

**Pränasale Hautdicke und Nasenbeinlänge als Marker für
Trisomie 21 im ersten Trimenon**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Lucas Bourdil
aus Marseille/Frankreich

2016

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Strunk

Tag der Mündlichen Prüfung: 03/05/2016

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	7
1.1	Sonographische Marker für Trisomie 21 im zweiten Trimenon	7
1.2	Screening für Trisomie 21 im ersten Trimenon	9
1.2.1	Mütterliches Alter	9
1.2.2	Mütterliche Serumbiochemie	9
1.2.3	Fetale Nackentransparenz	10
1.2.4	Andere sonographische Marker im ersten Trimenon	10
2.	Zielsetzung	12
3.	Material und Methoden	13
3.1	Patientenkollektiv und Datensammlung	13
3.2	Statistische Auswertung	15
4.	Ergebnisse	16
4.1	Fetales Nasenbein	16
4.2	Pränasale Hautdicke	16
4.3	Ratio aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PT/NBL)	16
4.4	Vergleich zu anderen Ersttrimestermarkern	18
4.5	Inter-observer-Variabilität	19
5.	Diskussion	23
6.	Zusammenfassung	28
7.	Literaturverzeichnis	29
8.	Danksagung	35

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Amniozentese
AFP	<i>alpha-feto-protein</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CVS	<i>chorionic villous sampling</i> , Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DV	<i>Ductus venosus</i>
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
FPR	falschpositive Rate
f β -HCG	freie Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
LR	<i>likelihood ratio</i>
MoM	<i>multiples of the median</i>
NB	Nasenbein
NBL	Nasenbeinlänge
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	<i>pregnancy-associated plasma protein A</i>
PFSR	<i>prefrontal space ratio</i>
PT	pränasale Hautdicke
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TR	Trikuspidalregurgitation
uE3	unkonjugiertes Estriol

1. Einleitung

Die Trisomie 21, auch als Morbus Down oder Down Syndrom bezeichnet, ist die häufigste menschliche mit dem postnatalen Leben vereinbare Aneuploidie. Ihre Prävalenz nimmt mit dem mütterlichen Alter zu. Das Risiko einer 35jährigen Schwangeren für Trisomie 21 beträgt in der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) ca. 1:250, das einer 40jährigen Schwangeren ca. 1:70 (Nicolaidis et al., 1999). Nach Angaben des Statistischen Bundesamts ist das durchschnittliche Alter Schwangerer im Jahr 2013 in Deutschland auf 30 Jahre gestiegen, der Anteil der Schwangeren mit fortgeschrittenem Alter (≥ 35 Jahre) lag bei 25 % (Statistisches Bundesamt, 2014). Viele dieser Schwangeren nehmen eine gezielte Ultraschalldiagnostik in Anspruch, um ihr individuelles Risiko bezüglich einer Aneuploidie abzuwägen und eine invasive Diagnostik möglichst zu vermeiden. Invasive Eingriffe wie die Chorionzottenbiopsie (CVS) und die Amniozentese (AC) sind mit einem eingriffsbedingten Abortrisiko behaftet. Dieses wird in einer neueren Meta-Analyse mit ca. 0,2 – 0,4 % angegeben (Akolekar et al., 2015). Die gezielte sonographische Untersuchungen im ersten und im zweiten Trimenon mit dem Nachweis oder Ausschluss sonographischer Hinweiszeichen für Trisomien oder Fehlbildungen spielt daher eine wichtige Rolle in der Entscheidung für oder gegen eine invasive Pränataldiagnostik.

1.1 Sonographische Marker für Trisomie 21 im zweiten Trimenon

Feten mit Trisomie 21 können Strukturanomalien oder Softmarker aufweisen. Zu den Strukturanomalien gehören Herzfehler wie der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) oder die Duodenalatresie (Shipp und Benacerraf, 2002). Softmarker sind unspezifisch, teilweise transient, und können bei euploiden und aneuploiden Feten auftreten. Während sie isoliert nur mit einer geringen oder keiner Risikoerhöhung für Trisomie 21 einhergehen, ist das kombinierte Auftreten mehrerer Softmarker hingegen mit einem erhöhten Aneuploidierisiko assoziiert (Nicolaidis et al., 1992 a). Zu den typischen sonographischen Hinweiszeichen gehören unter anderem ein Nackenödem, eine Brachycephalie, eine Ventrikulomegalie, ein flaches fetales Profil, ein hyperechogener Papillarmuskel, ein hyperechogener Darm, eine Pyelektasie, oder verkürzte Röhrenknochen (Femur oder Humerus) (Agathokleous et al., 2013; Shipp und Benacerraf, 2002).

In der neueren Literatur hat sich insbesondere die Beurteilung des fetalen Profils als wichtiger Bestandteil der pränatalen Risikoabschätzung etabliert. Bereits 1866 beschrieb der britische Arzt John Langley Down eine kurze Nase und eine weniger elastische Haut als charakteristisch bei Patienten mit dem später nach ihm benannten Syndrom. Das fetale Profil bei Trisomie 21 wird häufig als „flach“ beschrieben, was durch eine kürzere Nasenbeinlänge und eine erhöhte pränasale Hautdicke bedingt ist.

Die Nasenbeinlänge ist im zweiten Trimenon bei Feten mit Trisomie 21 im Mittel kürzer als bei euploiden Feten (Bromley et al., 2002; Bunduki et al., 2003). Bezüglich eines *cut-off* gibt es unterschiedliche Angaben: a) die Verwendung von Perzentilen mit einem *cut-off* bei der 2,5., 5., oder 10. Perzentile (Bunduki et al., 2003); b) ein *cut-off* mit einer definierten Länge, z. B. $\leq 2,5$ mm oder ≤ 3 mm (Cicero et al., 2003b; Cusick et al., 2004); c) die Bildung des Verhältnisses aus biparietalem Durchmesser und Nasenbeinlänge Ratio (Bromley et al., 2002). Bei ca. 20 – 30 % der Feten mit Trisomie 21 ist das Nasenbein im zweiten Trimenon sonographisch nicht darstellbar (Bromley et al., 2002; Cicero et al., 2003 b; Odibo et al., 2008). Die kombinierten Daten von vier postabortiven radiologischen Studien ergaben in 39 von 105 Fällen (33,6 %) ein fehlendes knöchernes Nasenbein (Keeling et al., 1997; Larose et al., 2003; Stempfle et al., 1999; Tuxen et al., 2003).

Die pränasale Hautdicke (*prenasal thickness*, PT), welche sich als kürzester Abstand zwischen dem unteren Endes des *Os frontalis* und der äußeren Kontur der darüberliegenden Haut definieren lässt, ist bei Feten mit Trisomie 21 signifikant größer als bei euploiden Feten (Maymon et al., 2005; Persico et al., 2008). Die Ratio aus PT/NBL wurde erstmalig von Maymon et al. (2005) beschrieben. Bildet man eine Ratio aus PT und NBL, so ergibt sich im Normalkollektiv im Mittel ein Verhältnis von 2:3 (De Jong-Pleij et al., 2012). Bei Feten mit Trisomie 21 wurde eine signifikant höhere Ratio gefunden (De Jong-Pleij et al., 2012; Maymon et al., 2005). De Jong-Pleij et al. (2012) untersuchten in einer retrospektiven Studie bei 219 euploiden Feten und 30 Feten mit Morbus Down im zweiten Trimester retrospektiv den Quotienten aus PT/NBL. Sie beschrieben für einen *cut-off* ≥ 95 . Perzentile eine Detektionsrate von 100 % für Trisomie 21 bei einer 5 % falsch-positiven Rate (FPR). Die PT und der Quotient aus PT/NBL wurden bisher im ersten Trimenon nicht untersucht.

1.2 Screening für Trisomie 21 im ersten Trimenon

1.2.1 Mütterliches Alter

Bis in die 80er Jahren wurde Patientinnen ≥ 35 Jahren primär eine invasive Diagnostik angeboten. Diese Screeningmethode hatte eine Sensitivität von ca. 30 % für Trisomie 21 bei einer FPR von 5 %. Durch die derzeitige demographische Situation, insbesondere durch das steigende durchschnittliche Alter Schwangerer in Deutschland erhöht sich die FPR auf ca. 25 %. Durch die Einführung von effektiveren sonographischen sowie biochemischen Markern ist diese Screeningmethode obsolet geworden.

1.2.2 Mütterliche Serumbiochemie

Zu den verwendeten Serummarkern zählen: *alpha-feto-protein* (AFP), freies *beta-human-chorionic-gonadotropin* (f β -HCG), Inhibin A, unkonjugiertes Estriol (uE3) und *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A). Die individuelle Konzentration der Serummarkern wird im Vergleich zum Durchschnittswert bei normalen Schwangerschaften als multiple of median (MoM) angegeben. Euploide Schwangerschaften haben per Definition einen Wert von 1,0 MoM.

Initial wurden Serummarker im zweiten Trimenon zur Detektion von Trisomie 21 untersucht. Durch Kombinationen mehrerer Serummarker und dem mütterlichen Alter als Hintergrundrisiko wurden die Detektionsraten stets verbessert: mittels „double test“, (f β -HCG und PAPP-A) auf 60 – 65 % für eine FPR von 5 %; mittels „triple test“ (+ uE3) auf 65 – 70 %; und mittels „quadruple test“ (+ Inhibin-A) auf ca. 70 – 75 % (Alldred et al., 2012; Wald et al., 2003).

Im letzten Jahrzehnt wurde das Serumscreening zunehmend in das Ersttrimester-screening integriert. Im Vergleich mit normalen Schwangerschaften liegen bei Trisomie 21 Schwangerschaften die mütterlichen Serumkonzentrationen von f β -HCG bei ca. 2,0 MoM und von PAPP-A bei ca. 0,5 MoM. Mehrere Faktoren können jedoch einen Einfluss auf die Serumwerte haben, wie zum Beispiel die ethnische Angehörigkeit, das mütterliche Gewicht, das Rauchverhalten, der Konzeptionsmodus, Mehrlingschwangerschaften sowie Stoffwechselstörungen wie der Diabetes mellitus. Die Serumwerte müssen daher entsprechend adjustiert werden.

1.2.3 Fetale Nackentransparenz

In den 90er Jahren wurde entdeckt, dass viele Feten mit Trisomie 21 im ersten Trimenon eine verdickte Nackentransparenz (NT) aufweisen (Nicolaides et al., 1992 b). Mittlerweile gilt die verdickte NT als stärkster sonographischer Marker für Trisomie 21 im ersten Trimenon (Hyett et al., 1996; Snijders et al., 1998; Nyberg et al., 2001). Die Kombination der NT-Messung mit anderen Parametern wie dem mütterlichen Alter sowie den Serummarkern β -HCG und PAPP-A erreicht im ersten Trimenon eine Detektionsrate von ca. 90 % bei einer FPR von 5 % (Nicolaides et al., 2005).

1.2.4 Andere sonographische Marker im ersten Trimenon

Der *Ductus venosus* (DV) verbindet den intrahepatischen Anteil der *Vena umbilicalis* mit der *Vena cava inferior* und gewährleistet eine bevorzugte Versorgung der Koronararterien und des Gehirns mit oxygeniertem Blut. Dopplersonographisch zeigt der DV ein triphasisches Flussprofil mit Gipfeln während der Systole (S), der frühen Diastole (D) und der späten Diastole aufgrund der atrialen Kontraktion: (a) Welle (Kiserud et al., 1991). In allen Phasen besteht ein Vorwärtsfluss im DV (Hecher et al., 1994). Kardiale Vor- oder Nachlast-Erhöhungen, die den zentralvenösen Druck steigern, zeigen sich in einer erhöhten Pulsatilität bis hin zum Rückwärtsfluss während der atrialen Kontraktion (negative a-Welle) (Gembruch et al., 2003). In einer Untersuchung von 19.614 Schwangerschaften zeigte sich eine negative a-Welle im DV bei 3,2 % der euploiden Feten und bei 66,4 % der Trisomie 21 Fälle in der 11. – 13. SSW. Kombiniert mit der Nackentransparenz, dem mütterlichen Alter und den Serummarkern wurde eine Detektionsrate von ca. 96 % bei einer FPR von 3 % erreicht (Maiz et al., 2009).

Die Trikuspidalregurgitation (TR) ist ein systolischer Rückfluss des Blutes zwischen dem rechten Vorhof und Ventrikel mit Blutflussgeschwindigkeiten von ≥ 80 cm/s. Kagan et al. (2009) beobachteten eine TR bei 0,9 % des Normalkollektives und 55,7 % der Feten mit Trisomie 21 zwischen der 11. und 14. SSW. Kombiniert mit der Nackentransparenz, dem mütterlichen Alter und den Serummarkern konnte eine Detektionsrate von 91 % mit einer FPR von 3 % für Trisomie 21 erreicht werden (Kagan et al., 2009).

In einer Serie von Publikationen zeigten Cicero et al. (2001, 2003 b und c, 2006), dass die sonographische Nichtdarstellbarkeit des Nasenbeins sich als starker Zusatzmarker für Trisomie 21 im Ersttrimesterscreening eignet. In Kombination mit dem mütterlichen

Alter und den serologischen Markern wurde eine Entdeckungsrate von 97 % für eine FPR von 5 % bzw. eine Entdeckungsrate von 90 % für eine FPR von 0,5 % erreicht.

2. Zielsetzung

Als Ziele unserer Studie wurden definiert:

- I. Die Erstellung von Referenzwerten für die pränasale Hautdicke im Normalkollektiv in der 11. – 14. SSW.
- II. Die Erstellung von Referenzwerten für den Quotient aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge bei euploiden Feten in der 11. – 14. SSW.
- III. Vergleich des PT/NBL Quotients bei euploiden Feten und bei Feten mit Trisomie 21.
- IV. Ermittlung von Sensitivität und Spezifität des PT/NBL Quotienten für Trisomie 21 in Abhängigkeit verschiedener *cut-off* Werten.
- V. Vergleich der Sensitivität und Spezifität des PT/NBL Quotienten mit anderen Ersttrimestermarkern für Trisomie 21.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Datensammlung

Das untersuchte Kollektiv bestand aus überwiegend kaukasischen Patientinnen mit einer Einlingsschwangerschaft, die ein Ersttrimesterscreening in der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin der Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. U. Gembruch) zwischen März 2011 und Dezember 2013 durchgeführt haben. Es handelt sich um ein Kollektiv mit einem gemischten Risiko für chromosomale Aberrationen. Die Kontrollgruppe bestand aus Einlingsschwangerschaften, die einen euploiden Karyotyp hatten oder bei Geburt phänotypisch unauffällig waren. Pränatal diagnostizierte Fehlbildungen (n = 51) waren ein Ausschlusskriterium. Alle Fälle von Trisomie 21 wurden per Karyogramm nach einer Chorionzottenbiopsie gesichert. Die Ultraschalluntersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern der DEGUM Stufe II und III (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) durchgeführt. Es wurden hochauflösende Ultraschallgeräte mit transabdominalen Schallköpfen mit einer Frequenz von 5 bis 9 MHz verwendet. Das Ersttrimesterscreening wurde gemäß der Leitlinien der *Fetal Medicine Foundation London* (FMF) zwischen der 11+0 und der 13+6 SSW durchgeführt. Die Untersuchung beinhaltete eine detaillierte Beurteilung der fetalen Anatomie, sowie die Berechnung des Aneuploidierisikos auf der Grundlage von maternalem Alter, fetaler Nackentransparenz und ggf. maternaler Serumbiochemie (f β -HCG, PAPP-A). Als sonographische Zusatzparameter wurden das fetale Nasenbein, der Fluss über der Trikuspidalklappe sowie das Blutflussprofil des *Ductus venosus* beurteilt. Die sonographischen Untersuchungsbefunde, die Karyogrammbefunde und die fragebogenbasierten postnatalen *Outcome* wurden zum Zeitpunkt der Erhebung in einer digitalisierten Datenbank gespeichert (PIA *fetal database*, Firma *General Electric company*, Viewpoint Version 5.6.12.601, Wessling).

In der Datenbank gespeicherte zweidimensionale Profilbilder des Feten wurden einer Qualitätskontrolle unterzogen und in die Studie einbezogen, falls die in der Tab. 1 gelisteten Kriterien zur Messung der NBL und der PT erfüllt waren. Von den beurteilten Bildern erfüllten 91,7 % (44/48) der Fälle mit Trisomie 21 und 93,3 % (1.155/1.238) der normalen Fälle diese Kriterien, so dass sie in der Studie eingeschlossen werden konnten. Die Messungen von PT und NBL wurden nach adäquatem Training von zwei

Untersuchern mit Hilfe des Messprogramms der PIA *fetal database* an gespeicherten 2D Bildern nach folgenden Kriterien durchgeführt (Sonek et al., 2006; Maymon et al., 2005; Persico et al., 2008):

- I. Das Nasenbein wurde als darstellbar oder nicht darstellbar beurteilt. Bei der Nasenbeinmessung wurden die Messpunkte außen-außen platziert. In Fällen von nicht darstellbarem Nasenbein wurde ein Wert von 0,1 mm zur statistischen Berechnung festgelegt.
- II. Die pränasale Hautdicke wurde als der kürzeste Abstand zwischen dem unteren Ende des *Os frontalis* im Bereich des frontonasalen Winkels und der äußeren Kontur der darüberliegenden Haut definiert (Abb. 1).

Tab. 1: Einschlusskriterien zur Messung der Nasenbeinlänge (NBL) und der pränasalen Hautdicke (PT) (Cicero et al., 2003 a; Persico et al., 2008).

Bildvergrößerung	Ausreichende Bildvergrößerung, bei der ausschließlich der Kopf und der obere Thorax im Bild dargestellt wurden
Einschallebene und -winkel	Abbildung des fetalen Profils auf die exakte mediane Ebene mit einem Einschallwinkel von ca. 90° zur Achse des Nasenbeins
Artefakten	Keine Schallauslöschung durch andere fetale Anteile vor der Stirn und dem Nasenbein des Feten
Nasenbein	Klare Abgrenzbarkeit des echoreichen Nasenbeins von der darüber liegenden echoärmeren Haut
Pränasale Haut	Eindeutige Darstellung des <i>Os frontalis</i> mit Abgrenzbarkeit des pränasalen Hautmantels

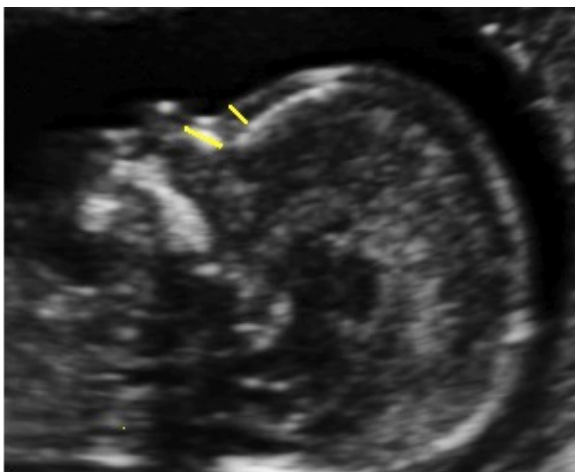


Abb. 1: Fetales Profil und Messung der Nasenbeinlänge und der pränasalen Hautdicke bei einem euploiden Fetus (links) und bei einem Fetus mit Trisomie 21 (rechts).

3.2 Statistische Auswertung

Durch eine Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang von PT, NBL und PT/NBL mit der SSL auf Linearität bzw. Nichtlinearität überprüft. Die Verteilung der Messungen von PT, NBL und PT/NBL um die Linearregressionslinie wurden mit dem Shapiro-Wilk Normalitätstest beurteilt. Ein 90 % Konfidenzintervall (5., 50. und 95. Perzentile) um die Regressionslinie wurde anhand der SSL festgelegt. Um den Unterschied zwischen den Messungen wurden ein Student's t-test verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Die Sensitivität, die Spezifität und die falsch-positive Rate für die Einzelmarker wurden mit folgenden Grenzwerten berechnet: NT $\geq 95.$ Perzentile, PT/NBL $\geq 0,8$. Für NT + Alter + PAPP-A + β -HCG wurde jeweils das höchste Risiko gewertet, ein Risiko von $\geq 1:100$ wurde als positiv betrachtet. Die Sensitivität und Spezifität werden in Prozentzahl mit einem 95 % Konfidenzintervall beschrieben. Um das relative Risiko für Trisomie 21 bei verschiedenen Kombinationen von NT und PT/NBL einzuschätzen, wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. ROC (*receiver operating characteristics*) Kurven wurden für NT, PT/NBL und deren Kombination erstellt. Aus diesen Kurven wurde die AUC (*area under the curve*) berechnet und mittels des De Longs-Tests verglichen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem R System Statistischen Software Version 2.15.1. durchgeführt.

4. Ergebnisse

Es wurden 1.155 euploide Feten und 44 Feten mit Trisomie 21 zwischen 11+0 und 13+6 SSW in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche mütterliche Alter bei den Schwangerschaften mit normalem Outcome lag bei 34 Jahren (17 bis 46 Jahre) und bei 38 Jahren (27 bis 59 Jahre) bei Schwangerschaften mit Trisomie 21 ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei den Untersuchungen war 12+3 SSW (11+0 bis 13+6 SSW) für die unauffälligen Feten und 12+5 SSW (11+2 bis 13+6 SSW) für die Feten mit Trisomie 21.

4.1 Fetales Nasenbein

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen SSL und NBL. Diese stieg bei euploiden Feten von 1,5 mm bei einer SSL von 45 mm auf 2,9 mm bei einer SSL von 84 mm (Abb. 2). Bei den Feten mit Trisomie 21 zeigte sich bei 61,4 % (27/44 Fällen, inklusive 8 mit nicht darstellbarem Nasenbein) eine Nasenbeinlänge unterhalb der 5. Perzentile. Das Nasenbein war sonographisch bei 5 euploiden Feten (0,4 %) und bei 8 Feten mit Trisomie 21 (18,2 %) nicht darstellbar. Bei nicht darstellbarem Nasenbein wurde dieses mit einer Länge von 0,1 mm für die statistische Berechnung angenommen. Unter Benutzung der 5. Perzentile als *cut-off* lag die Sensitivität für Trisomie 21 bei 61,4 % (CI 45,5 – 75,6 %) und die Spezifität bei 96,5 % (CI 95,3 – 97,5 %).

4.2 Pränasale Hautdicke

Abb. 3 zeigt den Zusammenhang zwischen der pränasalen Hautdicke und der Scheitel-Steiß-Länge. Bei euploiden Feten mit einer SSL zwischen 45 und 84 mm stieg die durchschnittliche PT von 1,0 mm auf 1,6 mm. Bei den Feten mit Trisomie 21 lag die PT in 17 von 44 Fällen oberhalb der 95. Perzentile. Für Trisomie 21 ergab sich damit eine Sensitivität von 38,6 % (CI 24,4 – 54,5 %) und eine Spezifität von 95,2 % (CI 93,2 – 96,3 %).

4.3 Ratio aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PT/NBL)

Im Normalkollektiv zeigte sich die durchschnittliche PT/NBL Ratio konstant bei 0,6 unabhängig von der SSL (Abb. 4). Bei 6 von 1.155 Fällen (0,5 %) mit normalem Outcome war die PT/NBL Ratio $> 95.$ Perzentile. Der durchschnittliche PT/NBL Quotient bei Trisomie 21 war 4,0 (Spektrum 0,9 – 18,0).

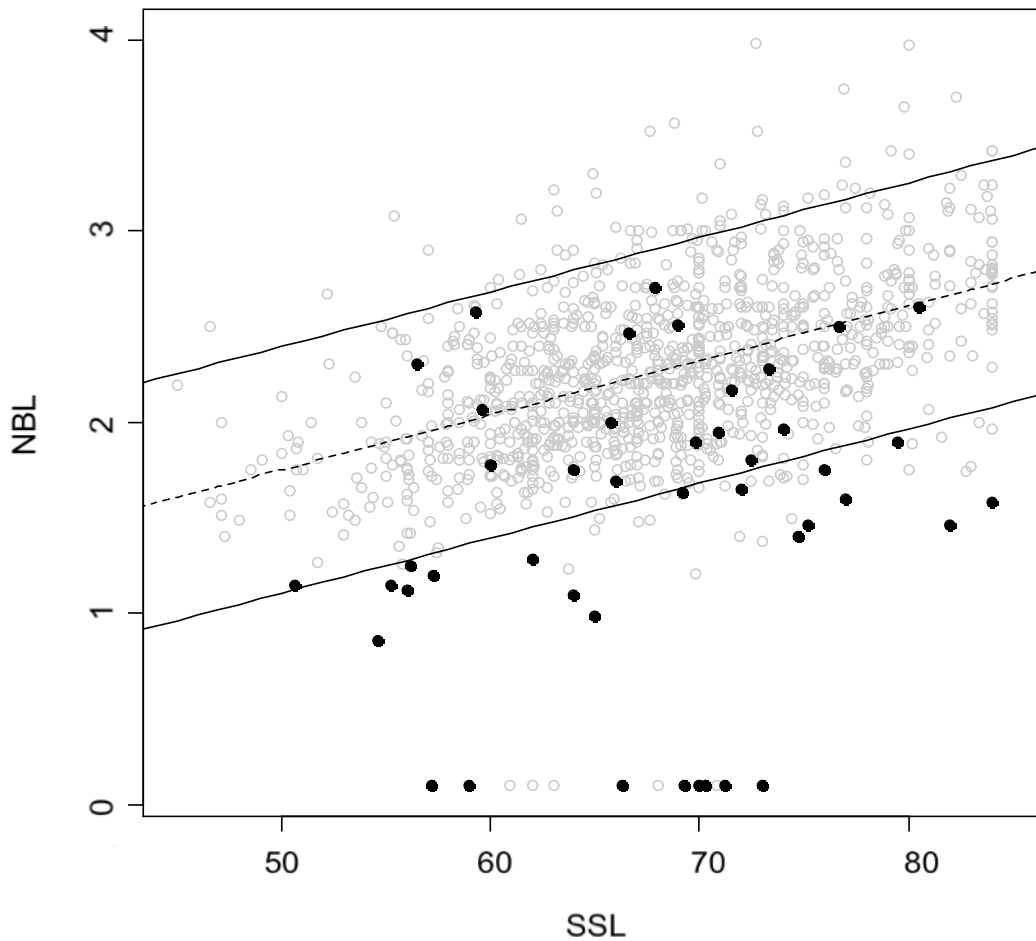


Abb. 2: Darstellung der Nasenbeinlänge (NBL, in mm) in Abhängigkeit der Scheitel-Steiß-Länge (SSL, in mm). Die offenen Punkte repräsentieren unauffällige Feten. Die schwarzen Punkte stellen Feten mit Trisomie 21 dar. Angegeben sind die Referenzintervalle mit 5., 50. und 95. Perzentile.

Bei Trisomie 21 Feten mit darstellbarem Nasenbein war die mittlere PT/NBL Ratio 1,0. Beide Werte sind signifikant höher als bei normalen Feten ($p < 0,0001$). Bei 39 von 44 Fällen mit Trisomie 21 lag die PT/NBL Ratio oberhalb der 95. Perzentile. Mit diesem *cut-off* ergeben sich eine Sensitivität von 88,6 % (CI 75,4 – 96,2 %) und eine Spezifität von 94,1 % (CI 92,6 – 95,4 %) für Trisomie 21. Bei einer PT/NBL Ratio mit 0,8 als *cut-off*, wird eine Sensitivität von 86,4 % (CI 72,2 – 94,8 %) bei einer Spezifität bei 98,4 % (CI 97,4 – 99,0 %) für Trisomie 21 erreicht. Ein höherer *cut-off* Wert von 0,9 würde eine Sensitivität von 70,5 % bei einer sehr niedrigen falschpositiven Rate von 0,2 % erreichen. Ein tieferer *cut-off* Wert von 0,7 würde eine hohe Sensitivität von 97,7 % aber eine niedrigere Spezifität von 86,4 % zeigen (Tab. 2).

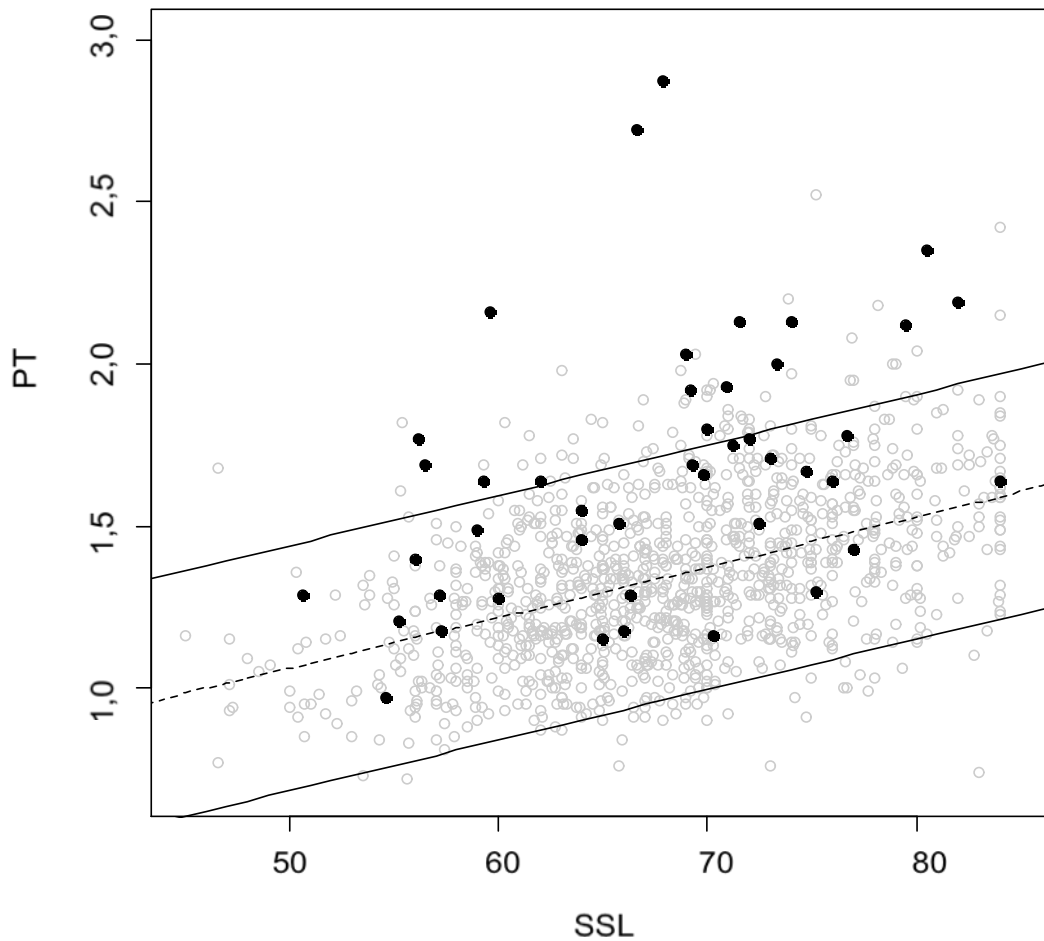


Abb. 3: Darstellung der Messwerte der pränasalen Hautdicke (PT, in mm) in Abhängigkeit der Scheitel-Steiß-Länge (SSL, in mm). Die offenen Punkte stellen die unauffälligen Feten dar. Die schwarzen Punkte repräsentieren die Feten mit Trisomie 21. Angegeben sind die Normkurven mit 5., 50. und 95. Perzentile.

4.4 Vergleich zu anderen Ersttrimestermarkern

Durchschnittlich lag die NT bei 3,2 mm (1,6 – 8,8 mm) für Feten mit Down Syndrom und bei 1,6 mm (0,7 – 5,9 mm) für normalen Feten. In dieser Untersuchung erreichte die NT als Einzelmarker eine Detektionsrate von 72,8 % für Trisomie 21 und war damit der Ratio aus PT/NBL unterlegen.

Die Ratio aus PT/NBL hatte im Vergleich zu allen anderen Parametern die geringste FPR. Durch Kombination beider Einzelparameter konnte eine Steigerung der Detektionsrate auf 97,7 % erreicht werden, allerdings erhöhte sich auch die FPR auf 11,2 % (Tab. 3). Die weitere Kombination beider Einzelparameter mit dem mütterlichen Alter und der Biochemie führte zu keiner weiteren Erhöhung der Sensitivität (97,7 %),

allerdings war die Spezifität höher (92,2 %) und die FPR geringer (7,8 %) (Tab. 3). Die ROC-Analyse zeigte eine AUC (*area under the curve*) von 0,97 für die Ratio PT/NBL, von 0,94 für die NT und von 0,98 für die Kombination beider Marker. Die NT als Einzelmarker hatte eine signifikant niedrigere AUC im Vergleich mit PT/NBL ($p = 0,03$) und mit der Kombination aus PT/NBL und NT ($p = 0,002$) (Abb. 5). Um mögliche Interaktionen zwischen NT und PT/NBL aufzuzeigen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt (Abb. 5). Diese zeigt, dass es sich bei beiden Parametern um unabhängige Variablen handelt ($p < 0,001$) (Abb. 6).

4.5 Inter-observer-Variabilität

Die inter-observer-Variabilität wurde anhand von 50 Messungen aller Parameter durch 2 Untersucher ermittelt. Die Korrelationskoeffizienten zwischen beiden Untersuchern für NBL, PT und PT/NBL betragen 0,98 (CI 0,96 – 0,99), 0,96 (CI 0,95 – 0,98) und 0,96 (CI 0,95 – 0,98).

Tab. 2: Sensitivität und Spezifität für Trisomie 21 des Quotients aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PT/NBL) bei verschiedenen *cut-off* Werten

PT/NBL	0,7	0,8	0,9
Sensitivität	97,7 %	86,4 %	70,5 %
Spezifität	86,4 %	98,4 %	99,8 %

Tab. 3: Sensitivität, Spezifität und falsch-positive Raten (FPR) der Einzelmarker Nackentransparenz (NT) und Ratio aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PNT/NBL) sowie deren Kombination mit anderen Ersttrimesterscreening-Faktoren. Sensitivität, Spezifität und FPR sind in Prozentzahl. Bei der Sensitivität und der Spezifität ist zusätzlich das 95 % Konfidenzintervall angegeben.

	Sensitivität	Spezifität	FPR
NT	72,8 (57,2-85,0)	94,6 (93,1-95,8)	5,4
PT/NBL	86,4 (72,6-94,8)	98,4 (97,4-99,0)	1,6
NT + PT/NBL	97,7 (88,0-99,9)	88,8 (86,9-90,6)	11,2
NT + Alter + PAPP-A + fβ-HCG	93,2 (81,3-98,6)	93,6 (92,0-94,9)	6,4
NT + Alter + PAPP-A + fβ-HCG + PT/NBL	97,7 (88,0-99,9)	92,2 (90,4-93,6)	7,8

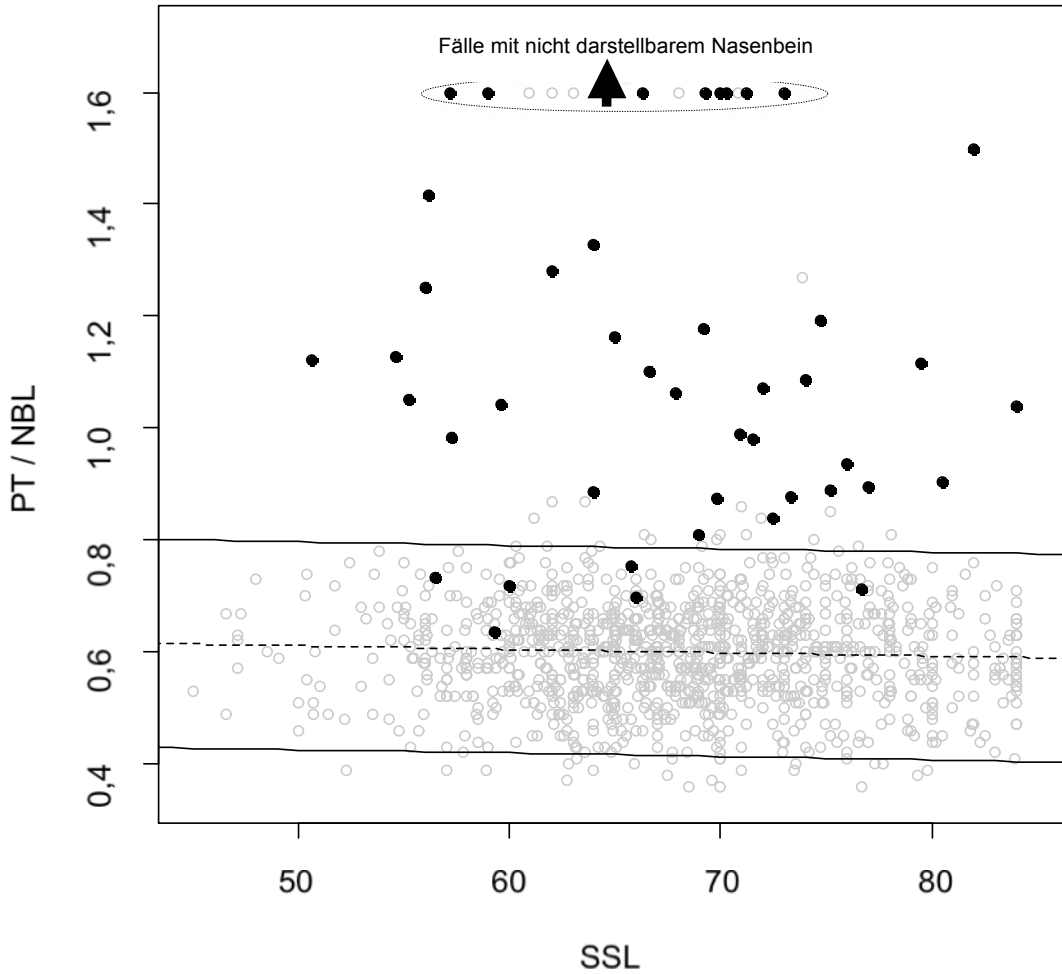


Abb. 4: Darstellung der Ratio aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PNT/NBL) in Abhängigkeit der Scheitel-Steiß-Länge (SSL, in mm). Die offenen Punkte zeigen das Normkollektiv. Die schwarzen Punkte stellen Feten mit Trisomie 21 dar. Dargestellt sind die Normkurven mit der 5., 50. und 95. Perzentile. Alle Fälle mit nicht darstellbarem Nasenbein, denen ein NBL-Wert von 0,1 mm zugeordnet wurde, hatten einen PT/NBL Quotient über 1,6.

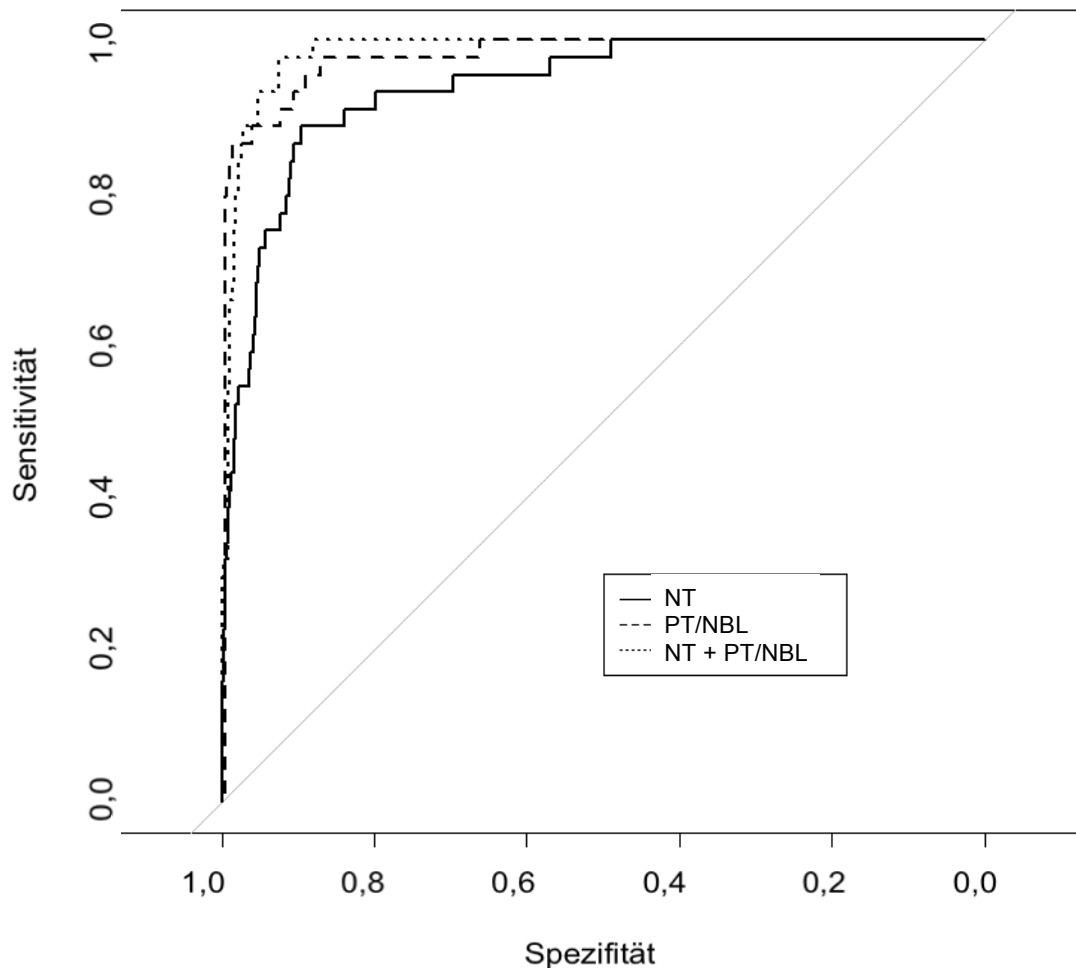


Abb. 5: ROC – Kurve mit Angabe von Sensitivität und Spezifität verschiedener Markerkombinationen für Trisomie 21: Nackentransparenz (NT), Ratio aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge (PNT/NBL) und NT + PT/NBL. In steigender Reihenfolge ergeben sich folgende AUC Werte: NT: 0,94; PT/NBL: 0,97; NT + PT/NBL: 0,98, mit signifikantem AUC-Unterschied zwischen NT und PT/NBL ($p = 0,03$) und zwischen NT und NT + PT/NBL ($p = 0,002$).

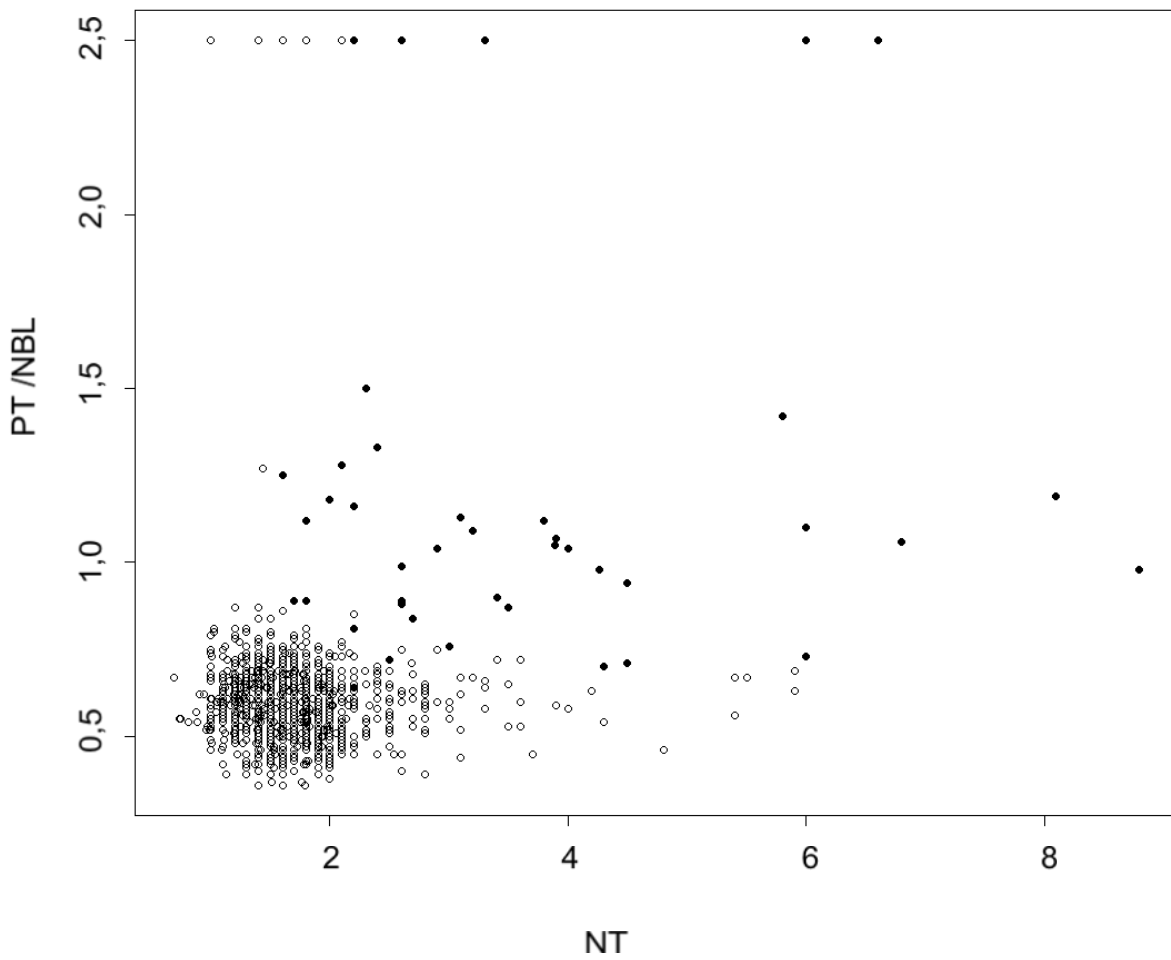


Abb. 6: Streudiagramm mit Darstellung der Interaktion zwischen NT und PT/NBL. Die offenen Punkte zeigen das Normalkollektiv ($n = 1.155$). Die schwarzen Punkte stellen Feten mit Trisomie 21 ($n = 44$) dar. Bei beiden Parametern handelt es sich um unabhängige Variablen ($p < 0,001$).

5. Diskussion

Das Ersttrimesterscreening ist in vielen europäischen Ländern etablierter Bestandteil der gezielten Ultraschalldiagnostik. In Belgien, Kroatien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Italien, Spanien, in der Schweiz und in den Niederlanden ist dieses in die Schwangerschaftsvorsorge integriert worden (EUROCAT, 2010). Neben der Beurteilung der fetalen NT und der Biochemie, wurden weitere Ersttrimestermarker etabliert: die Darstellbarkeit des Nasenbeins, das Flussprofil im *Ductus venosus*, die Beurteilung der Trikuspidalklappe sowie der Stirn-Oberkiefer-Winkel (*frontomaxillary-facial angle*).

In unserer Studie wurde neben der Nasenbeinlänge ein neuer Parameter, die pränasale Hautdicke, sowie die Ratio aus PT/NBL im Screening auf Trisomie 21 im ersten Trimenon evaluiert. Bezüglich der Nasenbeinlänge zeigte sich, wie vorbeschrieben, eine Zunahme mit steigendem Gestationsalter (Sonek et al., 2003).

Das fetale Nasenbein war bei 0,4 % der euploiden Feten sonographisch nicht darstellbar, dies deckt sich mit der vorhandenen Literatur, wo normale Feten in der 11. – 13. SSW zwischen 0,2 und 1,4 % kein darstellbares Nasenbein aufweisen. (Cicero et al., 2004; Nicolaidis et al., 2005; Orlandi et al., 2003; Viora et al., 2003; Zoppi et al., 2003). Die Häufigkeit der Nichtdarstellbarkeit des Nasenbeins wird von mehreren Faktoren beeinflusst, dazu zählen das Gestationsalter sowie der ethnische Ursprung der Mutter (Cicero et al., 2004). In einer prospektiven Studie mit 5.198 Feten in der 11+0 bis 13+6 SSW fanden Cicero et al. (2004), dass bei euploiden Feten mit einer SSL von 45 – 54 mm das Nasenbein bei 4,7 % nicht darstellbar war, während der Anteil bei Feten mit einer SSL von 75 – 84 mm auf 1,0 % sank. In dieser Studie wurde ferner gezeigt, dass die Ethnizität der Mutter eine weitere Einflussgröße ist. Ein nicht darstellbares Nasenbein wurde bei 9,0 % (13/145) der Feten afrokaribischer; 5,0 % (9/179) der Feten asiatischer und nur 2,2 % (105/4.811) der Feten kaukasischer Mütter gefunden (Cicero et al., 2004). Prefumo et al. (2004) haben ähnliche Ergebnisse in einer Studie mit 3.992 Feten publiziert. Des Weiteren wurde eine positive Korrelation mit der Dicke der NT bei euploiden Feten festgestellt: das Nasenbein war bei 5,4 % der Feten mit einer NT von 3,5 – 4,4 mm, bei 6 % der Feten mit einer NT von 4,5 – 5,4 mm und bei 15 % der Feten mit einer NT \geq 5,5 mm nicht darstellbar (Cicero et al., 2004).

Von den Feten mit Trisomie 21 hatten 61,4 % eine NBL unterhalb der 5. Perzentile, bei 18,2 % der Fälle war das Nasenbein nicht darstellbar. Die Nichtdarstellbarkeit ist

deutlich geringer als in einigen vorangegangenen Studien, wo 39 bis 73 % der Trisomie 21 Feten im ersten Trimester kein darstellbares Nasenbein zeigten (Cicero et al., 2006; Miron et al., 2012; Orlandi et al., 2003). In einer prospektiven Studie mit 5.198 Feten zwischen der 11+0 – 13+6 SSW war bei 68,8 % der Feten mit Trisomie 21 kein knöchernes Nasenbein nachweisbar (Cicero et al., 2004). Damit stieg das relative Risiko für Trisomie 21 bei Vorliegen dieses Markers um den Faktor 28. Zoppi et al. (2003) fanden ähnliche Resultate bei Feten mit Trisomie 21 im ersten Trimenon; hier war in 70 % (19/27) der Fälle kein Nasenbein darstellbar.

Die gefundenen Unterschiede können einerseits technologiebedingt, andererseits auch gestationsaltersbedingt sein. Einige Studien sind älter als 10 Jahre und die Ultraschalltechnologie hat in dieser Zeit erhebliche Fortschritte in der Bildqualität entwickelt, mit einer verbesserten Darstellung auch sehr kleiner Strukturen wie die des fetalen Nasenbeins. Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei den Untersuchungen des Studienkollektivs von Trisomie 21 Feten lag im späten Ersttrimester bei 12+5 SSW. Es wurde gezeigt, dass auch bei Feten mit Trisomie 21 eine inverse Korrelation zwischen der Nichtdarstellbarkeit des Nasenbeins und der SSL besteht (Cicero et al., 2004). Während, bei einer SSL von 45 bis 54 mm 84 % der Trisomie 21 Feten kein darstellbares Nasenbein aufwiesen, lag der Anteil bei einer SSL von 75 bis 84 mm nur bei 52 %.

Die Beobachtung, dass das fetale Nasenbein bei Trisomie 21 zwar darstellbar, aber häufig hypoplastisch ist, steht im Einklang mit histopathologischen Untersuchungen (Minderer et al., 2003). In dieser prospektiven Studie wurden 17 Feten mit Trisomie 21 in der 11. – 14. SSW vor Karyotypisierung sonographisch untersucht. Von den 6 Fällen (35 %), bei denen das Nasenbein als nicht darstellbar beurteilt wurde, hatten 5 eine histopathologisch nachweisbare, jedoch hypoplastische Verknöcherung des Nasenbeins (Minderer et al., 2003). Der Verknöcherungsprozess des *Os nasalis* ist maßgeblich vom Gestationsalter abhängig. Bromley et al. (2002) untersuchten bei 223 euploiden und 9 Feten mit Trisomie 21 in der 15. – 20. SSW prospektiv die NBL. Es wurde nur in 37 % (6/9) der Fälle mit Trisomie 21 das Nasenbein als fehlend, jedoch in 69 % als hypoplastisch beschrieben. Eine Nasenbeinhypoplasie wurde anhand der Ratio aus BPD/NBL mit einem *cut-off* ≥ 11 definiert (Bromley et al., 2002). Daher erscheint es korrekter, auch im ersten Trimenon zwischen normal langem, hypoplastischem und fehlendem Nasenbein zu unterscheiden.

Unsere Studie konnte zeigen, dass die pränasale Hautdicke vergleichbar zur Nasenbeinlänge zwischen der 11. und der 14. SSW darstellbar ist und dass ihre Messung reproduzierbar ist. Die PT lag bei 38,6 % der Feten mit Trisomie 21 über der 95. Perzentile. Lediglich eine weitere Studie untersuchte die PT im ersten Trimenon. Miron et al. (2012) haben bei 182 unauffälligen Einlingsschwangerschaften sowie bei 9 Feten mit Trisomie 21 in der 11. – 14. SSW die PT prospektiv gemessen. Wie in unserer Arbeit stieg die PT bei den unauffälligen Feten proportional zur SSL an. Die ermittelten Referenzwerte im Normalkollektiv waren vergleichbar zu unseren und alle Feten mit Trisomie 21 hatten eine PT > 95. Perzentile. Wie in unserer Studie, zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der PT ($p < 0,0001$) zwischen den Trisomie 21 und den euploiden Feten. Bei den Feten mit Trisomie 21 lag die PT durchschnittlich bei 1,38 MoM (*multiples of the median*) (Miron et al., 2012). Im Gegensatz zu Miron et al. (2012) wurden in unserer Untersuchung für die PT absolute Werte statt MoM-Werte verwendet. Dies diente um die Vergleichbarkeit zu vereinfachen und um eine einfache Berechnung des PT/NBL Quotienten zu ermöglichen.

Im zweiten Trimenon konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche pränasale Hautdicke bei 54 bis 77 % der Fälle mit Trisomie 21 über der 95. Perzentile liegt (De Jong-Pleij et al., 2012; Ozcan et al., 2013; Persico et al., 2008). In einer retrospektiven Studie haben De Jong-Pleij et al. (2012) bei 106 euploiden und 30 Trisomie 21 Feten in der 15. bis 33. SSW die NBL und die PT gemessen. Es wurde bei 23/30 (77 %) der Feten mit Trisomie 21 eine PT > 95. Perzentile gefunden. In der Arbeit von Persico et al. (2008) wurde bei 135 euploiden Feten und 26 Feten mit Trisomie 21 in der 16. – 24. SSW die PT prospektiv gemessen. Bei den normalen Feten zeigte sich eine Zunahme der durchschnittlichen PT von 2,4 mm in der 16. SSW auf 4,6 mm in der 24. SSW. 73,1 % (19/26) der Trisomie 21 Feten zeigten eine PT > 95. Perzentile. Die Sensitivität der PT für Trisomie 21 vor der 18. SSW lag bei 50 % im Vergleich zu 83 % nach der 18. SSW. Unsere Ergebnisse belegen, dass die Sensitivität der PT als Einzelmarker für Trisomie 21 im ersten Trimenon niedriger ist und, dass sie unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Untersuchungen mit dem Gestationsalter steigt.

Der Quotient aus PT/NBL war in unserer Untersuchung bei euploiden Feten mit 0,6 konstant, unabhängig von der SSL. Dieser Zusammenhang von ca. 2/3 bei unauffälligen Feten stimmt mit anderen Studien im zweiten und im dritten Trimester überein.

De Jong-Pleij et al. (2012) haben retrospektiv bei 106 euploiden und 30 Trisomie 21 Feten in der 15. bis 33. SSW die NBL und die PT gemessen. Die unauffälligen Feten hatten eine durchschnittliche PT/NBL Ratio von 0,61. Demgegenüber hatten 77 % (23/30) der Feten mit Trisomie 21 eine PT > 95. Perzentile, 67 % (20/30) eine NBL < 5. Perzentile. Alle Feten mit Trisomie 21 zeigten eine PT/NBL > 95. Perzentile, der durchschnittliche Quotient lag bei 1,5. In beiden Gruppen war die PT/NBL Ratio unabhängig von der SSW konstant. Mit der 95. Perzentile als *cut-off* für PT/NBL lag die Detektionsrate für Trisomie 21 bei 100 % (CI 89 – 100 %) mit einer FPR von 5 % (CI 2 – 11 %) (De Jong-Pleij et al., 2012).

Im Gegensatz zur geringeren Sensitivität der PT und der NBL als Einzelmarker für Trisomie 21, erreichte der Quotient aus PT/NBL in unserer Studie eine Sensitivität von 86,4 % und eine Spezifität von 98,4 % bei einem *cut-off* von 0,8. Mit der 95. Perzentile als *cut-off*, lag die Sensitivität bei 88,6 % (CI 75,4 – 96,2 %) und die Spezifität bei 94,1 % (CI 92,6 – 95,4 %).

Die Ergebnisse unserer Arbeit sind in Übereinstimmung mit einer weiteren retrospektiven Studie, welche zweidimensionale und dreidimensionale Bilder von 153 Trisomie 21 Feten im zweiten und im dritten Trimenon (durchschnittlich 23+1 SSW) evaluiert hatte (Vos et al., 2015). Als Marker für Trisomie 21 ergab der PT/NBL Quotient die höchste Detektionsrate (86,2 %), gefolgt vom präfrontalen Raum Quotient (*prefrontal space ratio*, PFSR) (79,7 %), PT (63,4 %) und NBL (61,9 %). In ca. einem Drittel (33,6 %) der Fälle waren alle vier Marker auffällig, nur bei 4,7 % der Fälle waren alle Marker unauffällig. Mindestens ein auffälliger Marker fand sich bei 95,3 % der Trisomie 21 Feten. Ferner wurde beobachtet, dass die PFSR wie die PT/NBL Ratio unabhängig vom Gestationsalter sind (Vos et al., 2015).

In unserer Untersuchung war die AUC für die PT/NBL Ratio signifikant höher als die der NT als Einzelmarker. Die Kombination von NT, mütterlichem Alter und biochemischen Markern mit der PT/NBL Ratio steigert die Detektionsrate für Trisomie 21 auf 97,7 % mit einer Spezifität von 92,2 %.

Um eine zuverlässige Beurteilung der Gesichtsmarker im ersten Trimester zu ermöglichen, müssen mehrere technische Aspekte der Messungen beachtet werden. Das wichtigste Bildqualitätskriterium für die PT Messung ist ein Einschallwinkell von etwa 45°, eine ausreichende Bildvergrößerung sowie die klare Differenzierung zwischen dem

Os *frontale* und der Haut. Diese Bedingung ist normalerweise im Rahmen des Ersttrimester-screenings bei der Profilbildaufnahme erfüllt, wo die NT, die NBL und die PT im selben Bild dargestellt werden. Somit benötigt die Messung der PT Messung keine zusätzliche Untersuchungszeit. Allerdings ist ein adäquates, standardisiertes Training vor der routinemäßigen klinischen Applikation erforderlich.

Eine Hauptlimitation dieser Studie liegt im retrospektiven Studiendesign anhand von gespeicherten Bildern. Weiterhin waren der Karyotyp und der Ausgang der Schwangerschaft den beiden Untersuchern bekannt. Stärken der Untersuchung waren die große Zahl von inkludierten Fällen sowie die hohe Reproduzierbarkeit der Messungen aller Marker.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden Referenzwerten für die Nasenbeinlänge und die pränasale Hautdicke sowie für den Quotient aus pränasaler Hautdicke und Nasenbeinlänge bei 1.155 euploiden Feten und 44 Feten mit Trisomie 21 im ersten Trimenon erstellt. Die Nasenbeinlänge und die pränasale Hautdicke zeigten beide eine positive Korrelation mit dem Gestationsalter. Unter Benutzung der 5. Perzentile als *cut-off* lag die Sensitivität der Nasenbeinlänge für Trisomie 21 bei 61,4 %, und die Spezifität lag bei 96,5 %. Mit der 95. Perzentile als *cut-off* erreicht die pränasale Hautdicke eine Sensitivität von 38,6 % bei einer Spezifität von 95,2 %.

Im Normalkollektiv zeigte sich die durchschnittliche PT/NBL Ratio konstant bei 0,6 unabhängig von der SSL. Der durchschnittliche PT/NBL Quotient bei den Trisomie 21 Feten war signifikant höher mit einem durchschnittlichem Wert ≥ 1 ($p < 0,0001$). Verschiedene *cut-off* Werte wurden überprüft. Mit der 95. Perzentile als Grenzwert, ergibt sich eine Sensitivität von 88,6 % und eine Spezifität von 94,1 % für Trisomie 21. Bei einer PT/NBL Ratio mit 0,8 als *cut-off*, wird eine Sensitivität von 86,4 % bei einer Spezifität bei 98,4 % erreicht. Damit zeigt der PT/NBL Quotient eine bessere Detektionsrate als die pränasale Hautdicke und die Nasenbeinlänge als Einzelmarker.

In dieser Untersuchung erreichte die NT als Einzelmarker eine Detektionsrate von 72,8 % für Trisomie 21 und war damit der Ratio aus PT/NBL ebenfalls unterlegen. Es konnte gezeigt werden, dass der Quotient PT/NBL und die NT voneinander unabhängige Variablen sind. Ihre Kombination ergab eine hohe Sensitivität von 97,7 % für Trisomie 21 bei einer FPR von 11,2 %. Die geringste FPR von 7,8 % wies der Algorithmus mit Kombination von NT, mütterlichem Alter und biochemischen Markern mit der PT/NBL Ratio auf. Die PT/NBL Ratio könnte zukünftig als weiterer Zusatzmarker im ersten Trimenon Berücksichtigung finden. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch eine prospektive Datenerhebung ist erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LC, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247-261

Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16-26

Allred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *The Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD009925

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

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

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

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Tripsanas C, Nicolaides KH. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal* 2002; 11: 400-402

Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 a; 22: 135-137

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 b; 21: 15-18

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003 c; 23: 306-310

Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 d; 22: 31-35

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

Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-114

Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1327-1333

De Jong-Pleij EA, Vos FI, Ribbert LS, Pistorius LR, Tromp E, Bilardo CM. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 185-190

Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports, London Hospital* 1866: 259-262

EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2010: EUROCAT Special report, Prenatal Screening Policies in Europe 2010, <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Prenatal-Screening-Policies.pdf>

(Zugriffsdatum: 10.09.2015)

Gembruch U, Meise C, Germer U, Berg C, Geipel A. Venous Doppler ultrasound in 146 fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 345-350

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides KH. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 381-390

Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 245-250

Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. 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: 18-22

Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 68: 466-471

Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338: 1412-1414

Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11-14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 27-30

Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 512-517

Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, Tovbin Y, Dreazen E, Wiener Y, Herman A. Second trimester ultrasound prenasal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005; 25: 906-911

Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stoger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 16-21

Miron JP, Cuckle H, Miron P. Prenasal thickness in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2012; 32: 695-697

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

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-869

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. *The 11-14-week scan*. New York, London: Parthenon Publishing Group, 1999

Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-226

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

Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 281 e1-5

Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, Krantz D, Hallahan T, Rossi C, Viora E. Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 36-39

Ozcan T, Ozlu T, Allen J, Peterson J, Pressman EK. Predictive role of prenatal thickness and nasal bone for Down syndrome in the second trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171: 220-224

Persico N, Borenstein M, Molina F, Azumendi G, Nicolaides KH. Prenatal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 751-754

Prefumo F, Sairam S, Bhide A, Penna L, Hollis B, Thilaganathan B. Maternal ethnic origin and fetal nasal bones at 11-14 weeks of gestation. *BJOG* 2004; 111: 109-112

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

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

Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343-346

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

Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1219-1230

Statistisches Bundesamt, 2014: Lebendgeborene, Lebendgeborene nach der Geburtenfolge und dem Geburtsjahr der Mutter in Deutschland 2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburt en/Tabellen/GeburtsjahrGeburtenfolge.html> (Zugriffsdatum: 05.06.2015)

Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 682-688

Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 22-26

Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003; 23: 784-787

Vos FI, De Jong-Pleij EA, Bakker M, Tromp E, Pajkrt E, Kagan KO, Bilardo CM. 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: 211-216

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361: 835-836

Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23: 496-500

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die engagierte Unterstützung während der gesamten Arbeit und vor allem für meine Einführung in die Welt der Pränatalmedizin möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Annegret Geipel speziell bedanken.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Ulrich Gembruch und allen Kolleginnen und Kollegen der Universitätsfrauenklinik Bonn für die angenehme und lehrreiche Zusammenarbeit.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern Jean-Pierre und Anna sowie bei meiner Schwester Mathilde für ihre liebevolle Unterstützung bedanken.