskoeffizienten zeigen auch hier eine gute Korrelation der Messwerte, jedoch auf einem niedrigeren Niveau als bei der Inter-Observer-Korrelation: Die Inter-Observer-Korrelationskoeffizienten lagen für gesunde Feten bei 0,927, für T21-Feten bei 0,911 und für die Gesamtpopulation bei 0,926.

In Bland-Altman-Plot der Inter-Observer-Streuung des D-Wertes (Abb. 27) zeigt sich ebenfalls diese erhöhte Streuung: Bei einem BIAS von -0,25 mm beträgt hier die Spannweite des „LOA“ von -2,45 mm bis +1,95 mm.

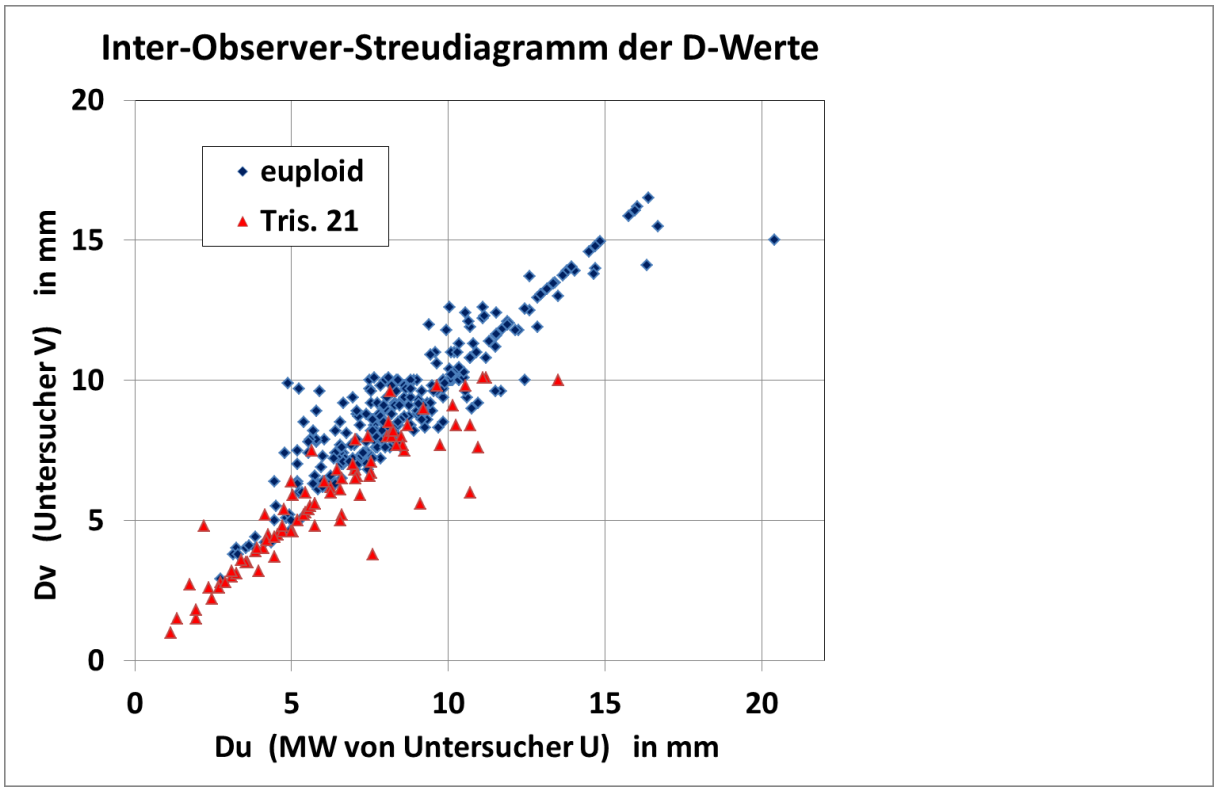

Abbildung 28: Inter-Observer-Streudiagramm der Dv-Werte

Im mittleren Messbereich betragen die Differenzen einzelner Messwerte bis zu 5 mm, der weitaus überwiegende Anteil der Messergebnisse beider Untersucher liegen jedoch in einem Bereich von +/- 2,2 mm, d. h. die Abweichungen machen in manchen Fällen immerhin bis zu einem Drittel der Mittelwerte aus (Beispiel: Du = 8 mm, Dv = 4 mm, MW der beiden Messungen 6 mm, Differenz 4 mm, Abweichung der beiden Messwerte vom MW +/-2 mm bzw. 33 % des MW).

4.2.2 Reproduzierbarkeit des Abstandes D1 zwischen Knochen und Haut

Abb. 29 fasst die Messungen des Knochen-Hautoberflächen-Abstandes in Abhängigkeit vom GA zusammen: Dieser Abstand steigt von ca. 2-3 mm in der SSW 15 auf Werte zwischen 5 und 9 mm ab der SSW 30 an, die Knochen-Haut-Abstände der euploiden Feten liegen tendenziell etwas unterhalb der Werte der T21-Messwerte, wobei die letzteren eine deutlich ausgeprägtere Streuung zeigen.

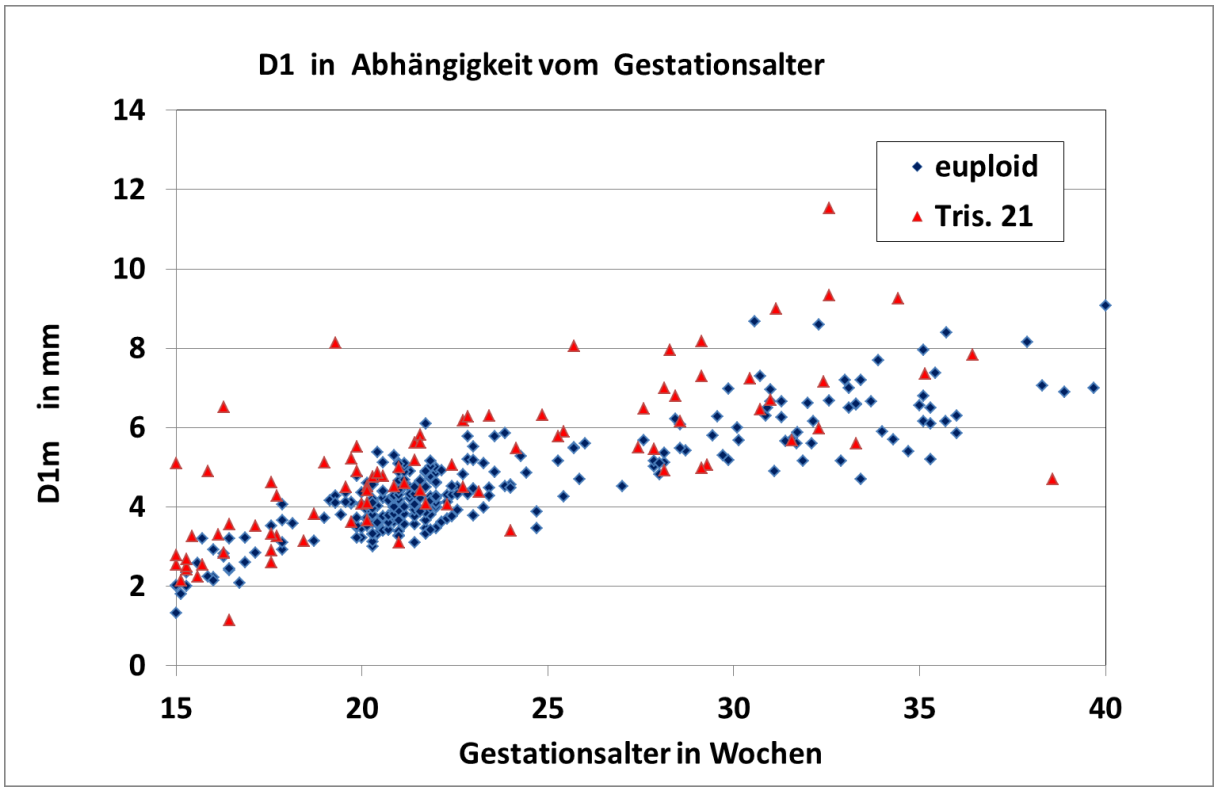

Abbildung 29: D1m in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von D1

Die Intra-Observer-Korrelation der D1-Messwerte von Untersucher U zeigte ein ähnliches Bild wie bereits die Intra-Observer-Präzision des Messwertes D; die Korrelationskoeffizienten der gesunden, der an T21 erkrankten und der Gesamtpopulation lagen zwischen 0,996 und 0,997 (Tab. 4). Da der Scatter-Plot Abb. 25 entspricht, wurde auf seine Darstellung verzichtet.

Inter-Observer-Reproduzierbarkeit von D1

Im Inter-Observer-Streudiagramm der D1-Werte (Abb. 30) zeigt sich wiederum eine gute Korrelation (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,917 und 0,961 in Tab. 4). Mit Ausnahme einiger stärker abweichender Messwerte vor allem der T21-Feten lagen alle Messpunkte im Inter-Observer-Streudiagramm im Bereich der Diagonalen.

Die in Bland-Altman-Plots darstellbare Verteilung der Messabweichungen der D1-Werte (Knochen-Haut-Abstand) lagen im gesamten Messbereich von D1 (1 mm < D1 < 11 mm) in einem ähnlichen Bereich wie bei den in Abschnitt 4.2.1 und in Abb. 26 und 27 für D berechneten Parameterwerte, deswegen werden im folgenden diese

Parameter angeben und auf die explizite Darstellung der entsprechenden Bland-Altmann-Plots, die den in Abb. 30 gezeigten Bildern entsprechen, wird verzichtet:

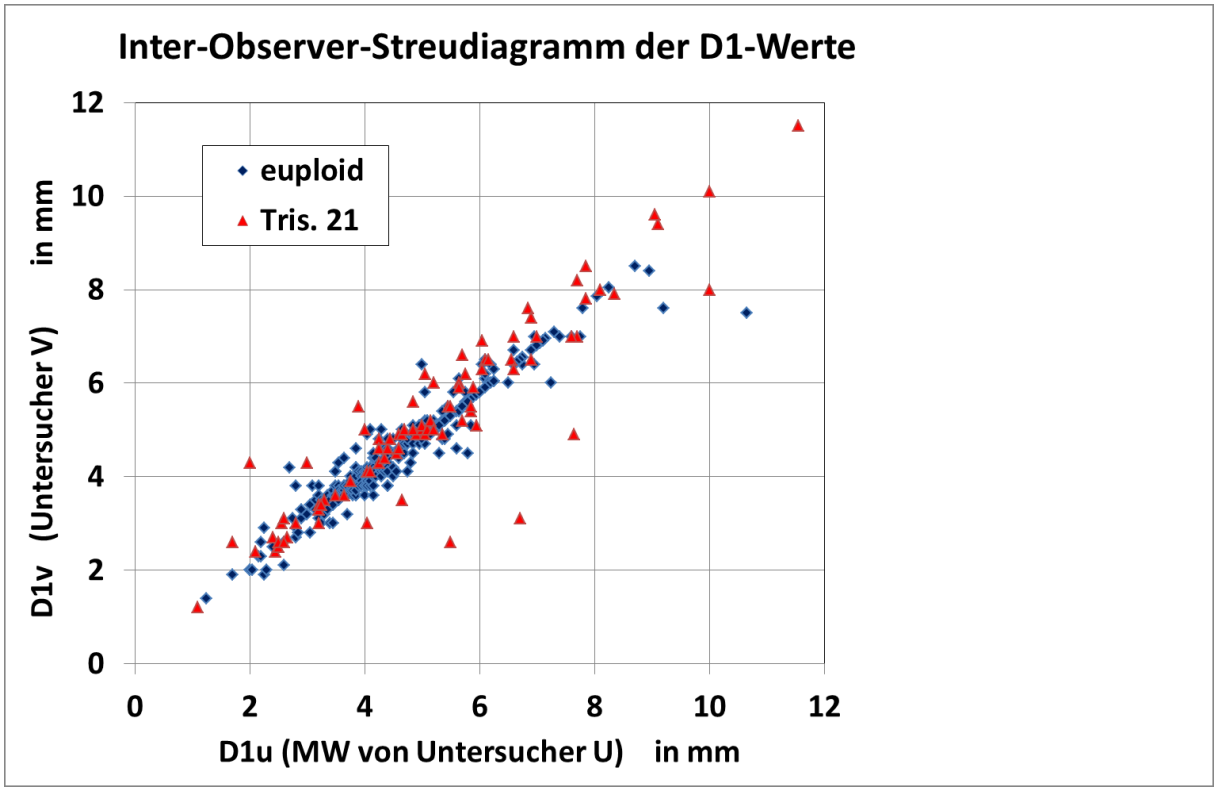

Abbildung 30: Inter-Observer-Streudiagramm der D1v-Werte

Parameter der Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von D1:

Spannweite 1-11 mm, BIAS 0,02, SD 0,16, LOA-Intervall von -0,29 bis +0,33.

Parameter der Inter-Observer-Streuung von D1:

Spannweite 1-11 mm, BIAS 0,03, SD 0,53, LOA-Intervall -1,01 bis +1,06.

4.3 Reproduzierbarkeit der berechneten Parameter D2 und PFSR

4.3.1 Reproduzierbarkeit des Abstandes D2 zwischen Haut und MML

Abb. 31 zeigt die Verteilung der als Differenz D-D1 berechneten D2-Werte in Abhängigkeit vom GA. Als berechneter Parameter, bei dem sich die Fehlerspannen von zwei Messwerten addieren, zeigen die Werte naturgemäß eine höhere Streuung als die direkt gemessener Werte. Die Abstandswerte der euploiden Feten liegen deutlich höher als die Werte der T21-Feten. Da die MML bei einem Teil der Feten mit

Trisomie 21 unterhalb der Hautoberfläche verläuft, ergeben sich für die T21-Feten teilweise negative D2-Werte. Auch hier zeigen die Punktwolken beider Gruppen im mittleren D2-Bereich Überlappungen.

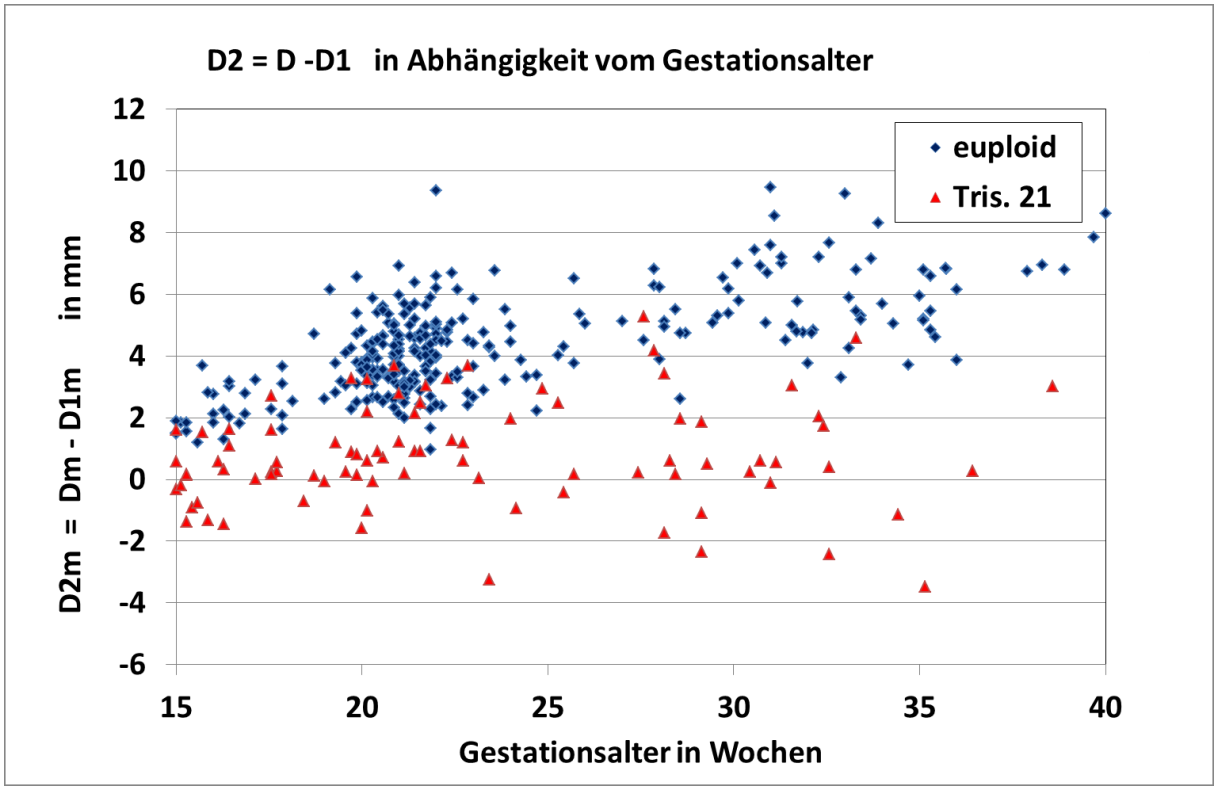

Abbildung 31: D2m in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Intra-Observer-Reproduzierbarkeit der D2-Strecke

Trotz etwas höherer Streuungen war die Korrelation der beiden Mess-Serien von Untersucher U mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,983 und 0,985 (Tab. 4) sehr gut, auf eine bildliche Darstellung wird verzichtet.

Inter-Observer-Reproduzierbarkeit der D2-Strecke

Das Inter-Observer-Streudiagramm (Abb. 32) von Untersucher U und V zeigt auch hier gut korrelierende Werte (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,848 und 0,902; Tabelle 4) mit wiederum einer höheren Streuung im mittleren Messbereich. Die Punktwolke der T21-Feten liegt sichtbar unterhalb der Punktwolke der euploiden Feten.

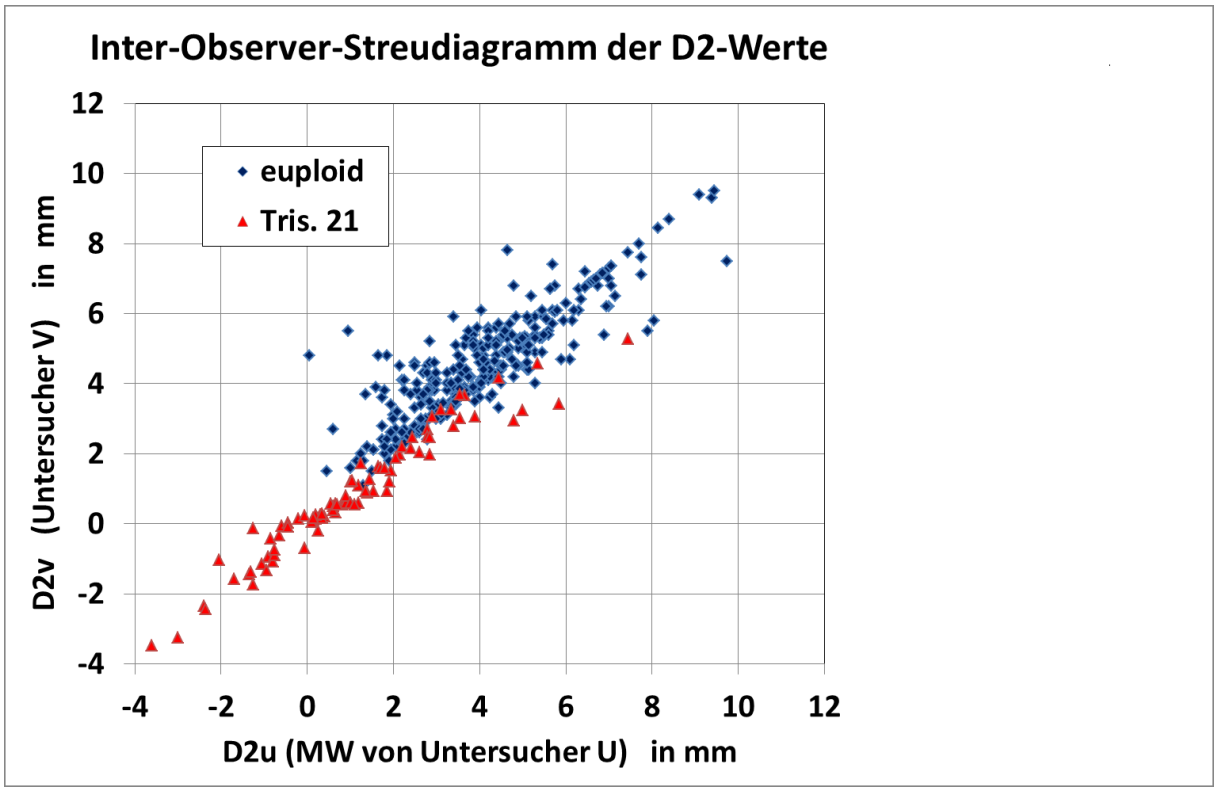

Abbildung 32: Inter-Observer-Streudiagramm der D2-Strecke

4.3.2 Reproduzierbarkeit der Prefrontal-Space-Ratio PFSR

Abb. 33 stellt die PFSR-Werte in Abhängigkeit vom GA dar: die PFRS-Ratio zeigt für beide Gruppen keine Abhängigkeit vom GA. Die Quotienten der euploiden Feten liegen, mit erheblicher Streuung, deutlich höher als die die noch stärker streuenden Werte der T21-Feten. Beide Punktwolken überlappen im mittleren Bereich. Durch die Division zweier mit dem GA ansteigender Parameter neutralisiert sich dies bei der Quotientenbildung und die PFSR-Ratio ist im Wesentlichen unabhängig vom GA und somit als Testparameter (s. u.) in unterschiedlichen GA geeignet.

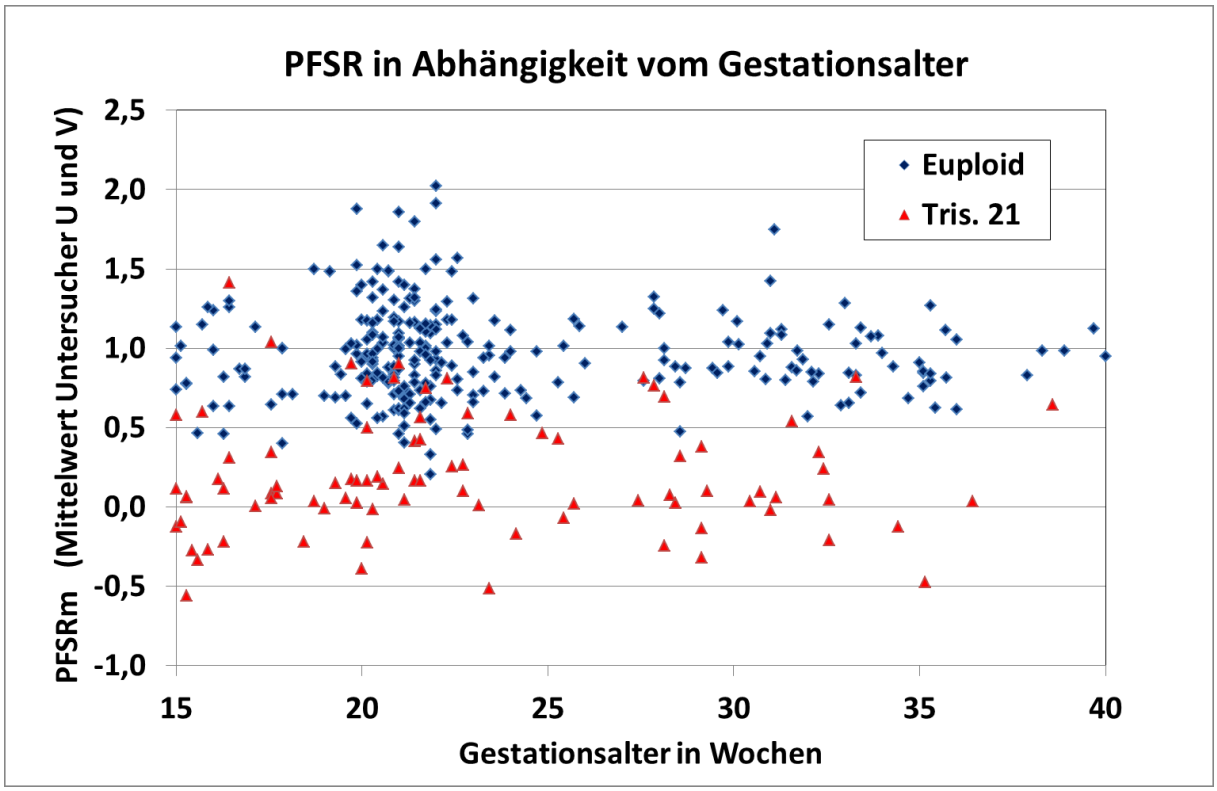

Abbildung 33: PFSRm in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Intra-Observer-Reproduzierbarkeit der PFSR

Die Intra-Observer-Korrelationen von Untersucher U zeigen insbesondere für T21-Feten nur eine Korrelation im mittleren Bereich (Korrelationkoeffizient r von 0,436). Dies ist wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass der noch Ultraschall-unerfahrene Doktorand, insbesondere durch Probleme beim Legen der MML durch die oft schwer darstellbare Mandibula und Maxilla, Messwerte mit hoher Streuung ermittelt hat, wobei sich die Mess-Ungenauigkeiten bei der Verrechnung im Quotienten noch potenzieren. Die Mess-Serien von Untersucher U wurden aus Gründen der wissenschaftlichen Aufrichtigkeit trotz dieses Mangels nicht im Nachhinein durch weitere Messungen verändert und der ursprüngliche Datensatz liegt den gesamten bisherigen und folgenden Auswertungen und Berechnungen der vorliegenden Arbeit zugrunde.

Abb. 34 zeigt das Inter-Observer-Streudiagramm der berechneten PFSR-Ratios: Die Punktwolke der T21-Feten im unteren linken Quadranten des Streudiagrammes zeigt nur moderate Überlappungen mit der oben rechts dargestellten Punktwolke der euploiden Feten. Die Inter-Observer-Korrelationkoeffizienten in Tabelle 4liegen

durch die hohe Streuung der Werte v. a. von Untersucher U (siehe vorangehender Abschnitt) bei Werten zwischen 0,789 und 0,875.

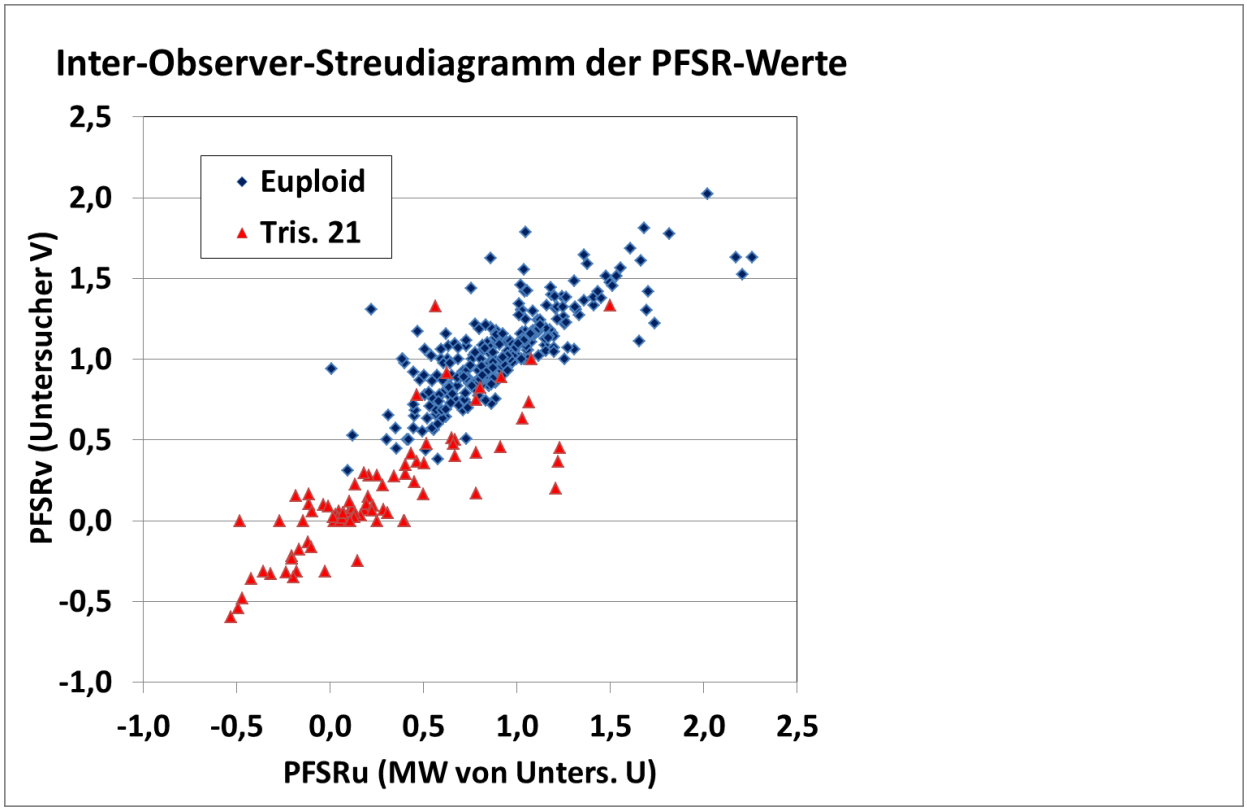

Abbildung 34: Inter-Observer-Streudiagramm der PFSR-Werte

4.4 Statistischer Vergleich der euploiden mit den T21-Feten

4.4.1 PFSR bei euploiden Feten

Bei den im Folgenden durchgeführten statistischen Analysen wurden die Mittelwerte zugrunde gelegt, die aus den Ergebnissen der beiden Untersucher U und V gemäß Tabelle 2 im Material und Methoden-Abschnitt berechnet wurden (Dm, D1m, D2m und PFSRm).

In der Gruppe der euploiden Feten lag die mittlere D1m-Distanz (Knochen – Haut) bei 4,6 (SD 1,4) mm. Die D2m-Distanz (Haut – Linie) lag in dieser Gruppe bei 4,4 (SD 1,6) mm. Die resultierende PFSRm betrug im Mittel 0,97 (SD 0,29) (Tab.5).

Durch lineare Regressionsanalyse zeigte sich im Normkollektiv, dass die PFSRm unabhängig vom Gestationsalter (p=0,68), vom maternalen Alter (p=0,59), vom Kopfumfang und vom biparietalen Durchmesser war.

4.4.2 PFSR bei Feten mit Trisomie 21

In der Gruppe der aneuploiden Feten lag die mittlere D1m-Distanz (Knochen – Haut) bei 5,1 (SD 2,0) mm. Die mittlere D2m-Distanz in dieser Gruppe lag bei 0,9 (SD 1,7) mm. Die resultierende PFSRm betrug im Mittel 0,21 (SD 0,38) (Tabelle 5.)

Durch lineare Regressionsanalyse zeigte sich in der Gruppe mit Trisomie 21, dass die PFSRm mit einem abnormalen Karyotyp (p<0,0001) und der Länge des Nasenbeins (p=0,001) korreliert ist. Wir konnten des Weiteren zeigen, dass die PFSR unabhängig vom maternalen Alter (p=0,34) vom Gestationsalter (p=0,68), dem biparietalen Durchmesser (p= 0,67) und dem Kopfumfang (p= 0,26) war.

4.4.3 Vergleich der PFS-Ratios

Die mittlere PFSRm in der euploiden Gruppe betrug 0,97 (SD 0,29; Spannbreite von 0,20 bis 2,02). Für die Feten mit T21 betrug die mittlere PFSRm 0,21 (SD 0,38; Spannbreite von -0,56 bis 1,42). Der arithmetische Mittelwert der Ratio der T21-Gruppe lag im t-Test (vgl. Tab. 5, Kompatibilität mit Normalverteilung nachgewiesen, s. u.) signifikant niedriger als derjenige der euploiden Gruppe (p<0,0001).

In der T21-Gruppe lag die PFS-Ratio in 72 Fällen (79 %) unterhalb der 5. Perzentile der chromosomal unauffälligen Vergleichsgruppe (5. Perzentile der PFSR der Vergleichsgruppe: 0,55). Im Gegensatz dazu lag die PFSR in der euploiden Gruppe in 13 Fällen (4,7 %) unterhalb der 5. Perzentile. Innerhalb der T21-Gruppe fanden bei 63 Feten die Ultraschalluntersuchungen im 2. Trimester statt. Hierunter wurde bei 50 Feten (79 %) eine für T21 auffällige PFS-Ratio festgestellt. Bei 28 Feten der T21-Gruppe fand die Ultraschalluntersuchung erst im 3. Trimester statt. Hierunter konnte bei 22 Feten (80 %) eine für T21 auffällige PFS-Ratio festgestellt werden. Bei 22 bzw. 6 % der Feten mit Trisomie 21 war die pränasale Dicke so ausgeprägt, dass die MM-Linie die pränasale Haut durchkreuzte (Abb. 18). Diese Fälle zeigten alle einen abnormalen Karyotyp. Von den 91 untersuchten Fällen mit Trisomie wiesen somit 24 % dieses Ultraschallzeichen auf.

Tabelle 5: PFSR Euploid und Trisomie 21

Karyotyp	N	Abstand (mm), Mittelwert (SD)		Prefrontal Space Ratio (D2/D1) Mittelwert (SD)
		D1 (Stirnbein – Haut)	D2 (Haut – MM Linie)	
Euploid	279	4,6 (1,4)	4,4 (1,6)	0,97 (0,29)
Trisomie 21	91	5,1 (2,0)*	0,9 (1,7)**	0,21 (0,38)**

* Signifikanter Unterschied zwischen euploiden und Feten mit T21 (t-Test p=0,008)

** Signifikanter Unterschied zwischen euploiden und Feten mit T21 (t-Test p<0,0001)

4.5 Die PFS-Ratio als Screeningparameter

Im Folgenden wird untersucht, wie die PFSR als Screening-Parameter zur Detektion von Feten mit T21 eigesetzt werden kann. Das Ziel besteht darin, möglichst viele der kranken Feten zu erkennen (Richtig-Positiv-Rate) und dabei möglichst wenige der gesunden Feten fälschlich als krank einzustufen (Falsch-Positiv-Rate).

4.5.1 Richtig-Positiv-Rate und Falsch-Positiv-Rate

Entscheidender Parameter für eine Screening-Methode ist somit die Detektionsrate der von einer Krankheit betroffenen Feten (Richtig-Positiv-Rate bzw. RPR), die sich auf die Population der mit einer Referenzmethode als tatsächlich krank erkannten Feten (hier durch genetische Analyse diagnostizierte Trisomien des Chromosoms 21) beziehen. Die RPR ist der Anteil der als betroffen erkannten Feten an der Gesamt-Zahl der 91 Feten mit T21. Der beschriebenen RPR steht als zweiter entscheidender Parameter die Falsch-Positiv-Rate FPR gegenüber, die sich auf die Population der gesunden, d. h. euploiden Feten bezieht und den Prozentanteil der mit der Test-methode fälschlich als krank klassifizierten an den 278 tatsächlich gesunden Feten beschreibt.

Abb. 35 zeigt als obere, blaue Kurve die RPR in % (y-Achse) in Abhängigkeit von der PFSRm (x-Achse). Die untere, rote Kurve stellt die zugehörigen FPR-Werte gegenüber. Die in Abb. 35 dargestellten Kurven wurden für die Mittelwerte beider Untersucher (PFSRm) berechnet: Bei einer PFSRm von 0,78 ergibt sich eine RPR von 90 % und eine FPR 23 %, bei PFSRm = 0,55 liegt die RPR bei 79 % und FPR bei 5 %.

Anzumerken ist, dass sich die RPR nur auf die Population der 91 tatsächlich erkrankten Feten bezieht; entsprechend bezieht sich die FPR ausschließlich auf die Population der 279 tatsächlich gesunden Feten. Deshalb sind die genannten Werte unabhängig von der Prävalenz der Erkrankung in der Gesamt-Population aller Feten.

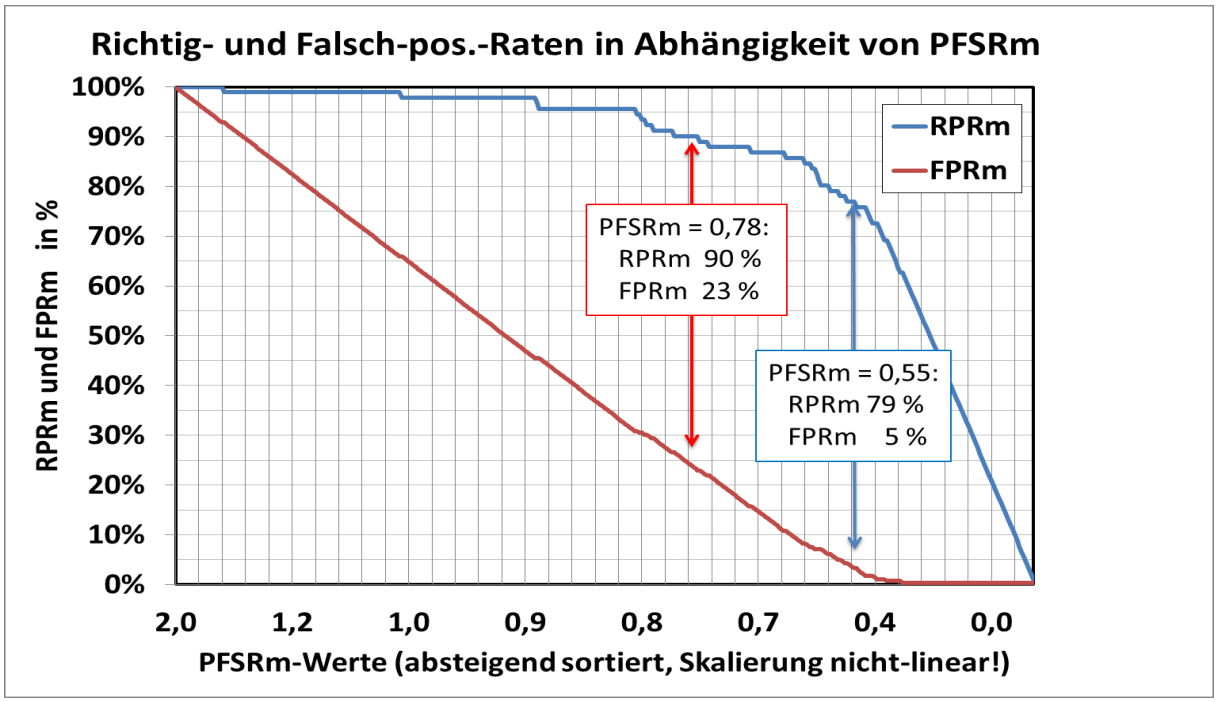

Abbildung 35: Richtig-und Falsch-pos.-Raten in Abhängigkeit von PFSRm

4.5.2 Receiver-Operating-Characteristic (ROC) der PFS-Ratio

Abb. 36 stellt die entsprechenden Zusammenhänge in Form von ROC-Plots bzw.-ROC-Analysen dar. Die ROC-Plots zeigt auf der x-Achse die FPR und auf der y-Achse die korrespondierende RPR. Die für die einzelnen PFS-Ratios berechneten FPR- und RPR-Prozentwerte können aus der Kurve abgelesen werden. Eine Test- bzw. Screeningmethode ist umso besser, je weiter links und je weiter oben eine ROC-Kurve verläuft und je größer die Fläche unter Kurve ist (AUC).

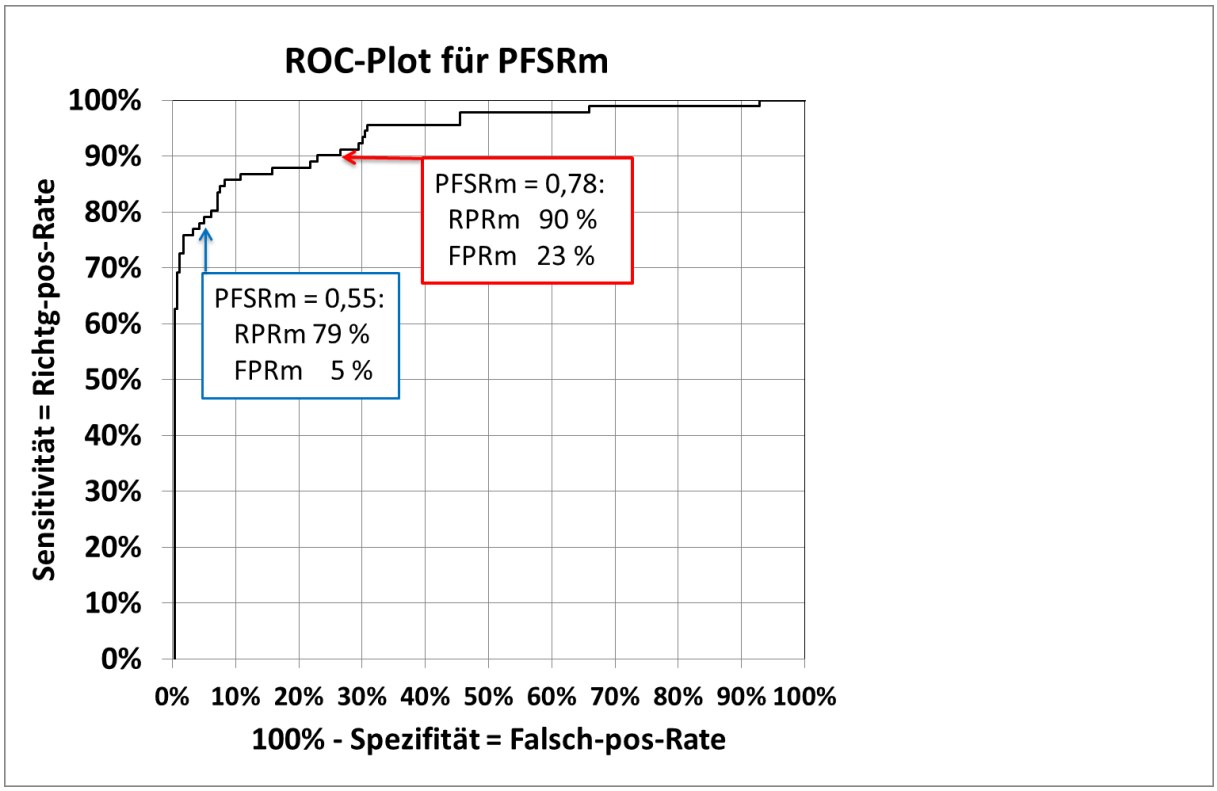

Abbildung 36: ROC-Plot für PFSRm

Abb. 37 und 38 stellen drei ROC-Kurven gegenüber, wobei die oberste rote Kurve aus den PFSR-Werten der erfahrenen Ultraschall-Untersucherin V berechnet wurden, die blaue mittlere Kurve aus den Mittelwerten beider Untersucher und die orange untere Kurve aus den PFSR-Werten des Untersuchers U. Wie schon weiter oben vermutet, zeigt sich hier, dass die Test-Qualität der Methode von der Erfahrung des Untersuchers abhängt: Die ROC-Kurve der erfahrenen Untersucherin zeigt bei niedrigeren FPR deutlich höhere RPR an, d. h. die erfahrenen Untersucherin erzielt bei niedrigerer Fehlerquote (FPR) eine höhere Trefferquote (RPR).

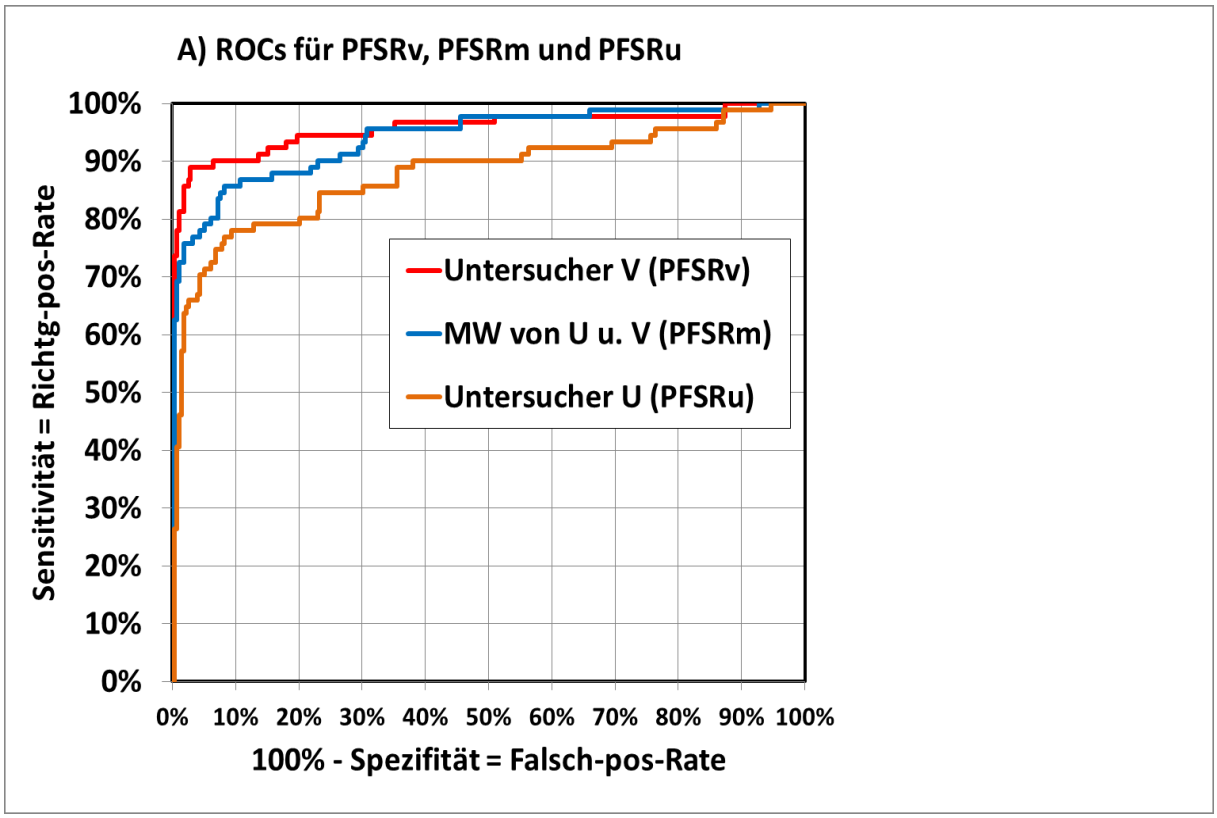

Abbildung 37: ROCs für PFSRv, PFSRm und PFSRu

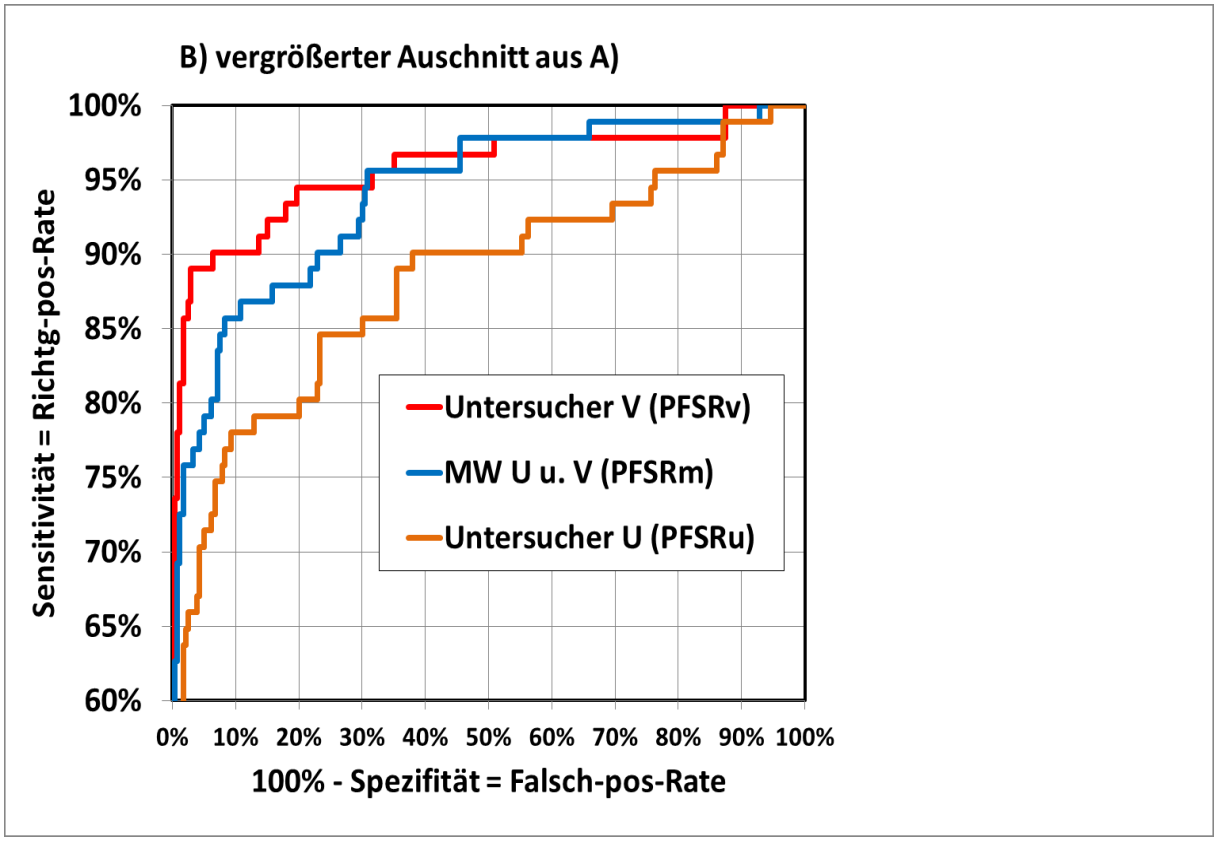

Abbildung 38: Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 37

In Tab.6 werden für festgesetzte RPR die entsprechenden FPR berechnet, und zwar separat für die Ergebnisse des Untersuchers U, für den Mittelwert von Untersucher U und V und für die Untersucherin V alleine: Es zeigt sich z. B. bei einer RPR von 90 % für Untersucher U eine FPR von 38 %, für den Mittelwert beider Untersucher von 22,9 % und für Untersucherin V von nur 6,5 %.

Im unteren Teil der Tabelle wird für gesetzte FPR die jeweils korrespondierende RPR dargestellt: Bei einer FPR von 5 % zeigt sich für Untersucher U eine RPR von 70,3 %, für den Mittelwert beider Untersucher von 79,1 % und Untersucher V von 89 %.

Tabelle 6: Richtig- und Falschpositivraten

gesetzt:	**Untersucher U**		**MW Unters. U und V**		**Untersucher V**	
A) RPR	*PFSRu*	**FPRu**	*PFSRm*	**FPRm**	*PFSRv*	**FPRv**
70%	*0,41*	**4,3%**	*0,34*	**1,1%**	*0,28*	**0,4%**
80%	*0,63*	**20,1%**	*0,57*	**6,1%**	*0,42*	**1,1%**
90%	*0,8*	**38,0%**	*0,78*	**22,9%**	*0,64*	**6,5%**
95%	*1,08*	**76,3%**	*0,82*	**30,8%**	*0,89*	**31,5%**
B) FPR		**RPRu**		**RPRm**		**RPRv**
30%	*0,73*	**84,6%**	*0,81*	**92,3%**	*0,88*	**94,5%**
20%	*0,63*	**80,2%**	*0,73*	**87,9%**	*0,83*	**94,5%**
10%	*0,54*	**78,0%**	*0,63*	**85,7%**	*0,7*	**90,1%**
5%	*0,43*	**70,3%**	*0,55*	**79,1%**	*0,6*	**89,0%**
4%	*0,4*	**67,0%**	*0,49*	**76,9%**	*0,57*	**89,0%**
3%	*0,36*	**65,9%**	*0,47*	**75,8%**	*0,53*	**89,0%**
2%	*0,3*	**63,7%**	*0,46*	**75,7%**	*0,5*	**85,7%**
1%	*0,11*	**40,7%**	*0,34*	**69,2%**	*0,4*	**78,0%**

Aus den Abb. 36, 37 und 38 bzw. den zugrunde liegenden Wertetabellen wurden:
für Untersucher U, für den Mittelwert beider Untersucher MW (U,V)
und für Untersucher V folgende Werte abgelesen bzw. berechnet:

A) für gesetzte Richtig-pos.-Raten (RPR)
die korrespondierenden PFSR-Werte und Falsch-pos-.Raten(FPR)

B) für gesetzte Falsch-pos.-Raten (FPR)
die korrespondierenden PFSR-Werte und Richtig-pos.Raten (RPR)

4.6 Die PFD-Methode: Mögliche Vereinfachung und Verbesserung der Screening-Methode

Bei der Analyse der Daten fiel auf, dass sich bessere Detektionsraten für Trisomie-21-Feten (= höhere Sensitivität) und niedrigere Falsch-positiv-Raten für gesunde Feten (= höhere Spezifität) ergeben, wenn anstelle des Quotienten PFSR = D2/D1 ausschließlich der Parameter D2, d. h. die Distanz „Haut/MM-Linie“ (im Folgenden als „Präfrontale Distanz“ bzw. „PFD“ bezeichnet) zugrunde gelegt und zusätzlich eine lineare Korrektur für das fetale Wachstum berücksichtigt wird.

In Abbildung 39 sind die D2- bzw. PFD-Ergebnisse (nur Untersucherin V) gegen das Gestationsalter aufgetragen: Die mittlere, durchgehend schwarz eingezeichnete „90 %-Linie“, deren Steigung das Wachstum der Feten widerspiegelt, trennt die Punkwolken der Trisomie-21-Feten von der Punktwolke der euploiden Feten: 82 von 91 Trisomie-Messpunkte liegen unterhalb der Linie, d. h. Feten mit Trisomie 21 werden mit einer Richtig-positiv-Rate (bzw. „Sensitivität“) von RPR= 82/91 = 90,1 % erkannt; gleichzeitig liegen 270 von 279 Messpunkten der euploiden Feten oberhalb der „90 %-Line“, d. h. euploide Feten werden mit einer „Richtig-negativ-Rate“ (bzw. Spezifität) von 270/279 = 96,8 % als gesund erkannt und nur 9 der gesunden Feten werden fälschlich als krank klassifiziert („Falsch-positv-Rate“ FPR = 9/279 = 3,2 %). Die 90 %-Trennlinie wurde unter der Vorgabe einer Trefferquote bzw. Sensitivität für Trisomie 21 von RPR ≥ 90 % und gleichzeitig einer möglichst hohen Spezifität mit dem Lineal gezogen (Gleichung der „90 %-Geraden“: y = 0,127*GA - 0,371). Die parallelen Linien unter- und oberhalb der „90 %-Linie“ in Abb. 40 wurden exemplarisch für RPRs (Sensitivitäten) von 99, 96, 93, 80 und 70 % berechnet und eingezeichnet. Diese Linien unterteilen die Graphik in die Bereiche A, B, C, D, E, F und G, wobei den Messpunkten in den einzelnen Bereichen jeweils Mindestwerte für die Trefferquoten bzw. Sensitivitäten und RNR bzw. Spezifitäten zugeordnet werden können (vgl. Tab. 8): Zum Beispiel beträgt die RPR bzw. Sensitivität von D2-Messungen im Bereich D mindestens 90 % und die RNR bzw. Spezifität mindestens 89 %.

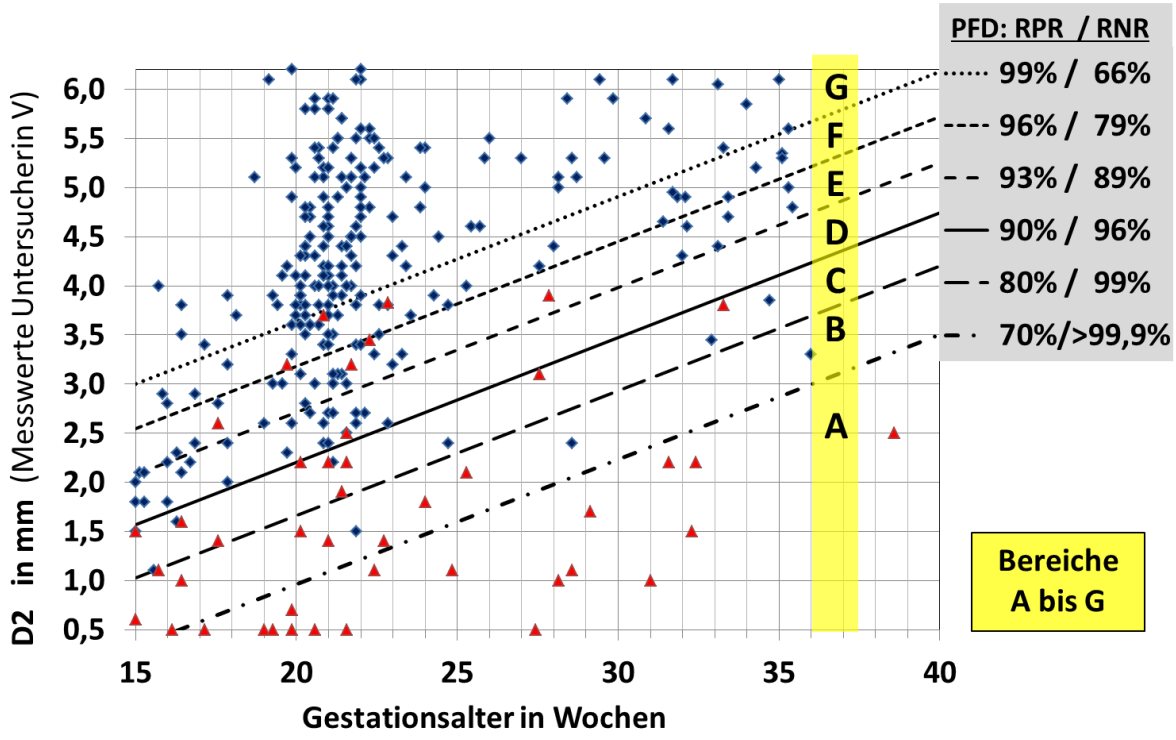

Abbildung 39: PFD bzw. D2v in Abhängigkeit vom Gestationsalter

In Abbildung 39 sind die PFD-Werte bzw. die Abstände D2 zwischen Haut und MM-Linie gegen das Gestationsalter aufgetragen (Messungen von Untersucher V). Die durchgehend eingezeichnete „90 %-Linie“ (Geradengleichung: y = 0,127*GA – 0,371) teilt die Punktewolke: Der größte Teil der roten Trisomie-21-Messpunkte (82 von 91 bzw. RPR = 82/91 = 90,1%; Sensitivität) liegt unterhalb der „90 %-Linie“, die meisten blauen Messpunkte der euploiden Feten liegen oberhalb dieser Linie (RNR = 270/279 = 96,8% (Spezifität); FPR = 9/279 = 3,2%). Verschiebung der Linie nach oben erhöht die Trefferquote (RPR) bzw. die Sensitivität für Trisomie 21 (93, 96 bzw. 99 %), gleichzeitig steigt allerdings auch der Anteil falsch-positiver Ergebnisse (FPR) und es verschlechtert sich die RNR bzw. Spezifität. Verschieben der Linie nach unten (RPR = 80 bzw. 70 %) bewirkt jeweils das Gegenteil. Die eingezeichneten Linien trennen Bereiche ab, die mit A bis G bezeichnet sind. Für Messpunkte in jedem diesen Bereichen lassen sich jeweils Näherungswerte bzw. obere und untere Schranken der RPR bzw. Sensitivität und RNR bzw. Spezifität berechnen

Abbildung 40 zeigt Entsprechendes für die Messpunkte der PFSR-Methode (Messungen von Untersucherin V): Die PFSR-Punktwolken zeigen ausgeprägtere Streuungen und Überlappungen der normalen mit den Trisomie-21-Feten, wobei hier im Bereich D einer RPR bzw. „Sensitivität“ von >90 % eine RNR bzw. „Spezifität“ von mindestens 82 % entspricht (anstatt mehr als 89 % bei der PFD-Methode, s. o.).

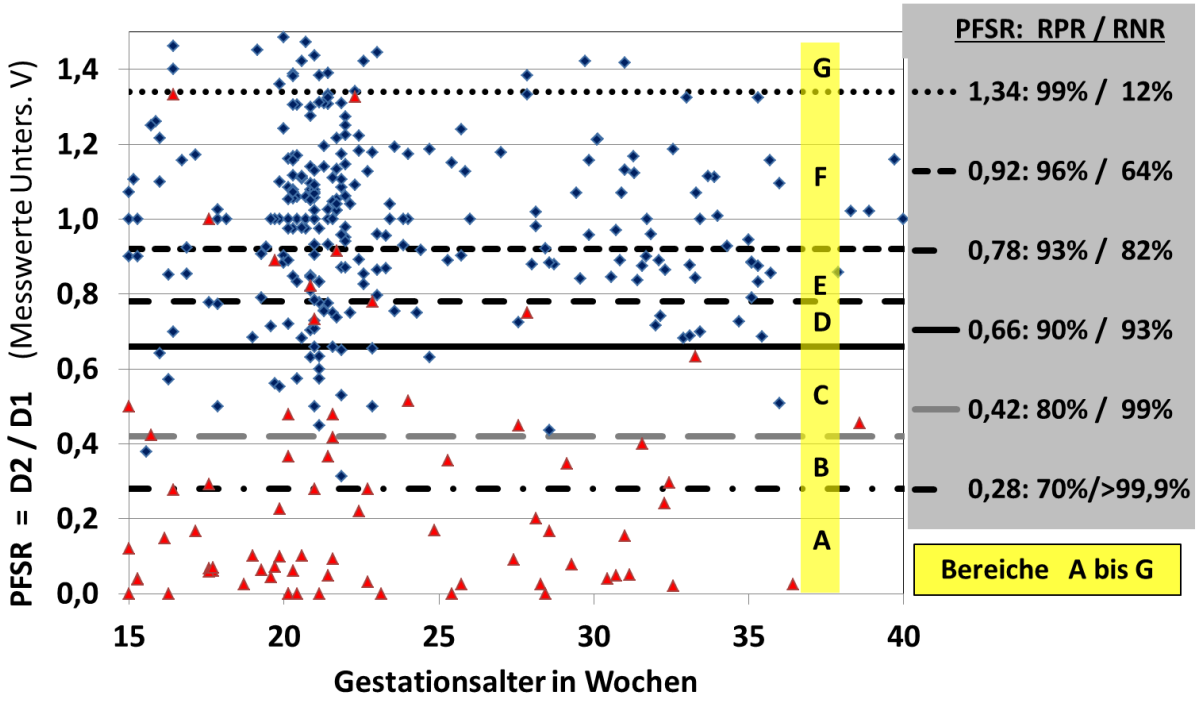

Abbildung 40: D2v / D1v in Abhängigkeit vom Gestationsalter (nur Untersucher V): Die PFSR-Werte zeigen eine ausgeprägtere Überlappung der euploiden mit den Tris-21-Feten sowie eine breitere Streuung. Entsprechend liegen die RNR- bzw. Sensitivitätswerte der PFSR-Methode, die für exemplarisch ausgewählten RPR- bzw. Sensitivitätswerte von 70 bis 99 % berechnet wurden, deutlich schlechter als die entsprechenden Parameter der PFD-Methode in Abb. 39. Anmerkung: Die Abbildungen stellen nur die Messpunkte in den Intervallen 0,5 mm ≤ D2 ≤ 6,2 mm (Abb. A) bzw. 0,0 ≤ PFSR ≤ 1,45 (Abb. B) dar; die Abb. 31 bzw. 33 zeigen die gesamten Punktwolken.

Abbildung 41 zeigt die berechneten RPR bzw. Sensitivitäten (rote Kurve) und RNR bzw. Spezifitäten (blaue Kurve), wenn der Einfluss des fetalen Wachstums auf den D2-Wert korrigiert wird, indem der y-Abstand der Messpunkte von der „90 %-Linie“ als Screening-Parameter eingesetzt wird („D2y“ = D2-(0,127*GA-0,371), in Abb. 41 auf der x-Achse abgetragen): Für jeden auf der x-Achse angegebenen Wert des Screening-Parameters D2y kann die zugehörige RPR bzw. Sensitivität (rote Kurve) und RNR bzw. Spezifität (blaue Kurve) abgelesen werden. Analog zu Abb. 40 ist die Abbildungsfläche in Abb. 41 durch senkrechte Linien in die Bereiche A bis G unterteilt, die jeweils den in Abb. 40 bzw. Tab. 7 angegebenen RPR und RNR bzw. Sensitivitäts- und Spezifitätswerten entsprechen. Abbildung 42 zeigt Entsprechendes für die PFSR-Methode.

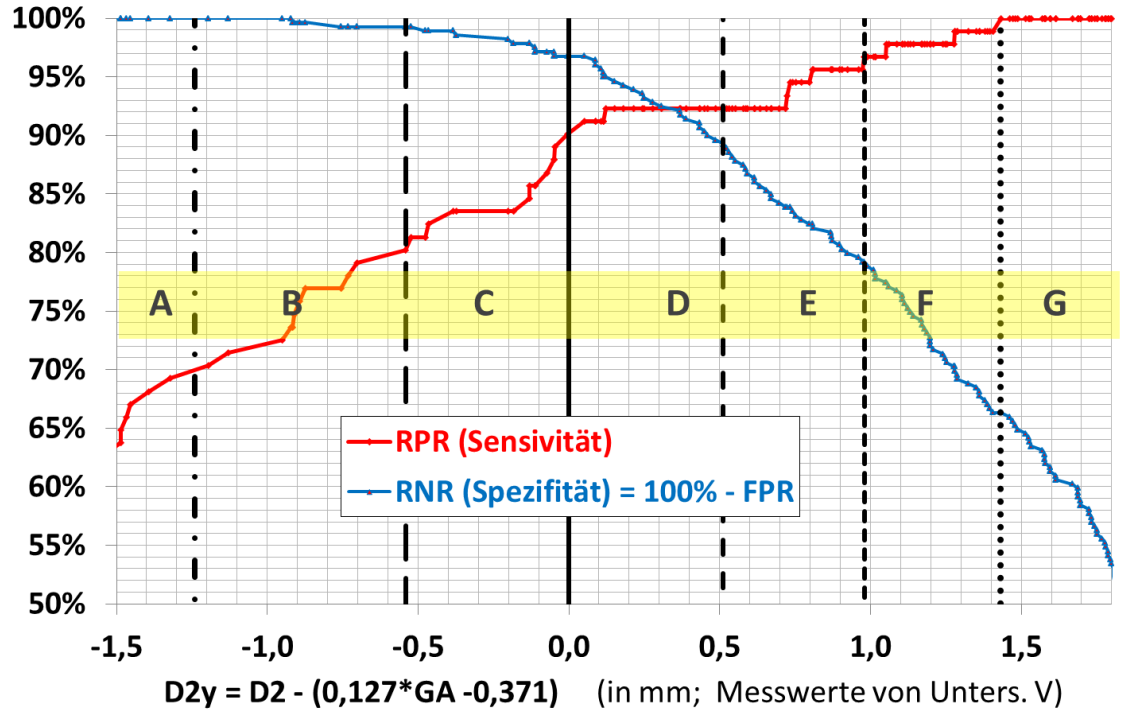

Abbildung 41: RPR (Sensitivität) und RNR (Spezifität) der PFD-Methode

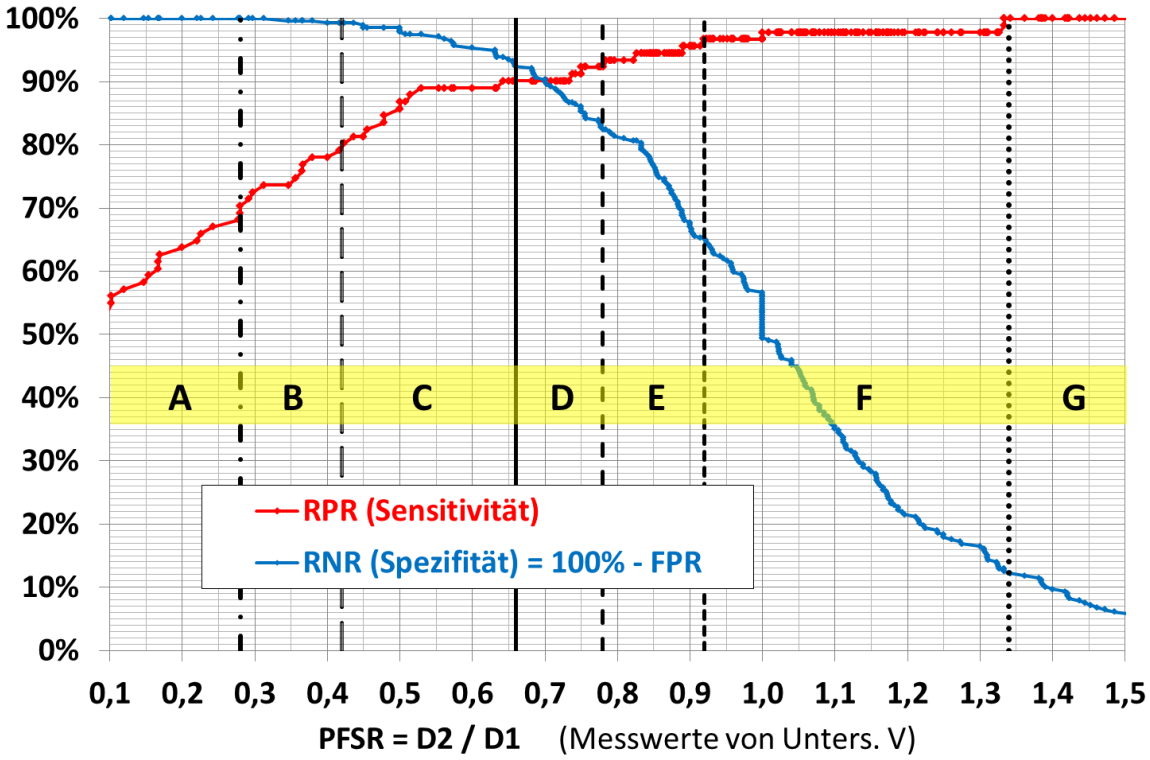

Abbildung 41 und 42: Abb. **41** zeigt die RPR (rote Kurven) und RNR (blaue Kurven) der PFD-Methode und Abb. 42 die entsprechenden Kurven für die PFSR-Methode. Bei der PFD-Methode in 41 wurde der Einfluss der fetalen Wachstums auf den Abstand D2 zwischen MM-Linie und Hautoberfäche durch Subtraktion des Korrektur-Terms (0,127*GA - 0,371) vom D2-Wert neutralisiert

(zur Herleitung vgl. Abb. 39) und der Parameter D2y = D2 – (0,127*GA - 0,371) als Screening-parameter verwendet (x-Achse in Abb. 41), bei der PFSR-Methode in Abb. 42 ist der Quotient D2/D1 auf der X-Achse abgetragen. Die senkrechten Linien und die dazwischen liegenden Bereich A bis G wurden analog zu Abb. 39 und 40 eingezeichnet.

Tab. 8 vergleicht die statistischen Parameter der PFSR-Methode mit den Parametern der vereinfachten PFD- bzw. D2y-Methode, die aus den Abb. 41 und 42 abgelesen bzw. aus den Messergebnissen berechnet wurden: Für die RPR bzw. Sensitivitätswerte der in Abb. 39 eingezeichneten „Sensitivitäts-Linien“ wurden jeweils die RNR bzw. Spezifitäten beider Screening-Methoden berechnet bzw. abgelesen (schwarz hinterlegte Zeilen in Tab. 7); die hellen Zeilen dazwischen (bezeichnet mit „Bereich A“ bis „Bereich G“) quantifizieren jeweils die unteren Schranken der RPR und RNR für Messpunkte in den Bereichen A bis G, die in den Abb. 39 und 40 durch die „Sensitivitäts-Linien“ abgeteilt werden. Dabei liegen die RNR bzw. Spezifitäts-Werte der PFD-Methode deutlich höher als die der PFSR-Methode, d. h. die vereinfachte PFD- Methode zeigt eine bessere Treffsicherheit als die PFSR-Methode.

Diese Verbesserungen der PFD- bzw. D2y-Methode gegenüber der PFSR-Methode bestätigen sich auch in den günstigeren ROC-Kurven der PFD-Methode (Abb. 43). Dabei zeigt sich, dass dies nicht nur, wie oben ausgeführt, für die Ergebnisse der Untersucherin V gilt, sondern entsprechend auch für die Ergebnisse des Untersuchers U und für die Mittelwerte der Messergebnisse beider Untersucher. Vorschläge zur Anwendung des PFD-Screening-Ansatzes werden im Diskussionsteil (Abschitt V.5) ausgeführt

Tabelle 7: Screening-Parameter der vereinfachten PFD-Methode und der PFSR-Methode

		PFD		PFSR	
Bezeichnung	**RPR**	*D2y*	**RNR**	*D2/D1*	**RNR**
Bereich A	**<70%**	≤-1,24	**>99,9%**	*≤0,28*	**≥99,9%**
Linie 70%	**70%**	*-1,24*	**>99,9%**	*0,28*	**>99,9%**
Bereich B	**>70%**	≤-0,54	**≥99%**	*≤0,42*	**≥99%**
Linie 80%	**80%**	*-0,45*	**99%**	*0,42*	**99%**
Bereich C	**>80%**	*≤0,00*	**≥96%**	*≤0,66*	**≥93%**
Linie 90%	**90%**	*0,00*	**96%**	*0,66*	**93%**
Bereich D	**>90%**	*≤0,51*	**≥89%**	*≤0,78*	**≥82%**
Linie 93%	**93%**	*0,51*	**89%**	*0,78*	**82%**
Bereich E	**>93%**	≤0,98	**≥79%**	*≤0,92*	**≥64%**
Linie 96%	**96%**	*0,98*	**79%**	*0,92*	**64%**
Bereich F	**>96%**	≤1,43	**≥66%**	*≤1,34*	**≥12%**
Linie 99%	**99%**	*1,43*	**66%**	*1,34*	**12%**
Bereich G	**>99%**	>1,43	**<66%**	*>1,34*	**<12%**

Legende zu Tab. 7: Für festgelegte Richtig-positiv-Raten (RPR) bzw. Sensitivitäten zwischen 70 und 99 % wurden die Richtig-negativ-Raten (FPR) bzw. Spezifitäten der beiden Methoden berechnet bzw. aus Abb. 39 und 40 abgelesen (Daten von Untersucherin V). Die schwarz hinterlegten und mit „Linie 70%“ bis „Linie 99%“ bezeichneten Zeilen korrespondieren mit den entsprechenden „Linien“ in Abb. 39 und 40. Die angegebenen RPR- bzw. RNR-Werte stellen untere (bzw. im Bereich G) obere Schranken für Messpunkte in den dazwischen liegenden „Bereichen A“ bis „G“ dar. Die RNR bzw. Spezifitäten der PFD-Methode liegen günstiger als die entsprechenden Werte der PFSR-Methode.

Beispiel: Für Messpunkte im Bereich D kann bei Anwendung der PFD-Methode bei einer RPR bzw. Sensitivität von mindestens 90 % eine RNR bzw. Spezifität von mindestens 89 % angenommen werden, bei Anwendung der PFSR-Methode ergeben sich für Messpunkte im Bereich D entsprechend niedrigere RNR von ≥ 82 %.

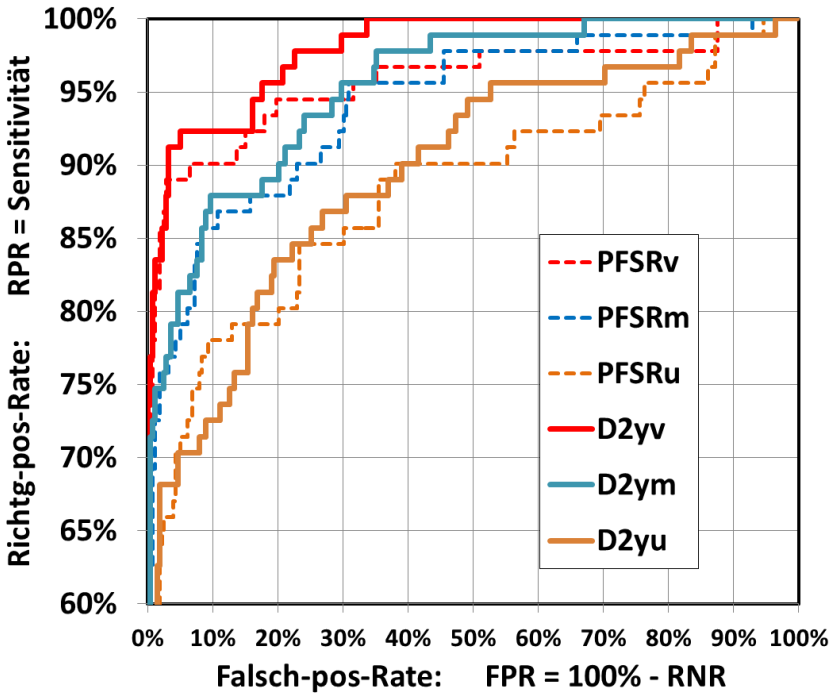

Abbildung 43: Vergleich der ROC-Kurven der PFD-Methode (D2yb, -m , -v; durchgezogene Kurven) mit den gestrichelt eingezeichneten Kurven der PFSR-Methode. Für Untersucher U (-u, gelbe Kurven) und für Untersucherin V (-v, rote Kurven) sowie für die gemittelten Ergebnisse beider Untersucher (-m, blaue Kurven) liegen die ROC-Kurven der PFD-Methode fast durchgehend günstiger als die entprechenden Kurven der PFSR-Methode.

5. Diskussion

Die PFS Ratio ist im zweiten und dritten Trimester ein effektiver und einfach anwendbarer Marker für Trisomie 21. Mittels 2D-Ultraschall ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den PFS-Ratios von euploiden Feten und solchen mit Trisomie 21 nachweisen.

5.1 Merkmale von Trisomie 21

Die Trisomie 21 ist mit ca. 1 Fall auf 500 Geburten die am häufigsten vorkommende Chromosomenstörung, die eine geistige und körperliche Entwicklungsstörung bedingt. Bei von Trisomie 21 Betroffenen ist das Chromosom 21 dreifach statt wie normalerweise zweifach vorhanden. Am häufigsten liegt eine freie Trisomie vor, also eine Verdreifachung des ganzen Chromosoms 21. Bei der seltener vorkommenden Translokations-Trisomie 21 ist dagegen nur ein Abschnitt des Chromosoms 21 überzählig. In diesem Fall kann ein Elternteil Überträger dieser Erkrankung sein und man kann dann von einer Erbkrankheit sprechen. Ursachen für die freie Trisomie 21 sind nicht bekannt, sie tritt zufällig auf. Jedoch nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer freien Trisomie 21 mit zunehmendem Alter der Mutter zu. Haben Eltern bereits ein Kind mit Trisomie 21, liegt die Wahrscheinlichkeit, erneut ein Kind mit dieser Erkrankung zu bekommen, geringfügig über der Wahrscheinlichkeit für die entsprechende Altersgruppe der Mutter.

Neben der Verzögerung der motorischen Entwicklung und dem charakteristischen körperlichen Erscheinungsbild mit einer sehr variabel ausgeprägten Intelligenzminderung treten bei Trisomie 21 häufig Herz- und Nierenfehler sowie Fehlbildungen im Magen-Darm-Trakt auf. Die postnatale Prognose hat sich durch neuartige Behandlungsmöglichkeiten dieser Folgeerkrankungen heutzutage deutlich verbessert. Die mittlere Lebenserwartung liegt heutzutage bei 50-60 Jahren.

5.2 Bedeutung des Screenings auf Trisomie 21

Zur Erfüllung der ärztlichen Aufklärungspflicht sollte mit jeder Schwangeren das persönliche Risiko für eine Chromosomenstörung besprochen werden. Eine definitive Abklärung ist nur mittels invasiver Diagnostik möglich (Amniozentese und Chorionzottenbiopsie), die jedoch mit einem Fehlgeburtsrisiko von 1 in 1000 [51] assoziiert ist. Um eine Fehlgeburt durch die invasive Diagnostik und die deutlich höheren Kosten der Karyotypisierung zu vermeiden, wurden zahlreiche Screening-Tests in der Schwangerschaft implementiert. Diesbezüglich sind vor allem das mütterliche Altersrisiko sowie biochemische und sonographische Testmethoden zu erwähnen.

Wichtig ist dabei, die Eltern im richtigen Maße über die Aussagemöglichkeiten, Chancen, Risiken und Kosten der Screeningmethoden und invasiven Eingriffe zu informieren. Diese Informationen sollen den Eltern helfen, eine vernünftige und vertretbare Entscheidung zu treffen.

Invasive Diagnostik und Screening-Tests macht nur für solche Betroffenen einen Sinn, für die sich aus dem Ergebnis auch eine Konsequenz ergibt. Elternpaare bzw. Mütter, die sich von vorneherein dafür entscheiden, das Kind in jedem möglichen Fall auszutragen, sollte von einer weiterführenden Diagnostik abgeraten werden. Gerade auch ein Screening-Test ist durch die Möglichkeit der Verunsicherung für diese Patientinnen nicht ratsam.

Im zweiten Trimester kann bei der erweiterten Ultraschalldiagnostik auf besondere, Anzeichen für chromosomale Störungen geachtet werden. Liegen Anzeichen vor, ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen. Einzeln auftretende Softmarker sind meist nur harmlose Erscheinungen ohne relevante Erhöhung des Risikos. Liegt aber eine Kombination mehrerer solcher Softmarker vor, stellt dies ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung dar. In Kombination mit dem mütterlichen Alter und der Serumbiochemie der Mutter kann für jede Schwangere ein individuelles Risiko für das Vorliegen einer Trisomie ermittelt werden [4, 5, 9, 50, 52].

5.3 Bisherige Screening-Methoden

Eine effektive Möglichkeit der Risikoermittlung für chromosomale Störungen stellt das Erstrimester-Screening zwischen der 12. und 14. Schwangerschaftswoche dar. Dieses berücksichtigt neben dem mütterlichen Alter und Körpergewicht das Gestationsalter, die fetale Nackentransparenz und die Serummarker freies beta-hCG und PAPP-A.

Eine zusätzliche Methode im Ersttrimesterscreening stellt der Ductus venosus-Doppler dar. Einige Studien konnten zeigen, dass bei Feten mit chromosomalen Störungen in 60 bis 90 % eine rückwärtsgerichtete A-Welle im Ductus venosus auftritt. Bei euploiden Feten war dies nur in 5 % der Fall [6, 53-57]. Diese Methode ist jedoch sehr zeitaufwändig und sollte nur von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden.

Persico et al (4) untersuchten in einer 3D-Ultraschall-Studie die Dicke der pränasalen Haut bei 135 euploiden und 26 Feten mit Trisomie 21. Bei Anwendung ihrer Methode beschreiben sie eine Detektionsrate von ca. 70 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5 %. Auf eine vergleichbare Art und Weise untersuchten Miguelez et al 135 Feten mit Trisomie 21 zwischen der 14.- und 27. Schwangerschaftswoche. Sie kamen auf eine Detektionsrate von 60 % bei der gleichen Falsch-Positiv-Rate [28].

Eine weiter Möglichkeit des sonographischen pränatalen Screenings stellt die bereits in der Einleitung erläuterte Messung des frontomaxillären Winkels (FMF) im Zweiten Trimester dar [38]. Diese Methode macht sich Abnormalitäten der fetalen Maxilla sowie ebenfalls eine erhöhte Dicke der pränasalen Haut bei Feten mit Trisomie 21 zunutze. Hierbei wird eine Detektionsrate von 88 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5 % beschrieben. Aufgrund anatomischer Unregelmäßigkeiten des fetalen Gaumens hat es sich jedoch als schwierig herausgestellt, mit dieser Methode Ergebnisse und Messungen zufriedenstellend zu reproduzieren. Hinzu kommt, dass es häufig nicht möglich ist, exakt denselben Winkel während des Ultraschalls einzustellen. Deswegen ist der Einsatz der FMF-Methode im Allgemeinen pränatalen Screening bisher nur in begrenztem Umfang möglich.

Zukünftig wird der Einsatz von nicht-invasiven pränatalen Tests immer mehr eine Rolle spielen. Hierbei können durch die Untersuchung von zellfreier fetaler DNA aus

mütterlichem Blut detaillierte Aussagen über das Erbgut eines Feten getroffen werden. Für Trisomie 21 werden Detektionsraten von 99 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0,1 % angegeben [21]. Jedoch werden diese Tests eher als Erweiterung zum Ersttrimesterscreening betrachtet. Ein sinnvoller sowie ethisch und moralisch vertretbarer Einsatz wird aktuell diskutiert.

5.4 Die PFS-Ratio als neue Screening-Methode

5.4.1 Grundlagen

In unserer Arbeit untersuchten wir dir PFS-Ratio anhand von 2D-Ultraschallbildern im zweiten und dritten Trimester. Diese Methode beruht auf einer vor kurzem veröffentlichten 3D-Studie von Sonek über 116 Feten zwischen der 16. bis 25. Schwangerschaftswoche, von denen 26 eine Trisomie 21 aufwiesen [47]. Die Autoren konnten durch zwei Gesichtsmerkmale bei Feten mit Trisomie 21 eine Ratio (PFSR) entwickeln, die sich deutlich von euploiden Feten unterscheidet. Bei diesen zwei Merkmalen handelt es sich um die bei Feten mit Trisomie 21 häufig nach hinten verlagerte Vorderkante der Maxilla und die erhöhten Dicke der pränasalen Haut. Durch Konstruktion einer Linie zwischen führendem Teil von Kinn und Maxilla und anschließender Verlängerung dieser Linie bis vor die fetale Stirn definierten sie die MM-Linie. Die PFS-Ratio wurde bestimmt als die Strecke vom Rand der Haut bis zur MM-Linie (D2) geteilt durch die Strecke von der Vorderkante der Stirn bis zur pränasalen Haut (D1).

5.4.2 Reproduzierbarkeit der Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Daten in drei unabhängigen Serien gemessen: Untersucher U hat zwei unabhängige Mess-Serien „a“ und „b“ durchgeführt, Untersucherin V nur eine Mess-Serie. Im Ergebnissteil wurde die Inter-Observer- und Intra-Observer- Reproduzierbarkeit dieser Daten ausführlich untersucht und dargestellt:

Die direkt gemessenen Parameter D (Knochen-MML-Abstand) sowie D1 (Knochen-Hautoberflächen-Abstand) steigen beide mit dem Gestationsalter an (Abb. 24 und 29), die sich auch in den daraus als Differenz D-D1 berechneten D2-Werten

(Abstand Haut-MML) zeigen. Die Inter-Observer- und Intra-Observer-Reproduzierbarkeit der Messwerte war über den gesamten Messbereich gut bis zufriedenstellend (siehe Streu-Diagramme in den Abb. 25, 28 und 30 sowie Bland-Altman-Plots in den Abb 26 und 27), wobei erwartungsgemäß die Inter-Observer-Variabilität ausgeprägter war als die Intra-Observer-Variabilität. Insbesondere die berechneten D2-Werte von Untersucher U zeigten eine erhöhte Streuung, wahrscheinlich weil der unerfahrene studentische Doktorand vor allem beim Legen der MML eine niedrigere Zuverlässigkeit zeigte als die erfahrene Untersucherin V. Entsprechend wurde bei der Berechnung des Gesamt-Mittelwertes der Ergebnisse die beiden Mess-Serien des Untersuchers U gepoolt und der Gesamt-Mittelwert als Mittelwert des Poolwertes von Untersucher U und der Einzelmessung der Untersucherin V gebildet (s. Abschnitt 3.2.4 und Tab 2 in Mat.Meth.).

Die berechneten PFSR-Werte zeigen ebenfalls eine höhere Streuung als die direkt gemessenen Parameter, aus denen diese Werte berechnet wurden. Die dargestellten Ergebnisse zeigen jedoch, dass trotz teilweise erheblicher Streuungen (v.a. bei Untersucher U) die Gesamtergebnisse mit einer ausreichenden Testqualität vereinbar waren: Die PFS-Ratio zeigt als Quotient von zwei altersabhängigen Werten (D2 und D1) selbst keine sichtbare Abhängigkeit vom Gestationsalter (Abb. 33). Entsprechend zeigt das Inter-Observer-Streudiagramm in Abb. 34 bei einer zufriedenstellenden Korrelation eine sichtbare Trennung der Punktwolken der euploiden- und der Trisomie-21-Feten.

Insgesamt zeigen die erzielten Richtig-Positiv- und Falsch-Positiv-Raten, die jeweils aus den PFSR-Werten berechnet wurden, eine zufriedenstellende Qualität der PFRS als Screening-Parameter für die Erkennung von T21-Feten im zweiten und dritten Trimenon: Aus den ROC-Kurven in Abb.36 und 37 ergeben sich bei Erkennungs-Raten von RPR >= 90 % akzeptable FPR von 5 - 20 %. Dabei liegen die Detektionsraten und FPR der erfahrenen Untersucherin V deutlich besser als die Ergebnisse, die sich aus dem Mittelwert beider Untersucher und aus den Messwerten von Untersucher U ergeben. Ursachlich liegt hier die teilweise erhebliche Streuung der Messwerte des unerfahrenen Untersuchers U zu Grunde. Dies streicht nochmal die Bedeutung der Ultraschall-Erfahrung des Untersuchers heraus.

Im oberen Teil von Tab. 6 werden aus den ROC-Ergebnissen für jeweils gesetzte Detektionsraten (RPR) die korrespondierenden FPR für beide Untersucher und für den Mittelwert der beiden Untersucher angegeben. Im unteren Teil der Tabelle werden umgekehrt die Detektionsraten RPR für festgesetzte FPR berechnet. Untersucher V erreicht bei einer Detektionsrate von 90 % eine FPR von 7 %, umgekehrt bei einer FPR von 5 % immerhin eine Detektionsrate von 89 %. Diese Werte des Trisomie-21-Screenings an 2D-Ultraschallbildern werden im folgenden Abschnitt im Kontext der in der Literatur beschriebenen, alternativen Screening-Methoden verglichen und diskutiert.

5.4.3 Die PFS-Ratio bei 2D-Ultraschallbildern

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Studie verwendeten wir in unserer Arbeit ausschließlich 2D-Ultraschallbilder, die den Bedingungen der exakten median-sagittalen Einstellung genügen mussten. In unserer Studiengruppe, bestehend aus 91 Feten mit Trisomie 21, hatten unabhängig vom Gestationsalter nahezu 80 % eine abnormale PFS-Ratio. Wir schätzen, dass eine Detektionsrate von bis zu 83 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5 % erreichbar ist. In der Gruppe mit euploiden Feten kommen wir auf der 5. Perzentile auf eine PFS-Ratio von 0,55. Dies bedeutet, dass auf der 5. Perzentile die Strecke D1 (Abstand Stirnbein zu Haut) etwa doppelt so lang ist wie die Strecke D2 (Abstand Haut zu MM-Linie). Der Median der PFS-Ratio beträgt ca. 1, wo hingegen er bei Feten mit Trisomie 21 bei ca. 0,2 liegt.

In annähernd 25 % der Fälle von Feten mit Trisomie 21 verlief die Mandibulo-Maxillar-Linie unter der Oberfläche der pränasalen Haut, somit nahm auch der Quotient negative Werte an. Diese Beobachtung machten wir ausschließlich bei Feten mit Trisomie 21.

Die PFS Ratio scheint eine höhere Detektionsrate für chromosomale Abnormalitäten als andere, in der Einleitung beschriebene, Softmarker darzustellen. Unter Verwendung von Markern für Trisomie 21 wie fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein berichten Cicero et al von einer Detektionsrate von 60 % bei einer Falsch-Positiv-Rate von 1,2 % [32]. Es existieren noch weitere Studien über Zweit-Trimester-Screening-Methoden, die wesentlich niedrigere Detektionsraten beschreiben. Teilweise kann dies dadurch erklärt werden, dass verschiedene Definitionen eines hypoplastischen Nasenbeins existieren [19, 34].

Der negative Wahrscheinlichkeitsquotient einer normalen PFS-Ratio lag bei 0,22, was erheblich niedriger als der negative Wahrscheinlichkeitsquotient von gewöhnlichen Softmarkern, wie beispielsweise der Nackenfalte, mit einem negativen Wahrscheinlichkeitsquotient von 0,67, ist. Diesbezüglich stellt die PFS Ratio eine weiter Möglichkeit dar, Feten mit Trisomie 21 frühzeitig zu detektieren und eine invasive Diagnostik eventuell zu vermeiden, insbesondere, wenn bereits ein oder mehrere Softmarker nachgewiesen werden konnten. Wird in einer Untersuchung jedoch ein Softmarker gefunden, kann durch eine normale PFS-Ratio das Risiko für eine chromosomale Störung gesenkt werden. Trotzdem muss in weiteren Studien der Zusammenhang zwischen der PFS-Ratio und anderen Softmarkern untersucht werden.

Die PFS-Ratio scheint eine einfache, effektive und reproduzierbare Methode im pränatalen Screening für Trisomie 21 darzustellen. Unserer Erfahrung nach ist es gut möglich, während einer 20-30 minütigen Ultraschalluntersuchung ein geeignetes Bild aufzuzeichnen.

Auf dieselbe Weise wie die FMF-Methode kombiniert die PFS-Ratio zwei Gesichtsmerkmale bei Feten mit Trisomie 21. Hierbei handelt sich um die erhöhte pränasale Dicke und die Hypoplasie des Mittelgesichts. Die erhöhte pränasale Dicke führt zwangsläufig zu einer Erhöhung des Nenners der Ratio. Bezogen auf die PFS-Ratio bedeutet dies den Abstand zwischen Stirnbein und der äußeren Kante der Haut über der Stirn (D1). Die verkürzte und nach hinten verlagerte Maxilla kippt die Mandibulo-Maxillar-Linie (MML) näher an die Stirn, was konsekutiv den Zähler der Ratio erniedrigt. Bezogen auf die PFS Ratio bedeutet dies den Abstand zwischen der äußeren Kante der Haut über der Stirn und der Mandibulo-Maxillar-Linie. Folglich tragen beide Faktoren dazu bei, die PFS-Ratio bei Feten mit Trisomie 21 zu reduzieren.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen der vor kurzem veröffentlichten 3D-Ultraschallstudie von Sonek et al (8), welche die PFS-Ratio als mögliches Instrument für das Screening auf Trisomie 21 einführte. In dieser Studie wurden von den Autoren 26 Feten mit Trisomie 21 im zweiten Trimester untersucht. Sie ermittelten in ihrer Studie eine PFS-Ratio von 0,36, was mit der in unserer Studie ermittelten PFS-Ratio von 0,21 in guter Übereinstimmung steht.

Jedoch kamen Sonek et al bei der von ihnen untersuchten euploiden Gruppe auf eine mittlere PFS-Ratio von 1,48, was erheblich höher liegt als die von uns ermittelte PFS-Ratio von 0,97 [27, 47].

Ein Teil des Unterschiedes könnte dadurch erklärt werden, dass Sonek et al in ihrer Studie eine exakt mitt-sagittale Darstellung des fetalen Gesichts aus 3D-Datensätzen generierten. Wenngleich wir gute 2D-Utraschallbilder verwendeten, in welchen sich das fetale Gesicht in einem mitt-sagitalen Ausschnitt darstellen ließ, lässt sich dies sehr wahrscheinlich durch 3D-Ultraschall auf eine exaktere, wenn auch technisch wesentlich aufwändigere Art und Weise generieren.

Zu einem Teil könnte sich der Unterschied in den PFS-Ratio auch durch Unterschiede in der Ethnizität und der Verteilung der Gestationsalter in den beiden Studien erklären lassen. In Ihrer 3D-Ultraschall-Studie berücksichtigen Sonek et al nur Feten mit einem Gestationsalter bis zu 25 Schwangerschaftswochen. Unsere Studie bezieht sich auch auf Feten im dritten Trimester bis zur 40 Schwangerschaftswoche und unsere Studienpopulation war ausschließlich kaukasischer Herkunft. Über die ethnische Zugehörigkeit des Patientenkollektivs in der 3D-Studie ist nichts bekannt.

Beide Studien konnten jedoch zeigen, dass die PFS Ratio unabhängig vom Gestationsalter ist. Somit scheint es unwahrscheinlich, dass der Einbezug von Dritt-Trimester Schwangerschaften für die ermittelten Unterschiede verantwortlich ist.

Der wichtigste Nachteil unserer Studie besteht darin, dass es sich um ein vorselektiertes Patienten-Kollektiv einer Hoch-Risiko-Sprechstunde einer Spezialabteilung handelt, das von sehr erfahrenen und hoch-spezialisierten Ärzten durchgeführt wurde. Außerdem wurde die Studie retrospektiv durchgeführt. Damit ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine Screening-Situation eines nicht vor-selektierten Kollektivs nicht ohne weiteres gegeben. Es ist damit zu rechnen, dass einige der betroffenen Feten aufgrund eines bereits erhöhten Risikos für das Vorliegen einer chromosomalen Anomalie wie Trisomie 21 untersucht wurden. Speziell ist nicht auszuschließen, dass manche dieser Feten gerade aufgrund einer erhöhten pränasalen Dicke, auffälliger Nackentransparenz oder schlichtweg aus dem subjektiven Verdacht auf eine Gesichtsanomalie zu uns zugewiesen wurden. Folglich ist anzunehmen, dass das Auffinden einer abnormalen

PFS-Ratio in unserer Studienpopulation von vorne herein erhöht war. Unsere Ergebnisse sollten in prospektiven Studien in nicht-selektierten Kollektiven überprüft und gegebenenfalls erhärtet werden.

5.5 Verbesserte Screening-Ergebnisse durch Einsatz von D2y als Screening-Parameter

In Abschnitt 4.7 des Ergebnisteils wurde gezeigt, dass durch den Einsatz der PFD bzw. D2y anstelle der PFSR die Screening-Ergebnisse deutlich verbessert werden können (Abb. 40, 41, 42, 43, Tab. 8). Dies hat - neben der reinen Vereinfachung durch Einsatz der PFD anstelle des Quotienten PFSR = D2/D1 - noch weitere Vorteile:

- Beim Quotienten PFSR = D2/D1 potenzieren sich die zufälligen Messfehler beider Parameter, und zwar v. a. deswegen, weil mit D1 ein relativ kleiner Messwert im Nenner steht, der mit erheblichen zufälligen Mess-Ungenauigkeiten behaftet ist und so die Präzision des Quotienten erheblich verschlechtert.
- Beim Quotienten PFSR geht die Hautdicke D1 “doppelt“ in das Endergebnis ein, da D1 sowohl direkt im Nenner erscheint und gleichzeitig auch den Zähler beeinflusst, da D2 aus der Hautdicke D1 berechnet wird (in der vorliegenden Arbeit als PFSR = (D-D1)/D1). Dadurch wird der biologischen Parameter “Hautdicke“ D1 doppelt und damit zu hoch gewichtet.
- Im Parameter D2 bzw. D2y wird im Gegensatz dazu die Hautdicke D1 und der Abstand D der knöchern definierten MM-Geraden von der Hautoberfläche nur einmal berücksichtigt und damit nicht überbewertet.

Die Qualität bzw. Reproduzierbarkeit der PFD-Methode könnte gegenüber den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nochmals zusätzlich verbessert werden, wenn D2 nicht, wie in der vorliegenden Arbeit und in Mat. Meth. beschrieben, als Differenz aus zwei naturgemäß fehlerbehafteten Messwerten berechnet würde (D2 = D - D1), sondern als eigener Messparameter in den B-Bildern direkt gemessen würde. Dadurch ließe sich v. a. die Präzision der Ergebnisse nochmals zusätzlich verbessern. Es kann bei Anwendung der PFD-Methode bei einer RPR bzw.

Sensitivität von mindestens 90 % eine RNR bzw. Spezifität von mindestens 89 % angenommen werden

Aus dem Gesagten leiten wir den Vorschlag ab, die hier beschriebene vereinfachte PFD-Screening-Methode unter Einsatz des wachstumskorrigierten Haut-MM-Linienabstandes D2y in weiteren Studien prospektiv zu testen, was in Anbetracht der Unkompliziertheit dieser Methode mit überschaubarem Aufwand im Rahmen von Routineuntersuchungen in Praxen oder Fehlbildungsambulanzen anhand eines einfachen medianen Profil-B-Bildes mit überschaubarem Aufwand möglich sein sollte.

5.6 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit werden zwei morphologische Besonderheiten von Feten mit Trisomie 21 sonographisch erfasst und zur Unterscheidung von euploiden Feten eingesetzt: Die Hypoplasie des Mittelgesichtes, insbesondere der Maxilla und die Verbreiterung der Stirnhaut. Wegen des fetalen Wachstums sind morphometrisch gemessene Stecken bzw. Entfernungen anatomischer Strukturen als Screening-Parameter nicht geeignet und es müssen Wachstumskorrekturen eingeführt werden: Bei der PFSR-Methode werden zwei wachsende Strecken (PFSR = D1 / D2) ins Verhältnis gesetzt und damit das Wachstum neutralisiert, bei der Prefrontal-Distance-Methode PFD wird zur Neutralisation des fetalen Wachstums ein linear mit dem Schwangerschaftsalter steigender Korrekturfaktor vom Messwert D2 subtrahiert (D2y = D2 – (0,127*Gestationswoche + 0,371)). Da das fetale Wachstum jedoch nicht linear verläuft, kann eine solche lineare Korrektur nur eine Näherung darstellen. Im Gegensatz zu Strecken sind Winkel relativ invariant gegenüber Wachstums-veränderungen. Deshalb erscheint es plausibel, zur morphometrischen Differenzierung der Trisomie-21-bedingten Besonderheiten anstelle von Streckenmessungen Winkel zu bestimmen, z. B. den Winkel zwischen der etablierten Mandibulo-Maxillar-Linie und einer neu zu definierenden „Mandibula-Hautlinie“ bzw. „MH-Linie“, d. h. der Verbindungslinie zwischen Mandibula-Vorderkante und der Oberfläche der Stirnhaut direkt oberhalb der Nasenwurzel. Diese Winkelmessung bzw. -berechnung könnte z. B. durch die Messung des Abstandes D2 der Mandibulo-Maxillarlinie von der Stirnhaut (als Gegenkathete) und des Abstandes der

Mandibula-Spitze vom Stirnhautmesspunkt (MH-Abstand als Hypotenuse) erfolgen. Der Quotient beider Mess-Strecken (D2/MH) ist weitgehend wachstums-invariant und entspricht dem Sinus des Winkels α (sin(α)=D2/MH). Im Gegensatz zum Quotienten PFSR=D2/D1 steht bei D2/MH kein kleiner und damit stark streuender, sondern mit MH ein relativ großer, mit guter Präzision messbarer Wert im Nenner, wodurch die Streuung des Ergebnisses bzw. der zufälligen Messfehler minimiert und die Präzision der Ergebnisse und Screening-Aussagen verbessert würden. Außerdem wird beim Quotienten D2/MH die pränasale Hautdicke D1 nur einfach berücksichtigt und nicht doppelt wie bei PFSR (D1/D2= D1/(D-D1)).

Diese Überlegungen und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen es sinnvoll erscheinen, weitere Untersuchungen und Messreihen unter Anwendung der oben vorgeschlagenen Winkelmessung anzuschließen, um den werdenden Müttern und Vätern die optimalen Möglichkeiten zur treffsicheren Vorhersage des Chromosomen-Status ihres Kindes aus einfachen Ultraschallmessdaten zur Verfügung stellen zu können.

6. Zusammenfassung

6.1 Zielsetzungen

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Anwendbarkeit der PFS-Ratio anhand von 2D-Ultraschallbildern von Feten mit einer Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon zu überprüfen.

6.2 Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden 2D-Ultraschallbilder von Feten im zweiten und dritten Trimenon verwendet, die während pränatalen Ultraschalluntersuchungen in der Universitätsfrauenklinik Tübingen und dem Pränatalzentrum in Nürnberg aufgenommen wurden. Es wurden nur Bilder mit exakt mitt-sagittalem Schnitt des fetalen Gesichts verwendet. Für das Normalkollektiv wurden 279 euploide Feten zwischen den Schwangerschaftswochen 15 und 40 herangezogen. Die Ergebnisse wurden mit 91 Fällen mit einer gesicherten Trisomie 21 zwischen der 15. und 40. Schwangerschaftswochen verglichen. Für die Messung der Ratio wurde eine Linie zwischen den vorangehenden Teilen der Mandibula und der Maxilla (MM-Linie) gelegt, und bis vor die fetale Stirn verlängert. Die Ratio der Distanz zwischen dem äußeren Rand des knöchernen Schädels und dem Rand der pränasalen Haut (D1) zur Distanz zwischen der pränasalen Haut und dem Punkt, der die MM-Linie durchkreuzt (D2), wurde berechnet. Die PFS-Ratio wurde als D2 dividiert durch D1 festgelegt.

6.3 Ergebnisse

Das mediane Gestationsalter in der euploiden Gruppe und der Gruppe mit einer Trisomie 21 war 21,1 (Spannbreite von 15.0 bis 40,0 Schwangerschaftswochen) und 21,4 (Spannbreite von 15,0 bis 40,3 Schwangerschaftswochen)

Schwangerschaftswochen. Mit multiplen Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass die PFS-Ratio unabhängig vom mütterlichen- und Gestationsalter ist. In der euploiden Gruppe lag die mittlere PFS-Ratio bei 0,97 (SD 0,29). Bei den Feten mit einer Trisomie 21 lag die PFS-Ratio bei 0,2 (SD 0,38). Die PFS-Ratio lag in 13 (5 %) der euplioden Fälle und in 72 (79 %) der Fälle mit einer Trisomie 21 unterhalb der 5. Perzentile.

6.4 Schlussfolgerung

Die PFS-Ratio ist ein einfacher und effektiver Marker im Zweit- und Dritt-Trimesterscreening für Trisomie 21. Verbessern und Vereinfachen ließ sich die Methode jedoch nach unseren Ergebnissen durch Einsatz der PFD (Abstand Hautoberfläche-MM-Linie) mit zusätzlicher linearer Korrektur des fetalen Wachstums.

7. Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Richtlinien des Bundesausschusses für Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien"). 15.12.2011
2. Wagner, P., et al., *First-trimester screening for trisomy 18, 13, triploidy and Turner syndrome by a detailed early anomaly scan.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015.
3. Akolekar, R., et al., *Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(1): p. 16-26.
4. Cicero, S., et al., *Sonographic markers of fetal aneuploidy--a review.* Placenta, 2003. **24 Suppl B**: p. S88-98.
5. Nicolaides, K.H., *Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(1): p. 45-67.
6. Matias, A., et al., *Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **12**(6): p. 380-4.
7. Kagan, K.O., et al., *Screening for chromosomal abnormalities by first trimester combined screening and noninvasive prenatal testing.* Ultraschall Med, 2015. **36**(1): p. 40-6.
8. Kagan, K.O., et al., *Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(1): p. 18-22.
9. Kagan, K.O., et al., *Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(1): p. 14-8.
10. Sonek, J.D., K.H. Nicolaides, and P. Janku, *Screening at 11-13+6 weeks' gestation.* Ceska Gynekol, 2012. **77**(2): p. 92-104.
11. Sonek, J., S. Cicero, and K. Nicolaides, *First-trimester screening for trisomy 21 using nuchal translucency and nasal bone evaluations in a selected and an unselected population.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(1): p. e19.
12. Kagan, K.O., et al., *First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(5): p. 493-502.
13. Kagan, K.O., et al., *Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A.* Hum Reprod, 2008. **23**(9): p. 1968-75.
14. Kagan, K.O., et al., *Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(4): p. 488-92.

15. Spencer, K., et al., *A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **13**(4): p. 231-7.
16. Zhang, L., et al., *Potential role of exosome-associated microRNA panels and in vivo environment to predict drug resistance for patients with multiple myeloma.* Oncotarget, 2016.
17. Kagan, K.O., et al., *Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **36**(5): p. 542-7.
18. Abele, H., et al., *First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow.* Prenat Diagn, 2015. **35**(12): p. 1182-6.
19. Stressig, R., et al., *Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(4): p. 444-9.
20. Norton, M.E., L.L. Jelliffe-Pawlowski, and R.J. Currier, *Chromosome abnormalities detected by current prenatal screening and noninvasive prenatal testing.* Obstet Gynecol, 2014. **124**(5): p. 979-86.
21. Kagan, K.O., B. Eiben, and P. Kozlowski, *[Combined first trimester screening and cell-free fetal DNA - "next generation screening"].* Ultraschall Med, 2014. **35**(3): p. 229-36.
22. Chiu, R.W., *Noninvasive prenatal testing by maternal plasma DNA analysis: current practice and future applications.* Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2014. **244**: p. 48-53; discussion 51-2.
23. Gil, M.M., et al., *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(3): p. 249-66.
24. Salomon, L.J., et al., *ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice.* Z Geburtshilfe Neonatol, 2014. **218**(6): p. 242-3.
25. Agathokleous, M., et al., *Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012.
26. Nicolaides, K.H., *First-trimester screening for Down's syndrome.* N Engl J Med, 2004. **350**(6): p. 619-21; author reply 619-21.
27. Yazdi, B., et al., *The prefrontal space ratio in second and third trimester screening for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012.
28. Miguelez, J., et al., *Model-predicted performance of second-trimester Down syndrome screening with sonographic prenasal thickness.* J Ultrasound Med, 2010. **29**(12): p. 1741-7.
29. Longo, D., et al., *Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **23**(2): p. 143-7.
30. Cicero, S., et al., *Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 109-14.
31. Sonek, J.D. and K.H. Nicolaides, *Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(1): p. 139-41.
32. Cicero, S., et al., *Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(1): p. 15-8.

33. Cicero, S., et al., *Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **22**(1): p. 31-5.
34. Shanks, A. and A. Odibo, *Nasal bone in prenatal trisomy 21 screening.* Obstet Gynecol Surv, 2010. **65**(1): p. 46-52.
35. Persico, N., et al., *Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(6): p. 751-4.
36. De Jong-Pleij, E.A., et al., *Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(2): p. 185-90.
37. Vos, F.I., et al., *Nasal bone length, prenasal thickness, prenasal thickness-to-nasal bone length ratio and prefrontal space ratio in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(2): p. 211-6.
38. Sonek, J., et al., *Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(2): p. 160 e1-5.
39. Molina, F., et al., *Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(4): p. 384-7.
40. Sonek, J., et al., *Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(3): p. 271 e1-4.
41. Vos, F.I., et al., *Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **39**(6): p. 636-41.
42. Cossellu, G., et al., *Sphenofrontal distance on three-dimensional ultrasound in euploid and trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(2): p. 177-80.
43. Abele, H., et al., *The sphenoid-frontal distance in euploid and aneuploid fetuses.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016.
44. Kumasaka, S., et al., *Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects.* Spec Care Dentist, 1997. **17**(4): p. 137-41.
45. Cicero, S., et al., *Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. **24**(1): p. 19-22.
46. Hoopmann, M., et al., *Frontal space distance in facial clefts and retrognathia at 11-13 weeks' gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(2): p. 171-6.
47. Sonek, J., et al., *Prefrontal space ratio: comparison between trisomy 21 and euploid fetuses in the second trimester.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2012. **40**(3): p. 293-6.
48. Yazdi, B., et al., *Prefrontal space ratio in second- and third-trimester screening for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 262-6.
49. Cuckle, H.S., N.J. Wald, and S.G. Thompson, *Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level.* Br J Obstet Gynaecol, 1987. **94**(5): p. 387-402.
50. Snijders, R.J., et al., *Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. **13**(3): p. 167-70.
51. Akolekar, R., *Re: Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. C. B. Wulff, T. A. Gerds, L. Rode, C. K. Ekelund, O. B. Petersen, A. Tabor and the Danish Fetal Medicine Study*

Group. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 38-44. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(1): p. 14.
52. Kagan, K.O., et al., *Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(6): p. 618-24.
53. Antolin, E., et al., *The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(4): p. 295-300.
54. Bilardo, C.M., et al., *Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(4): p. 288-94.
55. Mavrides, E., et al., *Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus.* BJOG, 2002. **109**(9): p. 1015-9.
56. Murta, C.G., et al., *Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy.* Fetal Diagn Ther, 2002. **17**(5): p. 308-14.
57. Zoppi, M.A., et al., *First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype.* Fetal Diagn Ther, 2002. **17**(1): p. 52-7.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

D1	Distanz 1
D2	Distanz 2
FMF	frontomaxillary facial angle
GA	Gestationsalter
hCG	humanes Choriongonadotropin
MML	Mandibulo-Maxillar-Linie
NT	Nackentransparenz
PAPP A	SS-assoziiertes Plasma Protein A
PFSR	prefrontal space ratio
SSW	Schwangerschaftswoche
T13	Trisomie 13
T18	Trisomie 18
T21	Trisomie 21
PT	Pränasale Dicke
NBL	Nasenbeinlänge
NIPT	non-invasive prenatal testing
MoM	Multiple des Median
K	Knochenoberfläche
H	Hautoberfläche
U	Untersucher 1
V	Untersucher 2
PFD	Prefrontale Distanz-Methode
FPR	Falsch-positiv-Rate
RPR	Richtig-positiv-Rate
RNR	Richtig-negativ-Rate
SD	Standard deviation
LOA	Limits of agreement
ROC	Receiver Operating Characteristic
Math.Meth	Material und Methoden

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Detektions- und Falschpositivraten von typischen Softmarkern 14

Tabelle 2: Parameter, Definitionen und mathematische/statistische Formeln 29

Tabelle 3: Mütterliche und Schwangerschaftsbezogene Charakteristika 35

Tabelle 4: Parametrische Korrelationskoeffizienten r nach Pearson 37

Tabelle 5: PFSR euploid und Trisomie 21 48

Tabelle 6: Richtig- und Falschpositivraten 52

Tabelle 7: Screening-Parameter der vereinfachten PFD-Methode und der PFSR-Methode 58

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fet mit normaler Nackentransparenz 9

Abbildung 2: Fet mit erhöhter Nackentransparenz 9

Abbildung 3: Hypoechogener Darm 11

Abbildung 4: Echogener Fokus im linken Ventrikel 12

Abbildung 5: Pyelektasie 12

Abbildung 6: Aberrante rechte A. subclavia 13

Abbildung 7: Ventrikulomegalie 13

Abbildung 8: Nackenödem 13

Abbildung 9: Fehlender Nasenbeinknochen 15

Abbildung 10: Unauffälliger Nasenbeinknochen 16

Abbildung 11: Erhöhte pränasale Dicke 16

Abbildung 12: Unauffällige pränasale Dicke 17

Abbildung 13: Frontomaxillärer Gesichtswinkel 18

Abbildung 14: Definition der beiden Referenzpunkte (I) "Vorderkante der Mandibula" und (II) "Vorderkante der Maxilla und die Mandibulo-Maxillar-Linie" (MML) 24

Abbildung 15 Definition von D1 25

Abbildung 16: Definition von D 26
Abbildung 17: Definition von D2 27
Abbildung 18: Beispiel für negative PFSR 27
Abbildung 19: Vergleich der PFSR eines euploiden Feten und eines Feten mit Trisomie 21 28
Abbildung 20: Altersverteilung der Mütter in der euploiden Gruppe 32
Abbildung 21: Verteilung des Gestationsalters in der euploiden Gruppe 33
Abbildung 22: Verteilung des Gestationsalters in der Trisomie-21-Gruppe 34
Abbildung 23: Altersverteilung der Mütter in der Trisomie-21-Gruppe 35
Abbildung 24: Abhängigkeit der Dm-Strecke vom Gestationsalter 36
Abbildung 25: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit von Du 37
Abbildung 26: Intra-Observer-Bland-Altman-Plot der Du-Werte 38
Abbildung 27: Inter-Observer-Bland-Altman-Polt der Dm-Werte 39
Abbildung 28: Inter-Observer-Streudiagramm der Dv-Werte 40
Abbildung 29: D1m in Abhängigkeit vom Gestationsalter 41
Abbildung 30: Inter-Observer-Streudiagramm der D1v-Werte 42
Abbildung 31: D2m in Abhängigkeit vom Gestationsalter 43
Abbildung 32: Inter-Observer-Streudiagramm der D2-Strecke 44
Abbildung 33: PFSRm in Abhängigkeit vom Gestationsalter 45
Abbildung 34: Inter-Observer-Streudiagramm der PFSR-Werte 46
Abbildung 35: Richtig-und Falsch-pos.-Raten in Abhängigkeit von PFSRm 49
Abbildung 36: ROC-Plot für PFSRm 50
Abbildung 37: ROCs für PFSRv, PFSRm und PFSRu 51
Abbildung 38: Vergrößerter Ausschnitt von Abb. 37 51
Abbildung 39: PFD bzw. D2v in Abhängigkeit vom Gestationsalter 54
Abbildung 40: D2v / D1v in Abhängigkeit vom Gestationsalter 55
Abbildung 41: RPR (Sensitivität) und RNR (Spezifität) der PFD-Methode 56
Abbildung 42: RPR (Sensitivität) und RNR (Spezifität) der PFSR-Methode 56
Abbildung 43: Vergleich ROC-Kurven der PFD- und PFSR-Methode 59

7.5 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. Diethelm Wallwiener dafür, dass ich die Doktorarbeit in der Universitäts-Frauenklinik durchführen durfte. Ich danke besonders Professor Dr. Karl-Oliver Kagan für seine umfassende Betreuung als Doktorvater und seine stets sehr nette und geduldige Art; ohne sein zeitintensives Mentorat hätte ich diese Arbeit so nicht bewältigt.

Ich bedanke mich außerdem bei meinem Vater PD Dr. Günter Oettling für seine Unterstützung und stets kritische Hinterfragung.

Ein Dank auch meiner Familie, die mich jahrelang unterstützt hat, für die viele Geduld die hierbei vonnöten war.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Isabell und meinem Sohn Oskar dafür, dass sie mir stets den Rücken frei gehalten haben und immer für mich da sind.

Ebenfalls danke ich Christoph Schiebel für den technischen Support.

8. Lebenslauf

Christoph Oettling, geboren am 16. Dezember 1983 in Filderstadt

Beruf

Seit 2013	Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Tübingen

Studium

2004-2008	Studium der Humanmedizin Universität Regensburg
2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2008-2012	Studium der Humanmedizin Eberhard Karls Universität Tübingen
2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schule

1994-2004	Gymnasium Wildermuth-Gymnasium Tübingen, Abitur
1990-1994	Grundschule Kirchfeldgrundschule, Kirchentellinsfurt

9. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter der Betreuung von Professor Dr. Karl-Oliver Kagan durchgeführt. Sämtliche Messungen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Britta Yazdi durchgeführt.
Die statistische Auswertung erfolgte durch Professor Dr. Karl-Oliver Kagan und mich.
Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben

Tübingen, den 02.04.2019