

Aus der Frauenklinik der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-G. Bender

Und der

Praxis für Pränatale Diagnostik Düsseldorf  
Priv. Doz. Dr. med. P. Kozlowski

**Die Bedeutung des fetalen Nasenbeines im Hinblick auf das Aneuploidiescreening**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Susanne Fröhlich

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan

Referent: Priv. Doz. Dr. Kozlowski

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Bender

# Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung**
- 2. Fragestellung**
- 3. Material und Methoden**
  - 3.1 Material
    - 3.1.1 Untersuchungszeitraum
    - 3.1.2 Studienkollektiv
    - 3.1.3 Technische Voraussetzungen
    - 3.1.4 Untersucherqualifikation
  - 3.2 Methoden
    - 3.2.1 Ultraschallmesstechnik
    - 3.2.2 Dokumentation der Messungen
    - 3.2.3 Indikationen zur Ultraschalluntersuchung
    - 3.2.4 Erfassung des Karyotyps
    - 3.2.5 Erstellung der Perzentilen
- 4. Ergebnisse**
  - 4.1 Gesamtkollektiv
    - 4.1.1 Altersstruktur
    - 4.1.2 Zeitliche Verteilung der Untersuchungen
    - 4.1.3 Übersicht über die auffälligen Sonographiebefunde
    - 4.1.4 Übersicht über die Chromosomenstörungen
  - 4.2 Perzentilen für das fetale Nasenbein
    - 4.2.1 Perzentilen des Gesamtkollektivs
    - 4.2.2 Wachstumskurve des fetalen Nasenbeins
    - 4.2.3 Wachstumskurven der untersucherspezifischen Perzentilen
    - 4.2.4 Entdeckungsraten bei verschiedenen Cutpoints
  - 4.3 Darstellung der „falsch positiven“ Befunde
  - 4.4 Darstellung der „falsch negativen“ Befunde
- 5. Diskussion**
- 6. Zusammenfassung**
- 7. Abstract**
- 8. Literaturverzeichnis**

## 1. Einleitung

1866 beschrieb der Londoner Arzt John Langdon H. Down in seinem Essay „Observations on an Ethnic Classification of idiots“ das später nach ihm benannte Syndrom, dessen Ursache die Chromosomenstörung Trisomie 21 ist, in folgender Weise:

„The hair is not black as in the real mongol, but a brownish color, straight and scanty. The face an broad, and destitute of prominence. ... **The nose is small.** The skin has a slight dirty-yellowish tinge and is deficient in elasticity, giving the appearance of being to large of the body.”

Ein Teil der körperlichen Auffälligkeiten ist unter Umständen pränatal in der Sonographie sichtbar. Darin gründet sich die Idee, diese sonographischen Auffälligkeiten als Marker für die Chromosomenstörung Trisomie 21 zu werten. Neben der beschriebenen zu großen Haut, die mit der verbreiterten Nackentransparenz korreliert, hat L. Down die Nase als klein bezeichnet.

Die prospektive Evaluation der Darstellung des fetalen Nasenbeins im Ultraschall und seine Bedeutung im Hinblick auf das Aneuploidie-Screening sind das Ziel dieser Arbeit.

Das Durchschnittsalter der Schwangeren ist im letzten Jahrzehnt von 27 Jahren auf 30 Jahre angestiegen. In den Jahren von 1988 bis 1999 hat sich die Zahl der Schwangeren über 35 Jahren nahezu verdoppelt. Es ist eine gesicherte Erkenntnis, dass mit zunehmendem Alter der Mutter das Risiko für eine Schwangerschaft mit einer numerischen Aberrationen der Autosomen, wie beispielsweise Trisomie 21, die Trisomie 18 und die Trisomie 13 und der Gonosomen, hier ist exemplarisch das Klinefelter-Syndrom (XXY) oder das Triple-X-Syndrom zu nennen, ansteigt. Ursache dieser Trisomien ist die Non-Disjunction in der meiotischen Teilung bei der Oogenese. Mittlerweile ist die Prävalenz für Neugeborene mit einer Trisomie 21 in Deutschland allgemein auf etwa 1: 500 angestiegen, 1990 lag diese Zahl bei ca. 1: 700.

Mit zunehmendem mütterlichen Alter verringert sich naturgemäß die Rate der eintretenden Schwangerschaft durch die abnehmende Häufigkeit an Ovulationen.

Weiterhin vergrößert sich die Anzahl der Schwangerschaften, die durch assistierte Reproduktion entstehen. Es handelt sich dabei in erster Linie um die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).Untersuchung über chromosomale Veränderungen nach ICSI, der etablierten Methode bei männlicher Infertilität, belegen eine leicht erhöhte Rate an chromosomalen Defekten als in der Normalbevölkerung. Es handelt

sich dabei um de-novo strukturelle und gonosomale Aberrationen. Die Zahlen schwanken zwischen 1,6 % versus 0,5 % in der Normalbevölkerung (Bonduelle et al. 2002) und 0,6 % versus 0,2 % (Van Steirtegehem et al. 2002). Das Risiko für chromosomale Aberrationen ist umso höher, je schlechter die Spermienqualität ist. Dabei kommt es zu väterlichen genetischen Anomalien der Spermatozoen. Die Keimzellenaneuploidien sind auch bei normalem väterlichen Karyotyp möglich, da durch intratestikuläre Veränderungen nicht nur die Spermatogenese, sondern auch der Kontrollmechanismus der chromosomalen Teilung während der Meiose gestört werden kann. Hinzu kommt, dass das Alter der Frauen, die eine assistierte Reproduktion in Anspruch nehmen, im Vergleich zu denen, die sich normal reproduzieren, erhöht ist.

Die Diagnostik der Chromosomenstörungen erfolgt mit Hilfe der invasiven Methoden Chorionzottenbiopsie, Amniozentese und Entnahme von Fetalblut per Nabelschnurpunktion. Das entnommene Material wird aufgearbeitet und zytogenetisch untersucht. Die invasive Diagnostik beinhaltet ein Eingriffsrisiko mit einer Abortrate je nach Methode von 0,25 bis 0,5 %.

In Anbetracht des erhöhten Aneuploidie-Risikos durch das maternale Alter und der oben im Text beschriebenen Veränderungen der Reproduktion gewinnen die Verfahren des nicht-invasiven Aneuploidie-Screenings als Entscheidungshilfe hinsichtlich der Durchführung einer invasiven Diagnostik zunehmend an Bedeutung.

Es existieren bereits etablierte Methoden zur Risikokalkulation wie das Erstrimesterscreening der Fetal Medicine Foundation und der Triple-Test. Daneben gibt es noch nicht etablierte Ansätze der Risikopräzisierung wie das Markerscreening, das im angloamerikanischen als „genetic scan“ bezeichnet wird, oder das invasive Trophoblast-Antigen.

Die Bedeutung der Screening-Methoden liegt darin, eine Population auf ein Merkmal zu untersuchen, von dem bekannt ist, dass es in einem Kollektiv mit einer Erkrankung häufiger vertreten ist, als in einem Normalkollektiv, um aus dem Vorhandensein des Merkmals (Marker) eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung zu ermitteln. Im Rahmen des Aneuploidiescreenings, bei dem es im wesentlichen um die Trisomie 21 geht, gewinnt das fetale Nasenbein als ein Marker für die Trisomie 21 zunehmend an Gewicht.

Cicero et al. veröffentlichte 2001 eine Studie mit 701 Untersuchungen über die erhöhte Inzidenz des sonographisch nicht darstellbaren Nasenbeins bei Feten mit einer Trisomie 21 gegenüber den chromosomal unauffälligen Feten in der Schwangerschaftswochen 11 bis 14. Bei 73 % der Feten mit einem Down-Syndrom und bei 0,5 % der chromosomal unauffälligen Feten war das Nasenbein nicht darstellbar. In einer retrospektiven Studie 2003 der gleichen

Arbeitsgruppe wird der sonographische Befund des Nasenbeins als unabhängiger Marker mit dem Ersttrimestercreening kombiniert und die Untersuchung ergibt eine Entdeckungsrate von 90 % bei einer falsch-positiv Rate von 0,5 % oder eine 97 %ige Entdeckungsrate bei einer falsch-positiv- Rate von 5 %. In einer weiteren Studie 2003 mit 3788 Feten haben 70 % der Feten mit einer Trisomie 21 kein darstellbares Nasenbein. 57 % der Feten mit einer Trisomie 18, 32 % der Feten mit einer Trisomie 13, 9 % der Feten mit einem Turner-Syndrom hatten ebenfalls kein nachweisbares Nasenbein. 8 % der Feten mit einem fehlenden Nasenbein hatten andere Defekte und 3 % waren chromosomal unauffällig. Das Nasenbein war häufiger bei der afrokaribischen Gruppe nicht darstellbar als bei Kaukasiern. Mit steigender Scheitel-Steiß-Länge nimmt die Anzahl der fehlenden Nasenbeine ab und steigt mit zunehmender Größe der Nackentransparenz. Diese Ergebnisse werden in einer weiteren Studie mit 5851 Untersuchungen 2004 mit Angabe der Likelihood-Ratios für die verschiedenen ethnischen Gruppen, verschiedene fetale Größen und damit gestationsalterspezifisch sowie unterschiedlich große Nackentransparenzen (NT), untermauert. In der Gruppe der chromosomal unauffälligen Feten war das fetale Nasenbein bei 2,2 % der Kaukasier, 9,0 % der afrokaribischen Gruppe und 5,0 % der Asiaten nicht darstellbar. Bezogen auf die Scheitel-Steiß-Länge konnte das Nasenbein bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 45 bis 54 mm in 4,7 % der Fälle nachgewiesen werden, während es bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 75 bis 84 mm nur noch 1 % der Fälle waren. Verglichen mit der Größe der Nackentransparenz war das Nasenbein unterhalb der 95. Perzentile bei 1,6 %, oberhalb der 95. Perzentile (3,4 mm) bei 2,7 %, für die NT zwischen 3,5 und 4,4 mm bei 5,4 %, für die NT zwischen 4,5 und 5,4 mm bei 6,0 % und für die NT über 5,5 mm bei 15 % nicht darstellbar.

Zoppi et al. fanden heraus, dass in einem unselektierten Patientenkollektiv von 5532 Feten im ersten Trimenon bei 70 % der Feten mit einer Trisomie 21, 80 % der Feten mit einer Trisomie 18, 60 % der Feten mit einem Turner-Syndrom und 0,2 % der chromosomal unauffälligen Feten das fetale Nasenbein nicht sonographisch sichtbar war. Von sieben chromosomal unauffälligen Feten mit fehlendem Nasenbein hatten sechs Feten eine verbreiterte Nackentransparenz.

In einer Studie mit 1027 Untersuchungen in den Schwangerschaftswochen 11 bis 14 fanden Orlandi et al. eine Likelihood-Ratio für die Trisomie 21 bei nicht darstellbarem Nasenbein von 66,7, bei darstellbarem Nasenbein von 1,35 und bei hypoplastischem Nasenbein von 0,22, wobei die Hypoplasie als Länge auf und unterhalb der 10. Perzentile angegeben wurde.

Ebenfalls über das erste Trimenon veröffentlichte Otano et al. Ergebnisse über 183 Darstellungen des fetalen Nasenbeins, die den Ergebnissen von Cicero et al. ähneln. Bei 60 % der Fe-

ten mit einer Trisomie 21 und 0,6 % der chromosomal unauffälligen Feten war kein Nasenbein sichtbar.

Bunduki et al. berichteten 2003 über die klinische Anwendung der Messung des fetalen Nasenbeins in den Schwangerschaftswochen 16 bis 24. In die Untersuchung gingen 1931 Feten, davon 1631 mit Follow-up, ein. Cutpoint für die Nasenbeinhypoplasie war die 5. Perzentile. Die Sensitivität für die Trisomie 21 bei hypoplastischem Nasenbein betrug 59,1 % bei einer falsch-positiv Rate von 5,1 %. Keiner der Feten mit Trisomie 21 hatte eine Nasenbeinaplasie.

Das Verhältnis zwischen biparietalem Durchmesser (BPD) und Nasenbeinlänge (NBL) zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche untersuchte die Arbeitsgruppe um Bromley (2002). Die Inzidenz des nicht darstellbaren Nasebeins war bei den Feten mit Down-Syndrom 43 %, bei den chromosomal unauffälligen Feten 0,5 %. Das nicht darstellbare Nasenbein erhöhte das Risiko für das Vorkommen einer Trisomie 21 um das 83fache. Zur Bewertung der Hypoplasie wurde ein Quotient aus der Größe des biparietalen Durchmessers und der Länge des Nasenbeins gebildet. Je kürzer oder hypoplastischer das fetale Nasenbein, umso höher ist der BPD/NBL-Quotient. Bei einem BPD/NBL-Quotienten weniger als 10 zeigten die Autoren eine Sensitivität von 81 % für das Vorliegen bei einer falsch-positiv Rate von 11 % auf.

Odibo et al. (2004) untersuchten ebenfalls an einem Kollektiv von 632 Untersuchungen die Beziehung zwischen biparietalem Kopfdurchmesser (BPD) und der Länge des fetalen Nasenbeins und fanden einen optimalen BPD/NBL-Quotienten von 11 für das zweite Trimenon mit einer Sensitivität von 50 % bei einer falsch-positiv Rate von 7 %. Es ergab sich eine Likelihood-Ratio von 7,1 für die Trisomie 21. In Rahmen dieser Studie wurden Patientinnen mit einem erhöhten Aneuploidierisiko in der im ersten und zweiten Trimenon (Schwangerschaftswochen 11 bis 22) untersucht. Der Anteil der Feten mit einer Aneuploidie betrug 4,6 %, 2,9 % hatten eine Trisomie 21. Bei 28 % der Feten mit einer Trisomie 21 und bei 2 % der euploiden Feten war das Nasenbein nicht darstellbar. Unter Berücksichtigung der 2,5. Perzentile nach Sonek et al. hatten 44 % der aneuploiden Feten ein hypoplastisches Nasenbein.

Cusick et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in die 814 Untersuchungen des fetalen Nasenbeins zwischen der 11. und 20. Schwangerschaftswoche eingingen. Das Nasenbein war in drei Fällen (0,36 %) nicht darstellbar, davon hatte je ein Fet eine Trisomie 21, eine Trisomie 18 und eine Trisomie 13. Insgesamt lag in 15 Fällen eine Trisomie 21 (1,84 %) vor, sechs davon wurden zwischen der 16. und der 20. Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Bei allen sechs

Feten wurde ein hypoplastisches Nasenbein diagnostiziert, wobei die Hypoplasie mit einer Länge unterhalb der 10. Perzentile festgelegt wurde.

Im zweiten und dritten Trimenon untersuchten Lee und Mitarbeiter bei 40 Feten mit Hilfe der 3D-Technik das fetale Nasenbein. In den 20 Fällen mit Trisomie 21 war bei 40 bis 45 % das Nasenbein nicht darstellbar.

Auf Basis dieser Daten kann als gesichert gelten, dass sowohl die Aplasie als auch die Hypoplasie des fetalen Nasenbeins eine Risikoerhöhung für das Vorliegen einer Trisomie 21 bedeuten. Unklar bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt, ob es einen festen Grenzwert für die Hypoplasie gibt.

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Darstellung von 7742 fetalen Profilen mit Messung des Nasenbeins überprüft, ob es bei der Beurteilung des fetalen Nasenbeins als Marker für die Aneuploidie einen Unterschied in der Güte des Screeningverfahrens bei der Bewertung nach Perzentilen oder einem festen Grenzwert, einem Cutpoint, ab dem der Test als „auffällig“ gewertet wird, gibt.

Bekanntermaßen ist die Länge des Nasenbeins, ähnlich wie die Länge anderer fetaler Knochen, vom Gestationsalter abhängig. Zwischen dem Wachstum des fetalen Nasenbeins und biparietalem Durchmesser sowie Femurlänge besteht eine lineare Beziehung.

Für das erste Trimenon haben wir uns der Frage zugewandt, ob eine Längenmessung oder allein die Beurteilung der Darstellbarkeit des Nasenbeins sinnvoll ist. Im zweiten Trimenon interessierte es uns, ob es einen Schwellenwert bei der Nasenbeinlänge gibt, ab dem das fetale Nasenbein als Marker für ein erhöhtes Aneuploidierisiko gewertet werden muss.

Zur Beantwortung der genannten Fragen berechneten und bewerteten wir bei unterschiedlichen Perzentilen als Cutpoints die Sensitivität, die Spezifität und die „falsch-positiv“ Rate, verglichen mit der von Cicero et al. vorgegebenen Cutpoints „nicht darstellbar“ im ersten Trimenon (11 bis 14 Schwangerschaftswochen) und 2,5 mm im zweiten Trimenon (15 bis 22 Schwangerschaftswochen). Die Frage nach dem optimalen Cutpoint ist von sehr hoher Bedeutung für die Beratung der Patientin hinsichtlich ihrer Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### 3.1.1 Untersuchungszeitraum

In dem Zeitraum Januar 2003 bis Januar 2004 wurden 7742 Messungen des fetalen Nasenbeins im I. und II. Trimenon nach standardisierter Messung durchgeführt. Bei dem ersten I. Trimenon handelt es sich um die abgeschlossenen Schwangerschaftswochen 11 bis 14, bei dem II. Trimenon um die Wochen 15 bis 25.

##### 3.1.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus 7742 Schwangeren eines nicht-selektierten Kollektivs zusammen.

##### 3.1.3 Technische Voraussetzungen

Für die Ultraschalluntersuchungen wurden folgende hochauflösende Ultraschallgeräte mit Cine-loop-Funktion und Curved-array-Schallköpfen verschiedener Frequenzen:

- Acuson Sequoia, Fa. Acuson  
Multifrequenzsonden:       6 C 2, 2,5-6 MHz  
                                      8 C 4, 4-8 MHz
- Kretz Voluson Expert 750, Fa. GE Medical Systems, Kretztechnik GmbH & Co OHG  
Multifrequenzsonden:       AC 2-5, 2-5 MHz  
                                      RAB 4-8 L, 4-8 MHz
- Sonoline Antares, Fa. Siemens Medical Solutions  
Multifrequenzsonden:       CH 6-2, 6-8 MHz  
                                      C7F2, 6-8 MHz
- HDI 5000 Sono CT, Fa. Philips  
Multifrequenzsonden:       C7-4 40R, 7-4 MHz

Die Länge des fetalen Nasenbeines wurde in der Biometriemaske der Software PIA-Fetal Database, Fa. Viewpoint dokumentiert.

### 3.2.4 Untersucherqualifikation

Die Ultraschalluntersuchungen wurden von acht erfahrenen Untersuchern mit Facharztstandard für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt. Von den acht Untersuchern besitzen drei Untersucher die Qualifikation nach DEGUM Stufe I, vier Untersucher DEGUM Stufe II, ein Untersucher DEGUM Stufe III nach dem Mehrstufenkonzept der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Ultraschallmesstechnik

Vorgabe für die korrekte Messung des fetalen Nasenbeins:

- a) Einstellung des Profils in der mittleren Sagittallinie
- b) Insonationswinkel von  $45^\circ$  oder  $135^\circ$  (Winkel zwischen dem Schallkopf und einer imaginären Linie, gezogen durch das fetale Profil)
- c) Unterscheidung des fetalen Nasenbeins von der Haut (wird durch mehrfaches Hin- und Herkippen des Schallkopfes sicher erreicht)

Falls das Nasenbein echogener ist als die darüberliegende liegende Haut oder gleiche Echodichte aufweist, gilt dies aufgrund der fehlenden Ossifikation als nicht darstellbar (Cicero et al. 2003).

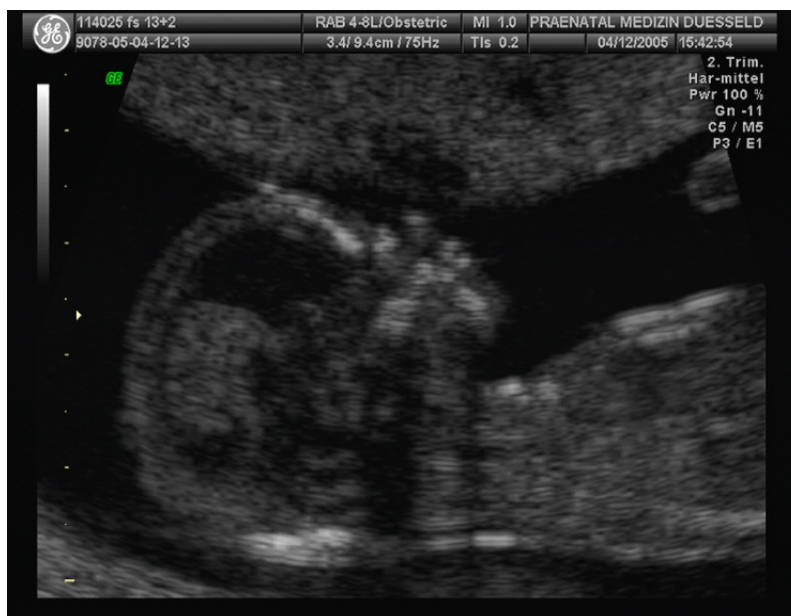


Abbildung 1.2.1.1: Darstellung des fetalen Nasenbeins



Abbildung 3.2.1.2: Darstellung des fehlenden Nasenbeins



Abbildung 3.2.1.3: Messung des fetalen Nasenbeins

### 3.2.2 Beurteilung und Dokumentation des fetalen Nasenbeins

Die Beurteilung des fetalen Nasenbeines wurde in fünf Kategorien eingeteilt:

- 1) darstellbar und Angabe des Messwertes in mm
- 2) nicht darstellbar
- 3) darstellbar, nicht sicher abgrenzbar
- 4) untersucht, Befund unklar
- 5) nicht untersucht

Der Messwert wird in „mm“ angegeben, gerundet auf eine Dezimalstelle hinter dem Komma, und in der Biometriemaske der PIA -Fetal Database, Fa. ViewPoint erfasst.

Anhand eines Ausdrucks des Ultraschallbildes mit der Messung auf einer Größe von 17,5 x 13,5 cm auf Normalpapier wurde nachvollzogen, ob die oben genannten Kriterien der Messung des fetalen Nasenbeins erfüllt wurden. Nicht korrekt durchgeführte Messungen gingen nicht in die Auswertung ein.

Im I. und II. Trimenon wurden die Untersuchungen ausgeschlossen, bei denen die Kategorien „darstellbar, nicht sicher abgrenzbar“, „untersucht, Befund unklar“ und „nicht untersucht“ dokumentiert war.

### 3.2.3 Indikationen zur Ultraschalluntersuchung

Im folgenden werden die verschiedenen Indikationen, die als Grund für die Ultraschalluntersuchung der Patientin in der Praxis angegeben wurden, und deren zahlenmäßige Erfassung dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde zwischen dem ersten Trimenon, das die Untersuchungen in den Schwangerschaftswochen 11 bis 14 beinhaltet, und dem zweiten Trimenon, das die Schwangerschaftswochen 15 bis 25 erfasst, unterschieden. Im zweiten Trimenon wurde zusätzlich zwischen den Untersuchungen mit gewünschter invasiver Diagnostik und den Ultraschalluntersuchungen ohne primär gewünschte invasive Diagnostik differenziert.

### 3.2.3.1. I. Trimenon (SSW 11 – 14)

1. Verdacht auf fetale Fehlbildung oder Entwicklungsstörung	
i. fetale Fehlbildung:	41
ii. V.a. Chromosomenstörung:	83
2. Ersttrimester- Screening:	1230

### 3.2.3.2. II. Trimenon (SSW 15 – 25)

1. Sonographische Diagnostik bei Wunsch nach Karyotypisierung aufgrund	
i. maternalen oder paternalen Alters:	974
ii. mütterlicher Angst vor Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien:	215
iii. auffälliger Laborergebnisse:	62
iv. fetaler Fehlbildung oder Auffälligkeit:	69
v. anamnestischer Indikation:	125
2. Sonographischer Ausschluß fetaler Fehlbildungen bei	
i. Verzicht auf invasive Diagnostik bei einer der unter Punkt 1 genannten Indikationen:	1076
ii. mütterlicher Angst vor Fehlbildungen:	1555
iii. V.a. fetale Fehlbildung oder fetaler Auffälligkeit:	265
iv. anamnestischer Indikation:	505
3. Sonographische Diagnostik bei	
i. bekannter Fehlbildung oder Chromosomenstörung:	12
ii. Mehrlingsgravidität:	8
iii. Terminunklarheit:	7

### 3.2.4 Erfassung des Karyotyps

In 1746 Fällen wurde der Karyotyp des Feten wurde mit Hilfe der invasiven Diagnostik ermittelt. Folgende Methoden wurden zur Gewinnung fetaler Zellen benutzt: die Amniozentese, die mit 1596 Untersuchungen den größten Anteil an der invasiven Diagnostik einnimmt, die Chorionzottenbiopsie mit 130 Fällen und mit 20 Untersuchungen die Fetalblutentnahme. Die Aufarbeitung und zytogenetische Untersuchung der Proben erfolgte im hauseigenen Labor. Die zytogenetischen Befunde wurden mit einer Bandenzahl von 400 Banden angegeben.

Für die Art der durchgeführten invasiven Diagnostik war das Gestationsalter entscheidend. Die Chorionzottenbiopsie ist ab einer Scheitel-Steiß-Länge von 45 mm (11+0 SSW) zulässig und wurde bis zur späten 14. Schwangerschaftswoche (13+6 SSW) als invasive Methode bevorzugt. Ab der 15. Schwangerschaftswoche wurde in der Regel die Amniozentese durchgeführt, ab der 19. Schwangerschaftswoche war eine Fetalblutentnahme in Form der Nabelschnurpunktion möglich.

In 4281 Fällen wurde keine invasive Diagnostik durchgeführt. Hier erfolgte die Information über den Schwangerschaftsausgang per schriftlicher Rückmeldung oder telefonischer Befragung. Bei unauffälligem Phänotyp der ist Karyotyp nicht bekannt.

### 3.2.5 Erstellung der Perzentilen

Die Länge des fetalen Nasenbeins ist, ähnlich wie die Länge anderer fetaler Knochen, von der Schwangerschaftswoche abhängig (Bunduki et al. 2003). Dabei zeigt die Wachstumskurve einen linearen Verlauf.

Die Perzentilen wurden mit Hilfe der Quantilfunktion von Microsoft Excel generiert. Die aus den Perzentilen abgeleitete Gerade wurde durch die Regressionsfunktion RGP (lineare Regression) von Microsoft Excel erzeugt. Dafür verwendet die Funktion die Methode der kleinsten Quadrate, um die für die jeweiligen Daten beste Anpassung zu ermitteln.

Bei der Erstellung der untersuchungsspezifischen Perzentilen erfolgte die Regressionsanalyse mit Erstellung einer Geraden für jeden Untersucher separat.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Das Gesamtkollektiv**

Das im Jahr 2003 untersuchte Kollektiv besteht aus 7742 Untersuchungen des fetalen Nasenbeins in den abgeschlossenen Schwangerschaftswochen 11 bis 25. In insgesamt 7685 Fällen konnte das fetale Nasenbein dargestellt und die Nasenbeinlänge ausgemessen werden, bei 57 Feten konnte das Nasenbein nicht dargestellt werden, was gleichbedeutend ist mit nicht vorhanden. Bei 88,15 % der Untersuchungen kennen wir den Ausgang der Schwangerschaft entweder über den Karyotyp oder über die Information per Rückmeldekarte oder Telefon. In 837 Fällen ist das „fetal outcome“ nicht bekannt. Sie werden daher aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen. Somit entsteht ein Kollektiv, bei dem zu 100 % der Ausgang der Schwangerschaft bekannt ist.

Weitere 678 Befunde werden aus folgenden Gründen ebenfalls ausgeschlossen: In 519 Fällen war das Nasenbein darstellbar, es wurde jedoch kein Messwert angegeben, bei 32 Feten war zwar ein Nasenbein darstellbar, das aber nicht korrekt gemessen werden konnte. In 117 Fällen wurde das Nasenbein nicht untersucht und in zehn Fällen wurde das Nasenbein zwar untersucht, der Befund war aber unklar, das heißt, dass keine sichere Aussage über die Darstellbarkeit des Nasenbeins möglich ist.

Nach Ausschluss der oben genannten Fälle gehen 6627 Untersuchungen in Auswertung ein.

#### 4.1.1. Die Altersstruktur

Die jüngste Patientin in unserem Kollektiv war 14 Jahre alt, die älteste 45 (vollendete Lebensjahre). Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 33,8 Jahren. Die größte Gruppe bildeten die 35jährigen. Das Diagramm 4.1.1.1. gibt einen Überblick über die Altersstruktur.

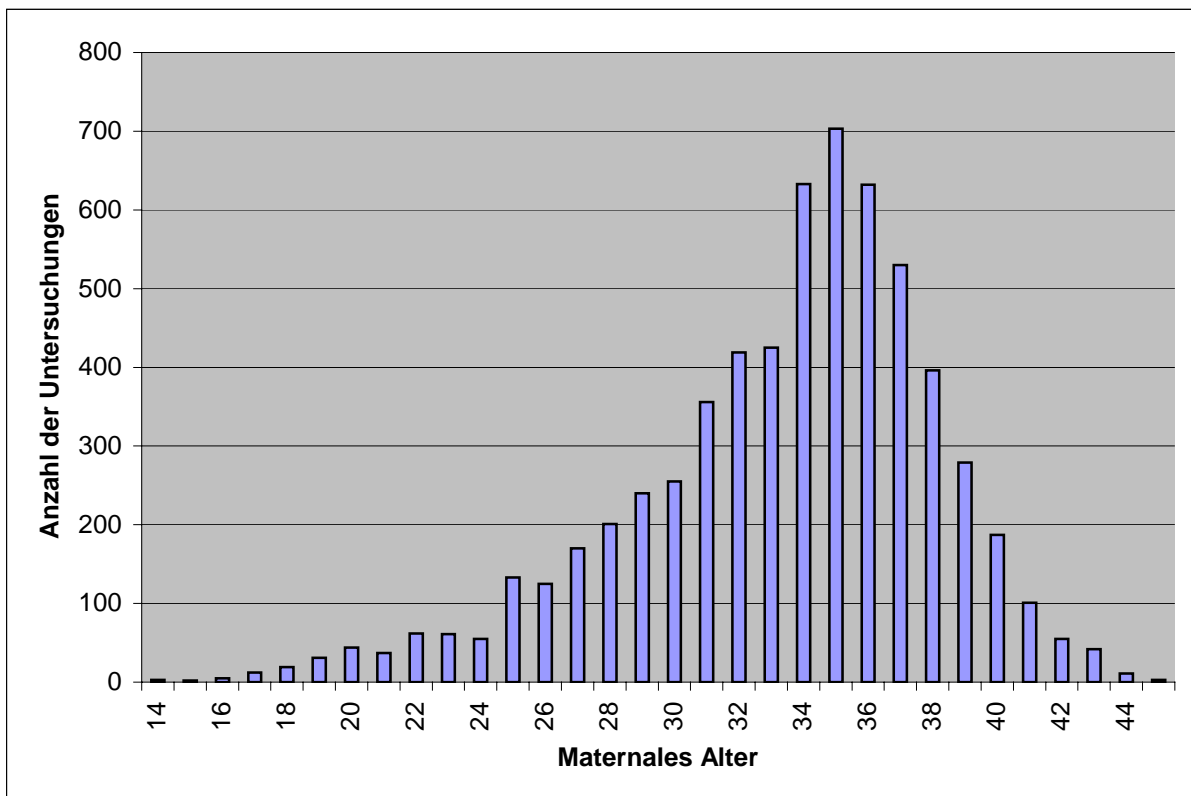


Diagramm 4.1.1.1: Graphische Darstellung der Altersstruktur des Patientinnenkollektivs



#### 4.1.2. Zeitliche Verteilung der Untersuchungen

In dem Diagramm 4.1.2.1. wird die Zahl der Untersuchungen in den einzelnen Schwangerschaftswochen dargestellt. Die Hauptuntersuchungszeitpunkte liegen in der 13., 15., 20., und 21. Schwangerschaftswoche.

Der erste Häufigkeitsgipfel in der 13. Schwangerschaftswoche erklärt sich dadurch, dass zu diesem Zeitpunkt die Patientinnen zum Ersttrimesterscreening in unsere Praxis einbestellt werden. In der 15. Schwangerschaftswoche, in der sich der zweite Häufigkeitsgipfel befindet, wird das Gros der Amniozentesen durchgeführt und zwischen 20 und 21 Schwangerschaftswochen erfolgt üblicherweise der sonographische Ausschluss fetaler Fehlbildungen.

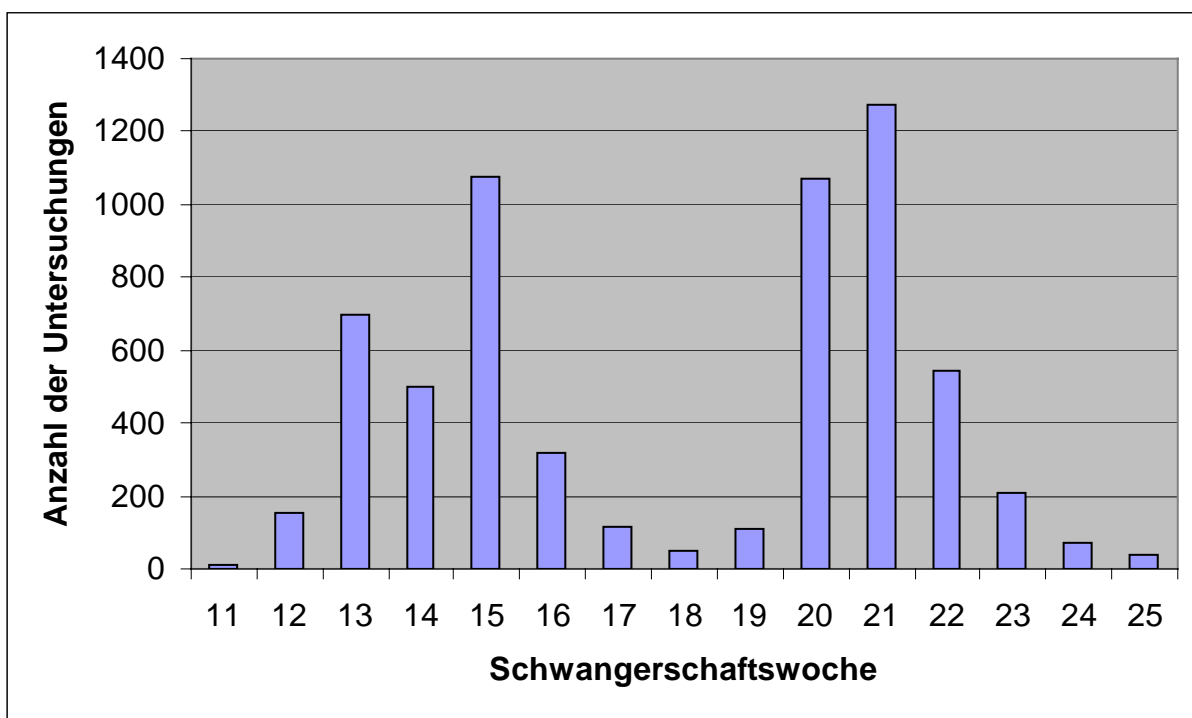


Diagramm 4.1.2.1: Graphische Darstellung der Anzahl der Untersuchungen bezogen auf die Schwangerschaftswoche

#### 4.1.3. Übersicht über die auffälligen Sonographiebefunde

Von den 6227 Untersuchungen lag in 5752 Fällen ein unauffälliger Sonographiebefund vor. Damit betrug der Anteil der auffälligen Sonographiebefunde 7,63 % des Gesamtkollektivs.

Die Tabelle 4.1.3.1. gibt eine genaue Übersicht über die Diagnosen.

Tabelle 4.1.3.1.

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
ZNS- Fehlbildung	8	Nierenagenesie	3
ZNS- Fehlbildung, Fehlbildung der Extremitäten	1	Nierenagenesie, Anhydramnion, Vitium cordis	2
ZNS- Fehlbildung, Gesichtsfehlbildung, Vitium cordis	1	Megazystis	6
ZNS- Fehlbildung, Heterotaxiesyndrom	1	Ureterozele	1
Gesichtsfehlbildung	6	Zystische oder dysplastische Nierenerkrankung	2
Gesichtsfehlbildung, laterale Halszysten	1	Fehlbildung der Extremitäten	10
Laterale Halszyste/ - zysten	3	Achondroplasia	1
Chylothorax	1	Neuralrohrdefekt	4
Praesternale Raumforderung	1	Komplexe Fehlbildung	2
Vitium cordis	15	Verbreiterte Nackentransparenz	33
Vitium cordis, Aszites	1	Nackenödem	5
Vitium cordis, Genitalfehlbildung	1	Nackenödem, Perikarderguss	1
Vitium cordis, Heterotaxiesyndrom	1	Nackenödem, laterale Halszyste, Vitium cordis	1
Vitium cordis, Ösophagusatresie, Hypospadie	1	Hygroma colli	4
Vitium cordis, Plexuszyste, verdickte Nackenfalte	1	Hautödem	6
Herzklappeninsuffizienz	1	Aszites	1
Herzrhythmusstörung	2	Aszites, Perikarderguss	1
Fehlbildung der Bauchwand	21	Perikarderguss	1
Lageanomalie der Niere	1	Hydrops fetalis	18
Fusionierte Doppelnieren	3	Hydrops fetalis, Hydrothorax	1
Pyelektasie beidseitig	19	Hydrops fetalis, Hydrothorax, Fehlbildung der Bauchwand	1
Pyelektasie einseitig	10	Hydrops fetalis, laterale Halszysten	1
Harnstauungsniere	9	Hydrops fetalis, Vitium cordis	1

Harnstauungsniere, Doppelnieren	1	Hydrops fetalis, Vitium cordis, Nabelschnurhernie	3
Harnwegsobstruktion, Harnstauungsniere, Aszites	1	Hydrothorax	1
Hydrothorax, Perikarderguss	1	Singuläre Nabelschnurarterie	24
Echogener Fokus	124	Auffälliges Ersttrimesterscreening	5
Echogener Fokus, milde Ventrikulomegalie	1	Symmetrische Retardierung	5
Echogener Fokus, Plexuszyste	2	Asymmetrische Retardierung	1
Hyperechogener Darm	4	Acranius- Arcardius	1
Verkürzung der langen Röhrenknochen (HL, FL)	1	Anhydramnion	1
Milde Pyelektasie beidseitig	24	Insertio velamentosa	1
Hypoplastisches/ fehlendes Nasenbein	2	Nabelschnurzyste/- n	1
Hypoplastisches/ fehlendes Nasenbein, Perikarderguss	1	Plazenta praevia	8
Plexuszysten	45	Gesicherte Chromosomenanomalie	3

Zur besseren Übersicht wurden in der Tabelle 4.1.3.2. die Diagnosen in Diagnosegruppen zusammengefasst:

Tabelle 4.1.3.2.

<b>Diagnosegruppe</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Diagnosegruppe</b>	<b>Anzahl</b>
Auffälliges Ersttrimesterscreening	5	Fehlbildung des Thorax	2
Auffälligkeit der Fruchtwassermenge	1	Fehlbildung des Urogenitalsystems	56
Auffälligkeit der Nabelschnur	22	Dorsale Spaltbildung	3
Auffälligkeit der Plazenta	9	Komplexe Fehlbildung	20
Auffälligkeit des Wachstums	6	Gesicherte Chromosomenanomalie	3
Fehlbildung des Abdomens	21	Gestörte Geminigravidität	1
Fehlbildung des Halses	1	Marker Trisomie 18	45
Fehlbildung des Herzens	18	Marker Trisomie 18 und 21	2
Fehlbildung des Kopfes	17	Marker Trisomie 21	156
Fehlbildung des Skelettsystems	11	Nicht- immunologischer Hydrops fetalis	73

Aus den Diagnosen in Tabelle 4.1.3.1 und den Diagnosegruppen in Tabelle 4.1.3.2 wird nun eine Einteilung in verschiedene Kategorien mit Blick auf ihre Bedeutung im Aneuploidiescreening vornehmen.

<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>
Auffälligkeit	42
Fehlbildung	149
Fehlbildung mit V.a. Chromosomenanomalie	73
Marker Trisomie 18 und / oder 21	203
Auffälliges Ersttrimesterscreening	5
Gesicherte Chromosomenanomalie	3

Tabelle 4.1.3.3: Verschiedene Diagnosekategorien

Bei oben dargestellten Einteilung wird zunächst zwischen Auffälligkeiten und Fehlbildungen unterschieden. Die Auffälligkeiten sind Abweichungen vom Normalbefund ohne Bedeutung für das Aneuploidiescreening. Hierzu zählen beispielsweise die Plazenta praevia und die singuläre Nabelschnurarterie. Die Fehlbildungen gliedern sich in zwei Gruppen. Zum einen die Fehlbildungen mit konkretem Verdacht auf eine Chromosomenstörung oder statistisch erhöhtem Risiko für eine Chromosomenstörung. Zum anderen die Fehlbildungen ohne Assoziation mit chromosomalen Defekten. In die Kategorie „auffälliges Ersttrimesterscreening“ fallen die Feten mit einem ungünstigen Laborbefund und damit statistisch erhöhtem Risiko für eine Chromosomenanomalie. In diesen Fällen, wie auch in der Gruppe „Fehlbildung mit Verdacht auf Chromosomenanomalie“, haben wir eine Karyotypisierung empfohlen. Die Marker (Tabelle 4.1.3.4) bedeuten eine statistische Risikoerhöhung für die Aneuploidie. Exemplarisch sind der echogene Fokus und die milde Pyelektasie für die Trisomie 21, und die Plexuszysten für die Trisomie 18 zu nennen. Abhängig vom errechneten Risiko wird die Abklärung des Chromosomensatzes diskutiert.

Aus der Tabelle 4.1.3.3. geht ebenfalls hervor, dass der Anteil der Fehlbildungen am Gesamtkollektiv 3,61 % beträgt, wobei nicht berücksichtigt wird, ob die pathologischen Befunde mit Chromosomenstörungen assoziiert sind.

In der Tabelle 4.1.3.4 werden die in der Praxis verwendeten Marker mit den zugehörigen positiven und negativen Likelihood-Ratios und der Likelihood-Ratio bei isoliertem Vorkommen des Markers nach Cicero et al. 2003, basierend auf Nyberg et al. 2001 dargestellt.

	<b>Positive Likelihood-Ratio</b>	<b>Negative Likelihood-Ratio</b>	<b>Likelihood-Ratio bei isoliertem Marker</b>
Nackenfalte	53,05	0,67	9,8
„Major defect“	32,96	0,79	5,2
Verkürzter Humerus	22,76	0,68	4,1
Verkürzter Femur	7,94	0,62	1,6
Hyperechogener Darm	21,17	0,87	3,0
Beidseitige Pyelektasie	6,77	0,85	1,0
Echogener Herzfokus	6,41	0,75	1,1

Tabelle 4.1.3.4: Marker für Trisomie 21

#### 4.1.4 Übersicht über die Chromosomenstörungen

Neben der Trisomie 21 fanden sich in dem untersuchten Kollektiv 115 andere Chromosomenstörungen. Sie lassen sich in autosomale und gonosomale Störungen untergliedern. Bei den Störungen der Autosomen wird unterschieden zwischen den Defekten mit klinischer Relevanz und den Defekten ohne klinische Relevanz.

<b>Autosomale Störungen mit klinischer Relevanz</b>	<b>Anzahl</b>
Trisomie 18	21
Trisomie 13	6
Triploidie	1
Cat- Eye- Syndrom	1
Pallister- Killian- Syndrom	1
Ringchromosom 19	1
Mosaik	3

Tabelle 4.1.4.1: Autosomale Störungen mit klinischer Relevanz

Neben den autosomalen Defekten mit sicherer klinischer Relevanz fanden wir sechs Translokationen mit fraglicher klinischer Relevanz. Bei diesen Translokationen geht man von einer Verdopplung des Basisrisikos für eine geistige oder körperliche Behinderung aus.

<b>Autosomale Störungen ohne klinischer Relevanz</b>	<b>Anzahl</b>
Balancierte Translokation	1
Maternal oder paternal vererbte Translokationen	21
Mosaik	1
Inversionen	40

Tabelle 4.1.4.2: Autosomale Störungen ohne klinische Relevanz

<b>Gonosomale Störungen</b>	<b>Anzahl</b>
Turner- Syndrom	3
Turner- Mosaik	5
Klinefelter- Syndrom	3
Triple- X- Syndrom	1

Tabelle 4.1.4.3: Gonosomale Störungen

## 4.2 Perzentilen für das fetale Nasenbein

### 4.2.1 Perzentilen des Gesamtkollektivs

In der Tabelle 4.2.1.1 wird die Länge des fetalen Nasenbeins bezogen auf das Gestationsalter für die 1., die 2,5., die 5., die 50. und die 95. Perzentile mit Angabe der Anzahl der Untersuchungen pro Schwangerschaftswoche dargestellt. Das Gestationsalter wird in abgeschlossenen Schwangerschaftswochen, die Nasenbeinlänge in mm angegeben.

SSW	Anzahl der Untersuchungen	1 %	2,5 %	5 %	50 %	95 %
11	12	1,4	1,5	1,5	1,9	2,1
12	154	1,3	1,4	1,5	2,1	3,0
13	697	1,4	1,6	1,8	2,3	3,1
14	497	1,8	1,9	2,0	2,6	3,6
15	1074	2,0	2,2	2,3	3,2	4,3
16	319	2,1	2,2	2,4	3,5	4,6
17	113	2,3	2,7	2,8	3,9	4,9
18	47	2,9	3,1	3,2	4,5	5,4
19	112	3,6	3,8	4,0	5,1	6,6
20	1068	3,9	4,1	4,3	5,6	6,9
21	1274	3,8	4,3	4,6	5,8	7,2
22	546	4,4	4,8	4,9	6,1	7,3
23	207	4,7	5,0	5,1	6,6	7,9
24	70	5,0	5,3	5,5	7,0	8,7
25	37	5,9	5,9	6,0	7,0	8,8

Tabelle 4.2.1.1: Perzentilen für das Gesamtkollektiv

## 4.2.2 Wachstumskurve des fetalen Nasenbeins

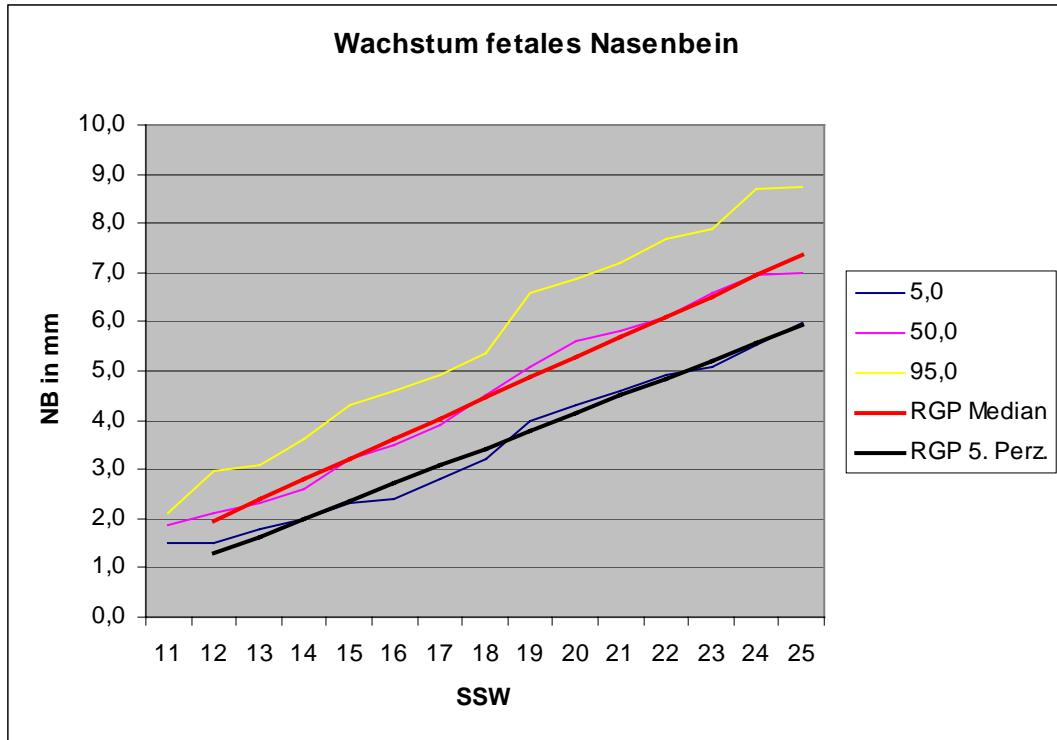


Diagramm 4.2.2.1: Wachstumskurve fetales Nasenbein

### Regressionsfunktionen

Median:  $y = -2,9975 + (0,4140 \times \text{SSW})$

5. Perzentile :  $y = -2,9826 + (0,3560 \times \text{SSW})$

2,5. Perzentile:  $y = -3,0833 + (0,3531 \times \text{SSW})$

1. Perzentile:  $y = -3,1237 + (0,3427 \times \text{SSW})$



### 4.2.3 Wachstumskurven der untersucherspezifischen Perzentilen

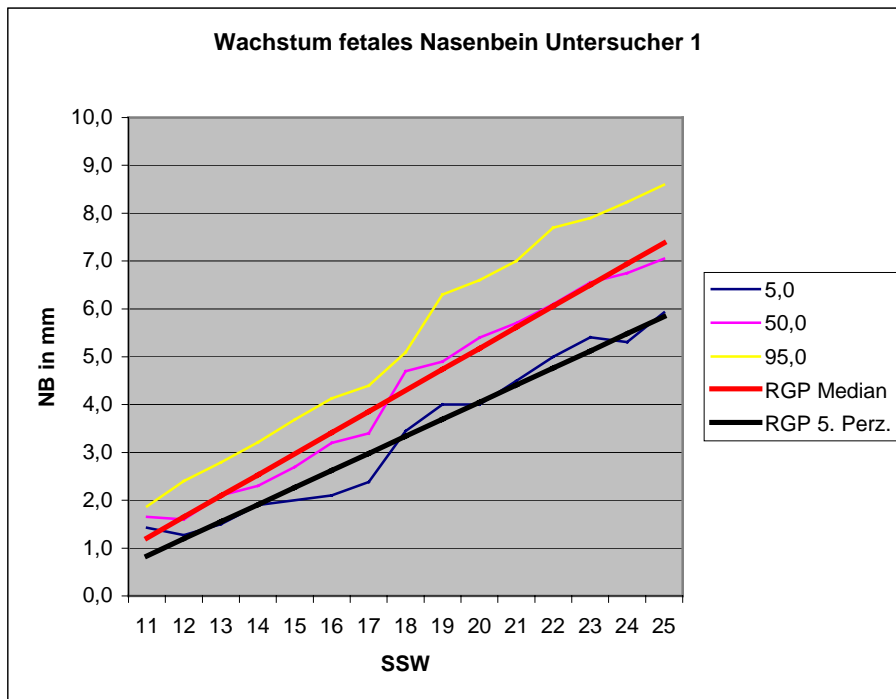


Diagramm 4.2.3.1: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 1

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -3,6346 + (0,4405 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -0,3570 + (3,0886 \times \text{SSW})$

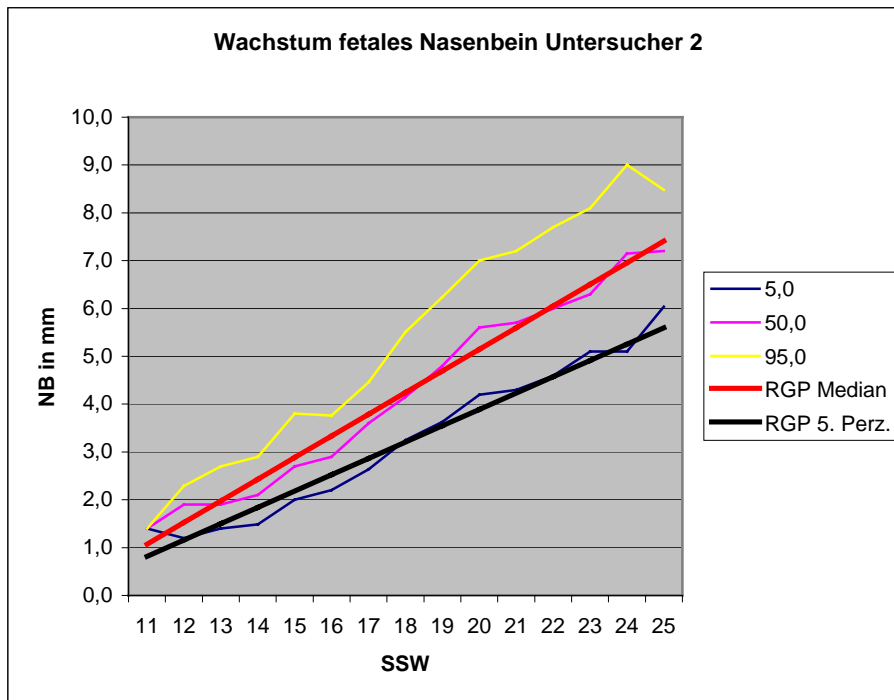


Diagramm 4.2.3.2: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 2

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -3,9088 + (0,4527 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,9382 + (0,3413 \times \text{SSW})$

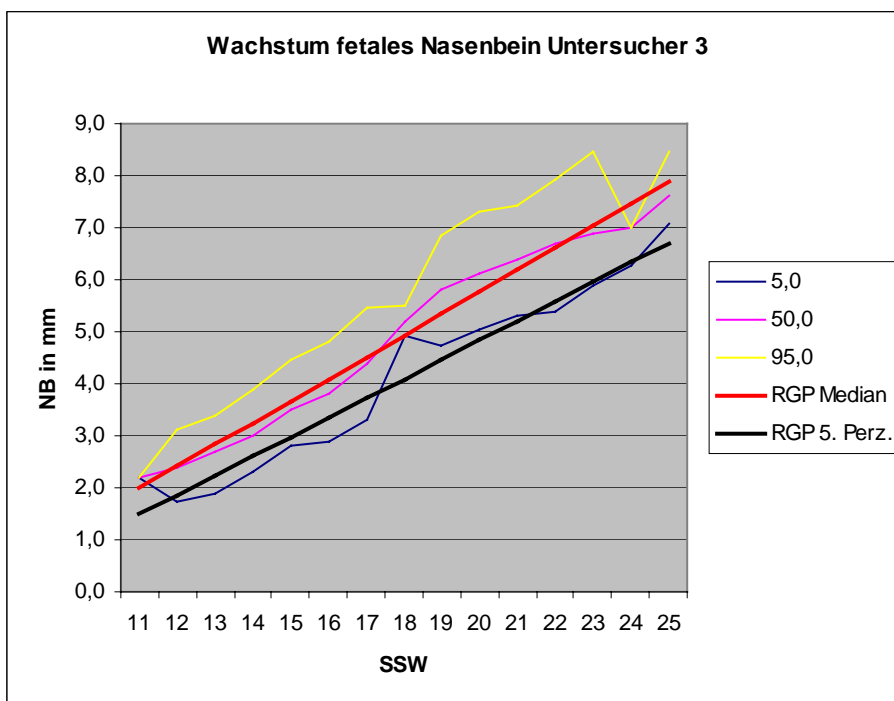


Diagramm 4.2.3.3: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 3

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -2,6440 + (0,4209 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,6091 + (0,3724 \times \text{SSW})$

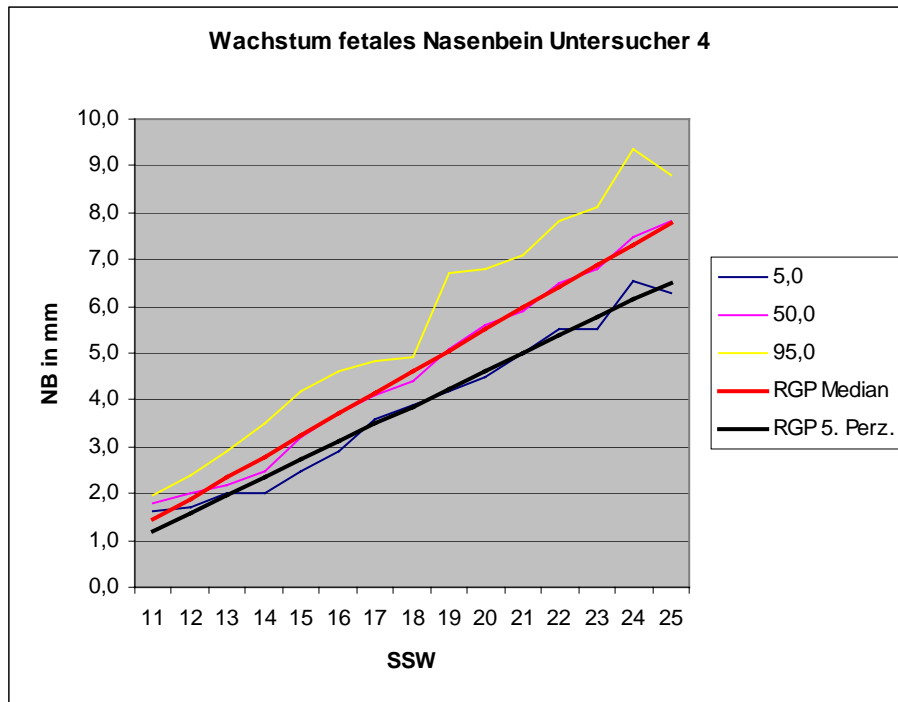


Diagramm 4.2.3.4: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 4

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -3,5407 + (0,4525 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,9579 + (0,3789 \times \text{SSW})$

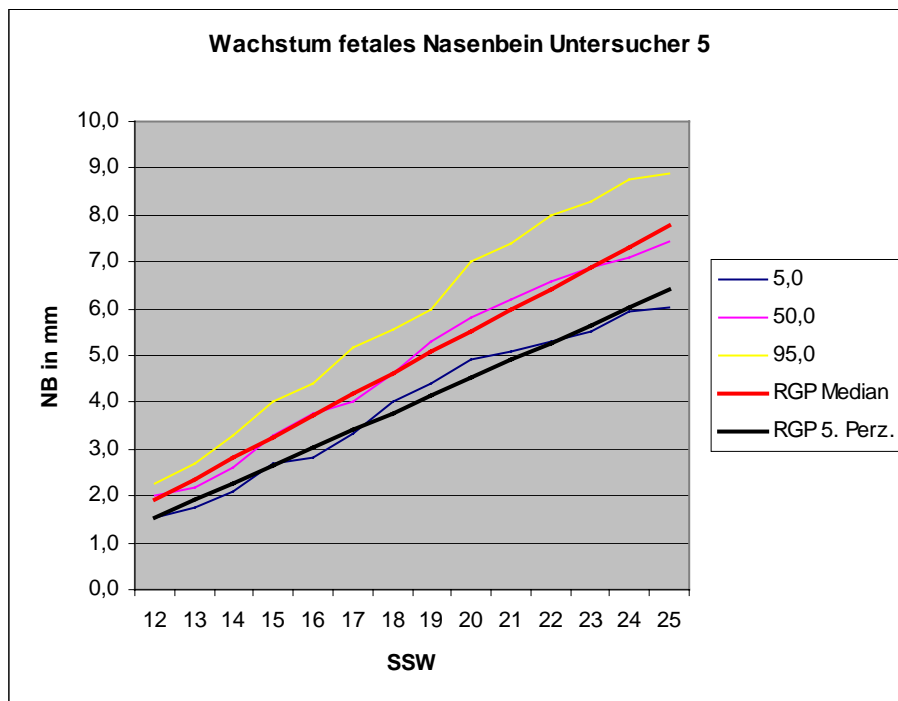


Diagramm 4.2.3.5: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 5

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -3,4882 + (0,4503 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,9562 + (0,3739 \times \text{SSW})$

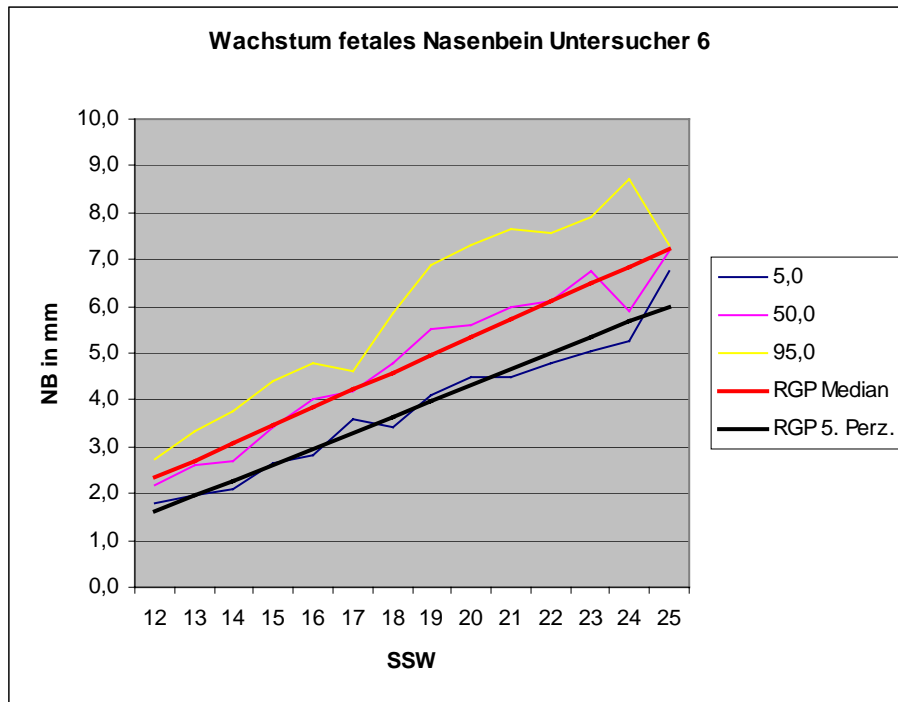


Diagramm 4.2.3.6: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 6

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -2,1930 + (0,3770 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,4454 + (0,3379 \times \text{SSW})$

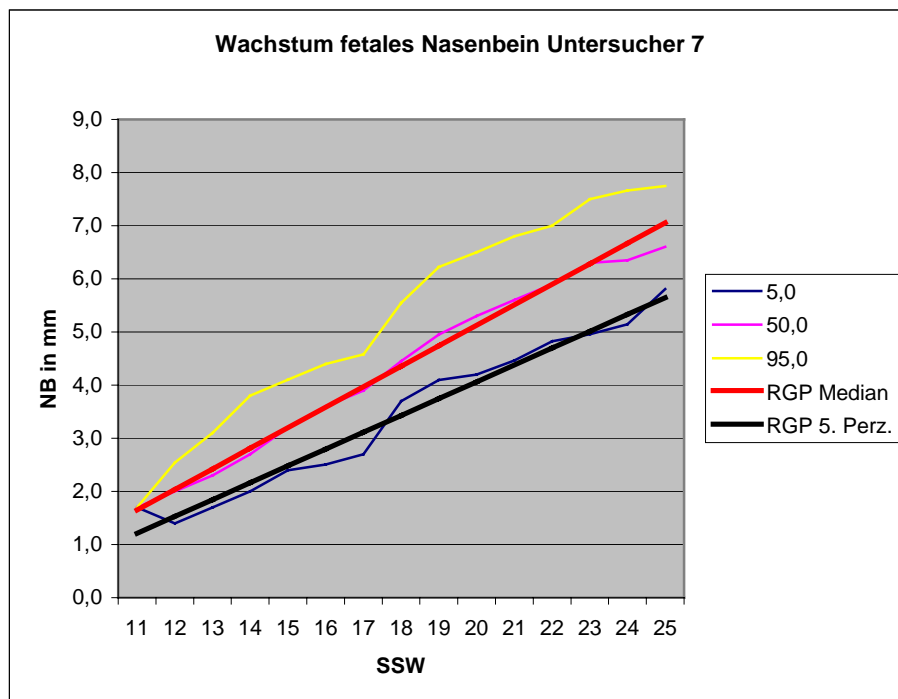


Diagramm 4.2.3.7: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 7

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -2,5912 + (0,3858 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,2710 + (0,3167 \times \text{SSW})$

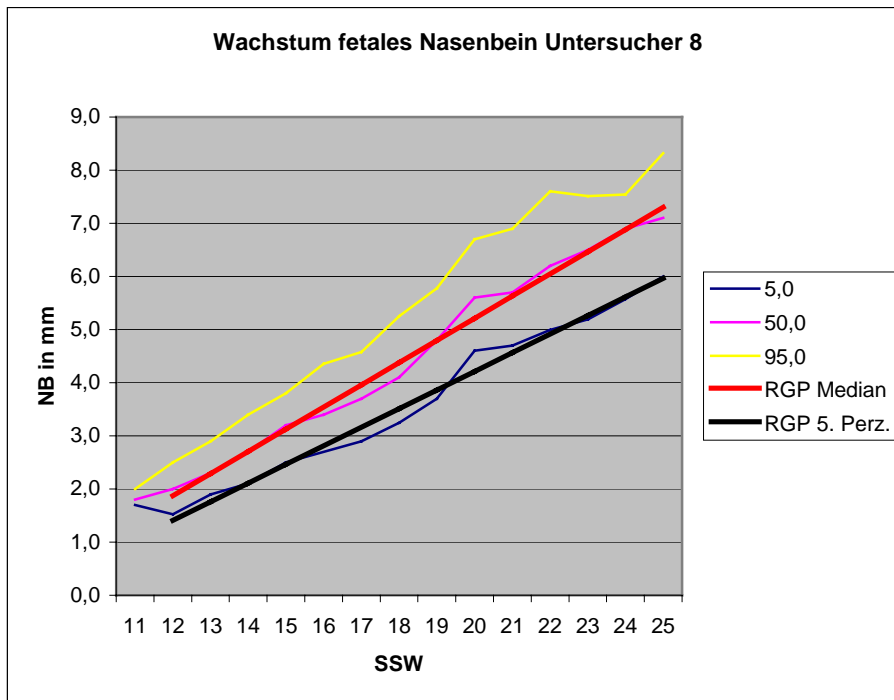


Diagramm 4.2.3.8: untersucherspezifische Perzentilen Untersucher 8

Regressionsfunktion

RGP Median:  $y = -3,1396 + (0,4176 \times \text{SSW})$

RGP 5. Perzentile:  $y = -2,7945 + (0,3504 \times \text{SSW})$

#### 4.2.4. Entdeckungsraten bei verschiedenen Cutpoints

In diesem Kapitel wurde überprüft, wie sich die Entdeckungsraten für die Trisomie 21 und der Anteil der „falsch positiven“ Fälle ändert. Als „falsch positiv“ werden die als fälschlich positiv klassifizierten Fälle bezeichnet, bei denen das Nasenbein entweder als „nicht darstellbar“ oder als „hypoplastisch“ eingeordnet wird, und gleichzeitig keine Trisomie 21 vorliegt. Ausgeschlossen wurden die Feten mit einer Trisomie 13, Trisomie 18 und Triploidie.

In den Bewertungen A bis E wird mit verschiedenen Perzentilen beziehungsweise festen Größen als Cutpoints gearbeitet.

Bewertung A: In Anlehnung an die Studien von Cicero et al. gilt als positiv, wenn das Nasenbein im ersten Trimenon (Schwangerschaftswochen 11 bis 14) nicht darstellbar und im zweiten Trimenon kleiner als 2,5 mm ist.

##### **Erstes Trimenon: NB nicht darstellbar**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	10	11	21
NB unauffällig	9	1312	1321
Gesamt	19	1323	1342
<b>Sensitivität</b>	<b>52,6 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>0,83 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>99,17 %</b>		

##### **Zweites Trimenon: NB hypoplastisch**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	11	138	149
NB unauffällig	14	4694	4708
Gesamt	25	4694	4857
<b>Sensitivität</b>	<b>44,0 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>2,86 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>97,14 %</b>		

Bewertung B:

Die 5. Perzentile wird als Cutpoint verwendet.

**Erstes Trimenon: 5. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	15	19	34
NB unauffällig	4	1304	1308
Gesamt	19	1323	1342
<b>Sensitivität</b>	<b>78,9 %</b>		
<b>falsch- positiv Rate</b>	<b>1,44 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>98,56 %</b>		

**Zweites Trimenon: 5. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	13	145	158
NB unauffällig	12	4687	4699
Gesamt	25	4832	4857
<b>Sensitivität</b>	<b>52,0 %</b>		
<b>falsch- positiv Rate</b>	<b>3,00 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>96,99 %</b>		

Bewertung C:

Die 2,5. Perzentile wird als Cutpoint verwendet.

**Erstes Trimenon: 2,5. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	13	16	29
NB unauffällig	6	1307	1313
Gesamt	19	1323	1342
<b>Sensitivität</b>	<b>68,4 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>1,21 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>98,79 %</b>		

**Zweites Trimenon: 2,5. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	13	89	102
NB unauffällig	12	4743	4755
Gesamt	25	4832	4857
<b>Sensitivität</b>	<b>52,0 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>1,84 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>98,16 %</b>		

Bewertung D:

Die 1. Perzentile wird als Cutpoint verwendet

**Erstes Trimenon: 1. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	13	15	28
NB unauffällig	6	1308	1314
Gesamt	19	1323	1342
<b>Sensitivität</b>	<b>68,4 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>1,13 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>98,87 %</b>		

**Zweites Trimenon: 1. Perzentile**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	12	53	65
NB unauffällig	13	4779	4792
Gesamt	25	4832	4857
<b>Sensitivität</b>	<b>48,0 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>1,10 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>98,9 %</b>		



Bewertung E: Es werden die untersucherspezifischen 5. Perzentilen verwendet. Dazu wurden untersucherspezifische Perzentilen für die acht Untersucher generiert und jeweils untersucht, ob die Untersuchungsergebnisse im Rahmen des Perzentilencutpoints 5. Perzentile auffällig waren. Diese Ergebnisse wurden auf das Gesamtkollektiv bezogen.

#### **Erstes Trimenon: Untersucherspezifische 5. Perzentilen**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	14	48	62
NB unauffällig	5	1275	1280
Gesamt	19	1323	1342
<b>Sensitivität</b>	<b>73,7 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>3,63 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>96,37 %</b>		

#### **Zweites Trimenon: Untersucherspezifische 5. Perzentilen**

	Tris. 21	unauffällig	Gesamt
NB auffällig	14	198	212
NB unauffällig	11	4634	4645
Gesamt	25	4832	4857
<b>Sensitivität</b>	<b>56,0 %</b>		
<b>falsch-positiv Rate</b>	<b>4,10 %</b>		
<b>Spezifität</b>	<b>95,9 %</b>		

Für die Auswertung der unterschiedlichen Sensitivität, die gleichbedeutend mit der Entdeckungsrate ist, und der unterschiedlichen „falsch-positiv“ Rate bei verschiedenen Cutpoints fällt im ersten Trimenon ins Auge, dass die größte Sensitivität von 78,9 % bei einer geringen falsch- positiv Rate von 1,44 % bei dem Cutpoint 5. Perzentile vorliegt und damit performanter ist als bei allen anderen Cutpoints. Eine hohe Entdeckungsrate besteht ebenfalls mit 73,7 % bei den untersucherspezifischen Perzentilen, allerdings zugunsten einer relativ hohen falsch positiv- Rate von 3,63 %. Kaum ein Unterschied sowohl in der Sensitivität als auch bei der falsch-positiv Rate existiert zwischen der Cutpoints 2,5. Perzentile und 1. Per-

zentile. Die schlechteste Sensitivität erhalten wir bei der Bewertung der reinen Darstellbarkeit des Nasenbeins.

Im zweiten Trimenon sind verglichen mit dem ersten Trimenon die Entdeckungsraten insgesamt deutlich geringer, sie bewegen sich grob dargestellt um 50 %. Die geringste Sensitivität liegt bei dem festen Cutpoint von 2,5 mm vor (44,0 %), verbunden mit einer relativ hohen falsch-positiv Rate von 2,86 %. Es folgt der Cutpoint 1. Perzentile, jedoch mit besserer falsch-positiv Rate. Die größte Entdeckungsrate mit 56,0 % sehen wir bei der untersucherspezifischen Auswertung (untersucherspezifische 5. Perzentile) zugunsten der ebenfalls höchsten falsch-positiv Rate von 4,1 %. Gleiche Sensitivitäten liegen bei der 5. und der 2,5. Perzentile vor, wobei die falsch-positiv Rate bei der 2,5. Perzentile geringer ist. Daraus ergibt sich, dass bei dem Cutpoint 2,5. Perzentile die Sensitivität mit 52,0 % zwar 4 % geringer ist als bei dem Cutpoint untersucherspezifische 5. Perzentilen (56,0 %) und dafür aber die falsch-positiv Rate weniger als halb so hoch ist.

Abschließend ist zu sagen, dass die Treffsicherheit im Trisomie 21-Screening im ersten Trimenon am höchsten ist, wenn die 5. Perzentile als Cutpoint gewählt wird, im zweiten Trimenon ist es die 2,5. Perzentile.

### 4.3 Darstellung der „falsch-positiven“ Befunde

Die Tabelle 4.3.1 gibt eine Übersicht über Befunde mit einem nicht darstellbaren oder hypoplastischen Nasenbein ohne das Vorliegen einer Trisomie 21 („falsch-positiv“ Befunde).

Diagnose	I. Trimenon		II. Trimenon	
	NB nicht darstellbar		NB nicht darstellbar	NB hypoplastisch
Trisomie 13	2		1	
Trisomie 18	8		1	1
Turner- Syndrom	1			1
XYY	1			
Mosaik			1	
Translokation			1	
NIHF:				
- Verbreiterte NT	2			
- Nackenödem	1			
- Hydrops fetalis	3		1	
Marker o. Auffälligkeit:				
- Echogener Fokus				1
- Perikarderguss	1			
- Sing. NSA				1
Fehlbildungen:				
- Omphalozele	1			
- Laterale Halszysten				
- Osteogenesis imperfecta			1	
- Alobäre Holoproenzephalie				
- Dandy- Walker- Malformation				
- Komplexe Fehlbildung			1	
<b>Sonographisch oder chromosomal auffällig (gesamt)</b>	<b>20</b>		<b>7</b>	<b>4</b>
<b>Sonographisch und chromosomal bzw. phänotypisch unauffällig</b>	<b>1</b>		<b>8</b>	<b>121</b>

Tabelle 4.3.1: Übersicht über die falsch-positiven Befunde

Bei 161 Feten des Gesamtkollektivs war das Nasenbein entweder nicht darstellbar oder hypoplastisch und es lag keine Trisomie 21 vor. Die Nasenbeinhypoplasie wurde nur im zweiten Trimenon berücksichtigt. Insgesamt waren 131 (81,37 %) Feten sonographisch und chromosomal unauffällig, davon ein Fet im ersten Trimenon und 129 Feten im zweiten Trimenon. 31 Feten (19,25 %), 20 im ersten Trimenon und 11 im zweiten Trimenon, hatten sonographische oder chromosomale Auffälligkeiten.

Im ersten Trimenon lag in 11 Fällen eine Chromosomenstörung vor. Es handelte sich in zwei Fällen um eine Trisomie 13, in acht Fällen um eine Trisomie 18 und in einem Fall um ein Turner-Syndrom. Zwei Feten hatten eine verbreiterte Nackentransparenz, ein Fet ein Nackenödem und bei drei Feten wurde ein Hydrops fetalis diagnostiziert. Ein Fet wies als Marker für die Trisomie 21 einen Perikarderguss auf und bei der einzigen Fehlbildung im ersten Trimenon handelte es sich um eine Omphalozele.

Das zweite Trimenon gliedert sich in die sieben Fälle, in denen das Nasenbein nicht darstellbar, und die vier Fälle, in denen das Nasenbein darstellbar, jedoch hypoplastisch ist. Die Hypoplasie ist definiert als Nasenbeinlänge  $\leq 2,5$  mm. Bei den Feten mit den nicht-darstellbaren Nasenbeinen hatten vier eine Chromosomenaberration, dabei lag jeweils eine Trisomie 13, eine Trisomie 18, eine Translokation und ein Mosaik vor. Bei einem Feten wurde ein Hydrops fetalis, in zwei weiteren Fällen eine Fehlbildung diagnostiziert, wobei es sich um eine Osteogenesis imperfecta und eine komplexe Fehlbildung handelte. Zwei der vier Feten mit einem hypoplastischen Nasenbein waren chromosomal in Form einer Trisomie 18 und eines Turner-Syndroms auffällig. Ein Fet hatte einen echogenen Fokus und bei einem Feten wurde als Auffälligkeit eine singuläre Nabelschnurarterie festgestellt.

Bei der Auswertung dieser Daten fällt auf, dass insbesondere im ersten Trimenon die Chromosomenstörungen, in erster Linie die Trisomie 18 und die Trisomie 13, häufiger mit einer Nasenbeinaplasie oder –hypoplasie assoziiert sind als andere Auffälligkeiten. Aus dem Vergleich des ersten Trimenons mit dem zweiten Trimenon geht hervor, dass im ersten Trimenon 95,2 % der Feten neben dem nicht darstellbaren Nasenbein andere Auffälligkeiten haben, während es im zweiten Trimenon nur 7,86 % sind. 92,14 % sind unauffällig, das heißt, es handelt sich um eine große Anzahl von Feten, die sonographisch und chromosomal unauffällig sind, aber nach unseren Kriterien ein hypoplastisches Nasenbein haben.. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so haben 6,25 % der Feten mit einer Nasenbeinhypoplasie oder –aplasie eine Trisomie 18, 1,87 % eine Trisomie 13 und 8,13 % andere Fehlbildungen oder Auffälligkeiten.

Im ersten Trimenon machen die Chromosomenstörungen mit etwa 58 % den größten Anteil aus, gefolgt den Diagnosen, die unter dem Begriff „nicht-immunologischer Hydrops fetalis“ (NIHF) zusammengefasst werden. Die verbreiterte Nackentransparenz, das Nackenödem, der Hydrops fetalis fallen mit ca. einem Drittel ins Gewicht. Andere Fehlbildungen oder Auffälligkeiten spielen im ersten Trimenon eine untergeordnete Rolle.

Im zweiten Trimenon hält sich die Anzahl der Chromosomenaberrationen und die Anzahl anderer Fehlbildungen die Waage.

#### 4.4 Darstellung der „falsch-negativen“ Befunde

Die als falsch-negativ klassifizierten Fälle, bei denen eine Trisomie 21 vorliegt und das fetale Nasenbein darstellbar ist, werden in der Tabelle 4.4.1 demonstriert.

	<b>I. Trimenon (SSW 11 – 14)</b>	<b>II. Trimenon (SSW 15 – 25)</b>
<b>Diagnose</b>	<b>NB darstellbar</b>	
Verbreiterte Nackentransparenz	3	
Nackenödem	1	
Hygroma colli		1
Hydrops fetalis	2	2
Nackenödem und Perikarderguss		1
Marker für Trisomie 21 - verkürzte Röhrenknochen		1
Herzfehler: - AV- Kanal - Fallot'sche Tetralogie		3 1
<b>Sonographisch auffällig gesamt</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
<b>Sonographisch unauffällig</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>15</b>
<b>Gesamtzahl Trisomie 21</b>	<b>19</b>	<b>25</b>

Tabelle 4.4.1: Überblick über die falsch-negativen Befunde

Von den 24 Feten mit einer Trisomie 21 und darstellbarem Nasenbein waren insgesamt 15 (62,5 %) Feten sonographisch auffällig, sechs im ersten Trimenon und neun im zweiten Trimenon. 9 (37,5 %) Feten waren komplett sonographisch unauffällig, davon befanden sich drei im ersten Trimenon und sechs im zweiten Trimenon.

Im ersten Trimenon handelte es sich in allen sechs Fällen um Auffälligkeiten aus dem Formenkreis des Nicht- immunologischen Hydrops fetalis ( NIHF). Die leichteste Form des NIHF's, die verbreiterte Nackentransparenz, lag in drei Fällen vor, in einem Fall wurde ein Nackenödem und in zwei Fällen ein Hydrops fetalis diagnostiziert.

Im zweiten Trimenon wurde bei einem Feten ein Hygroma colli , bei einem weiteren Feten ein Nackenödem in Kombination mit einem Perikarderguss und bei zwei Feten ein Hydrops fetalis festgestellt. In einem weiteren Fall wurden sogenannte Marker, deren Vorliegen eine statistische Risikoerhöhung für eine Trisomie 21 bedeutet, in Form der verkürzten Röhrenknochen Humerus und Femur diagnostiziert. Bei vier weiteren Feten wurde ein Herzfehler festgestellt, dabei handelt es sich in drei Fällen um einen AV- Kanal, der nachweislich eng mit der Trisomie 21 korreliert und in einem Fall um eine Fallot'sche Tetralogie, bei der kein Bezug zu den Trisomien bekannt ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass im ersten Trimenon nur drei von 19 Feten komplett sonographisch unauffällig waren, das entspricht etwa 16 %. Im zweiten Trimenon sind es 24 %, sechs von 25 Feten sind unauffällig. Insgesamt sind von den 44 Feten mit einem Down-Syndrom nur ca. 20 % komplett sonographisch unauffällig.

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die sonographische Darstellung des fetalen Nasenbeins und seine Bedeutung im Hinblick auf das Aneuploidiescreening untersucht. Das Hauptaugenmerk lag in der Überprüfung der Entdeckungsraten bei verschiedenen perzentilenabhängigen Cutpoints verglichen mit den festen Cutpoints „Darstellbarkeit“ im ersten Trimenon und „Länge 2,5 mm“ im zweiten Trimenon.

Sandikcioglu et al. veröffentlichten 1994 über Untersuchung, in der sie durch radiologische und histologische Analysen in den Schwangerschaftswochen 9 bis 24 die Entwicklung des menschlichen Nasenbeins und des Jochbeins beschrieben. Das Zentrum der initialen Ossifikation des Nasenbeins erscheint in der 8. Schwangerschaftswoche in der Membran, die die knorpelige Nasenkapsel überzieht. Beide Anteile des Nasenbeins ossifizieren von einem eigenen Zentrum aus, das jeweils von der kontralateralen Seite unabhängig ist. Somit gibt es auch unilaterale Aplasien des Nasenbeins. Radiologisch ist das fetale Nasenbein ab einer Scheitel-Steiß-Länge von 50 mm, entspricht 11+5 Schwangerschaftswochen (10+6 bis 12 + 4 SSW nach Rempen et al. 2001) und histologisch ab einer Scheitel-Steiß-Länge von 42 mm darstellbar, das entspricht 10+6 Schwangerschaftswochen (10+0 bis 11+5). Zu einem früheren Zeitpunkt ist die Darstellung aufgrund eines verminderten Calciumgehaltes des Knochens nicht möglich.

Untersuchungen über das Skelettsystem der Feten mit Down-Syndrom von Keeling et al. 1997 und Tuxen et al. 2003 zeigten, dass etwa 30 % der Feten mit einer Trisomie 21 neben anderen Fehlentwicklungen des Skelettsystems wie Brachycephalie, hypoplastische Mittelphalanx des Digitus V, Fehlbildungen des Gaumens und des Achsenskeletts eine uni- oder bilaterale Aplasie des Nasenbeins aufweisen. Von Stempfle et al. wurde 1999 wurde eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit der langen Röhrenknochen im III. Trimenon bei Feten mit einem Down-Syndrom beschrieben. Etwa ein Viertel dieser Feten hatten eine Nasenbeinaplasie und bei ca. 50 % war die Mittelphalanx des Digitus V nicht verknöchert. Das ossifizierte Nasenbein beschrieb er ab der 14. Schwangerschaftswoche.

Über die möglichen Ursachen der verzögerten Ossifikation und anderer phänotypischen Auffälligkeiten bei Kindern mit einer Trisomie 21 existieren unterschiedliche Ansätze. Einige Autoren beschreiben bezeichnen kleine Regionen auf dem Chromosom 21 als „Down syndrome chromosome region“, abgekürzt DRC, die für die phänotypischen Ausprägungen der Kinder mit Down- Syndrom verantwortlich sind. Es handelt sich dabei um die Regionen 21q22.2 und 21q22.3 auf dem langen Arm des 21. Chromosoms. Man geht davon aus, dass es bei der Trisomie 21 zu einem erhöhten Gendosisseffekt einiger Gene in der DRC kommt (De-

labar et al. 1993 und Gosset et al. 1999). Tardiverdian und Paul schreiben ebenfalls, dass offenbar die Region 21q22 für die meisten Symptome des Down- Syndroms verantwortlich ist (Tardiverdian und Paul 1999). Andere Autoren publizieren, dass einige Charakteristika durch einzelne Gene, andere durch mehr als ein Gen bedingt sind (Korenberg et al. 1993). Es ist wahrscheinlich, dass nicht ein Genort alleine für die phänotypischen Ausprägungen beim Down- Syndrom verantwortlich ist, sondern, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Epstein et al. 1990, Shapiro 1999).

Die 6227 Untersuchungen des fetalen Nasenbeins, die in die Auswertung eingingen, erstreckten sich über den Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2003 und wurden in den Schwangerschaftswochen 11 bis 25 durchgeführt. Das Gestationsalter der untersuchten Feten wurde aus zwei Gründen gewählt: das fetale Nasenbein ist ab einer Länge von 42 mm darstellbar, entsprechend 10+6 Schwangerschaftswochen. Der sonographische Fehlbildungsausschluss wird üblicherweise zwischen der 20. und der 23. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung ist eine Beurteilung des fetalen Nasenbeins sinnvoll.

Zwischen den Schwangerschaftswochen 11 bis 25 gibt es drei Häufigkeitsgipfel der Untersuchungen, in der 13., 15. und der 20. und 21. Schwangerschaftswoche. Sie erklären sich wie folgt: in der 13. Schwangerschaftswoche wird in unserer Praxis üblicherweise das Ersttrimesterscreening durchgeführt. In der 15. Schwangerschaftswoche findet der größte Teil der Amniozentesen statt. Der sonographische Ausschluss fetaler Fehlbildungen erfolgt in den meisten Fällen in einem Gestationsalter von 20 bis 21 Wochen.

Das Durchschnittsalter der behandelten Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 33,8 Jahren. Im Diagramm 4.1.1.1 wird deutlich, dass der größte Anteil der Patientinnen bei der Untersuchung 35 Jahre alt war. Innerhalb der Praxis unterlagen die untersuchten Schwangeren keiner Selektion. Es ist jedoch von einer heterogenen Selektion durch die zuweisenden Kollegen, deren Selektionskriterien nicht bekannt sind, auszugehen. Betrachtet man die Zahlen des statistischen Bundesamtes Deutschlands für das Jahr 2003, das das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt ihrer lebendgeborenen Kinder mit 29,9 Jahren angibt, so erkennt man, dass das Kollektiv der Praxis durchschnittlich mindestens vier Jahre älter ist, zumal wir das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung angeben und damit das Alter bei Geburt des Kindes noch einige Monate höher ist. Es lässt sich feststellen, dass wir es bei der untersuchten Population mit einem Kollektiv zu tun haben, das aufgrund des Alters ein erhöhtes



Risiko für Chromosomenstörungen und Fehlbildungen hat und somit als Risikokollektiv anzusehen ist.

Im ersten Trimenon fanden 1367 Untersuchungen des fetalen Nasenbeins, im zweiten Trimenon 4860 statt. Damit ist die Zahl der Untersuchungen im zweiten Trimenon mehr als dreimal so hoch wie im ersten Schwangerschaftsdrittel. Insgesamt wurden in der Studienpopulation 159 Chromosomenstörungen gefunden, davon handelte es sich in 44 Fällen um eine Trisomie 21. Im ersten Trimenon lag bei 19 Feten ein Down-Syndrom vor, im zweiten Trimenon waren es 25. Damit ist der Anteil der Trisomie 21- Fälle im ersten Trimenon mit 1,4 % bezogen auf das Kollektiv des ersten Trimenons relativ gesehen höher als im zweiten Trimenon mit 0,51 % (Kollektiv des zweiten Trimenons). Ursache dafür ist einerseits die natürliche Selektion andererseits wird durch frühere Diagnostik ein großer Teil der Down-Syndrom-Feten schon diagnostiziert und taucht im zweiten Trimenon somit nicht mehr auf.

Eine erhöhte Inzidenz des nicht darstellbaren oder hypoplastischen Nasenbeins, nach den Kriterien, die Cicero et al 2003 mit 2,5 mm für die Nasenbeinhypoplasie festgelegt hat, konnten wir neben der Trisomie 21 auch bei der Trisomie 18, der Trisomie 13 und dem Turner-Syndrom nachweisen. Die Feten mit einer Trisomie 18 hatten in 47 % kein oder ein hypoplastisches Nasenbein, bei der Trisomie 13 war dies in 50 % der Fall, beim Turner-Syndrom sogar in 67 %. Die Zahlen decken sich teilweise mit den Angaben in der Literatur. Sie stimmen mit Cicero et al. hinsichtlich des Vorkommens bei Trisomie 18 überein, bei der Trisomie 31 und dem Turner-Syndrom divergieren sie. Die Angaben von Zoppi et al. decken sich mit unseren Zahlen das Turner-Syndrom betreffend, für die Trisomie 18 wird ein häufigeres Vorkommen des hypoplastischen oder nicht darstellbaren Nasenbeins angegeben.

Die teilweise mangelnde Übereinstimmung in diesen Zahlen hat unterschiedliche Gründe. Zunächst berücksichtigen Cicero et al. und Zoppi et al. nur das erste Trimenon und arbeiten mit Fallzahlen, die etwa das dreifache unseres Kollektivs betragen. Für das zweite Trimenon werden die Inzidenzen anderer Chromosomenstörungen bei Nasenbeinaplasie und -hypoplasie nicht angegeben. Zudem hat die Studienpopulation von Cicero et al. einen hohen Anteil an Chromosomendefekten. Um die Zahlen vergleichen zu können, werden beide Studien aus dem ersten Trimenon und dem zweiten Trimenon zusammengefasst und es errechnet sich der Anteil der Aneuploidien mit 10,18 %. In unserer Studienpopulation hatten 2,55 % der untersuchten Feten einen chromosomalen Defekt. Bei Zoppi et al. wird der Anteil der Chromosomenstörungen mit 1,14 % beziffert, wobei nur das erste Trimenon berücksichtigt wird.

Bei dem Vergleich der Screening-Performance nach festem Cutpoint versus perzentilenabhängigem Cutpoint, gilt im ersten Trimenon „nicht darstellbar“ und im zweiten Trimenon 2,5 mm als Cutpoint, in Anlehnung an die Studien von Cicero et al. 2003.

Es wird deutlich, dass im ersten Trimenon der Cutpoint 5. Perzentile mit einer Detektionsrate von 78,9 % bei einer falsch-positiv Rate von 1,44 % der Bewertung nach reiner Darstellbarkeit mit einer Detektionsrate von 52,6 % bei einer falsch-positiv Rate von 0,83 % deutlich überlegen ist. Diese Zahlen heben die hohe Wertigkeit der Länge des fetalen Nasenbeins auch im ersten Trimenon hervor, da sich für die Hypoplasie entscheidende Konsequenzen hinsichtlich weiterer diagnostischer Schritte ergeben. Diese Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen, die Cicero et al. 2003 über das erste Trimenon publiziert haben, in denen die Länge des Nasenbein bei Feten mit einer Trisomie 21 nicht signifikant von den normalen Feten abweicht. Aufgrund dieser Ergebnisse betrachten die Autoren eine Längenmessung im ersten Trimenon nicht als sinnvoll.

Im zweiten Trimenon hat der Cutpoint 2,5. Perzentile mit 52,0 % die höchste Sensitivität bei geringster falsch-positiv Rate (1,84 %) und ist damit besser als die Bewertung nach dem Cutpoint von 2,5 mm, bei dem die Sensitivität nur 44,0 % mit falsch-positiv Rate von 2,86 % ist. Es muss hinzugefügt werden, dass es sich bei den Perzentilen um die in der Praxis erstellten Perzentilen handelt, deren dafür nötiges Zahlenmaterial von acht Untersuchern zusammengetragen wurde.

Cicero et al. erreicht im ersten Trimenon mit dem Cutpoint Darstellbarkeit eine Sensitivität von 68,8 % mit einer falsch-positiv Rate von 2,5 %. Im zweiten Trimenon, mit dem Cutpoint 2,5 mm liegt die Sensitivität bei 61,8 % mit einer falsch-positiv Rate von 1,2 %.

Als Ursachen für die verschiedenen Detektionsraten sind zu nennen, dass die Untersuchungskollektive in folgenden Punkten differieren: die von Cicero et al. untersuchte Population im ersten Trimenon ist mit 5851 Untersuchungen etwa viermal so groß wie das in dieser Arbeit verwendete Kollektiv, da der Schwerpunkt der Untersuchungen im zweiten Trimenon lag. Daher beträgt die vorliegende Fallzahl im zweiten Trimenon mehr als das vierfache der von Cicero et al. untersuchten Fallzahl. Hinzu kommt, dass die Inzidenz der Trisomie 21 bei Cicero et al. höher ist als in der von uns untersuchten Population. In der Cicero'schen Studienpopulation beträgt der Anteil der Feten mit Down-Syndrom im ersten Trimenon mit 229 Fällen 3,9 %, im zweiten Trimenon sind es 34 Fälle und damit 3,2 %. Im vorliegenden Studienkollektiv wurden im ersten Trimenon 19 Fälle und im zweiten Trimenon 25 Fälle mit einer Trisomie 21 diagnostiziert, das ist jeweils ein Anteil von 1,4 % und 0,5 %.

Im Vergleich der in Rahmen dieser Arbeit erstellten Perzentilen mit den Perzentilen die Sonek et al. und Orlandi et al. publiziert haben, fällt auf, dass die durchschnittlichen Längen der fetalen Nasenbeine im vorliegenden Kollektiv kürzer sind. Der Mittelwert der Abweichungen zwischen den erstellten Perzentilen und den Perzentilen von Sonek et al. beträgt im ersten Trimenon 0,42 mm und im zweiten Trimenon 1,27 mm. Verglichen mit Angaben von Cicero et al. sind die Nasenbeine im ersten Trimenon länger, der Mittelwert der Abweichung beträgt 0,55 mm, im zweiten Trimenon sieht es ähnlich aus wie bei den Perzentilen von Sonek et al., die fetalen Nasenbeine sind kürzer bei einem Mittelwert der Abweichungen von 1,8 mm.

Diese Daten zeigen, dass die Mittelwerte der Nasenbeinlängen der einzelnen Untersuchungszentren voneinander abweichen. Ein möglicher Grund dafür könnte eine unterschiedliche Messtechnik sein. Um auf diesem Gebiet weitere Erkenntnisse zu gewinnen, sind Studien notwendig, welche die Reproduzierbarkeit der Messungen zwischen verschiedenen Untersuchern, die Inter- Untersuchervariabilität, und Intra- Untersuchervariabilität überprüfen. Zu diesem Thema publizierten Senat et al. 2003 eine Untersuchung in den Schwangerschaftswochen 11 bis 14 von 657 Videosequenzen, anhand derer drei hoch-qualifizierte Untersucher entschieden, ob das Nasenbein vorhanden, nicht sicher darzustellen oder nicht darstellbar war. Übereinstimmende Ergebnisse wurden nur in 80,7 % der Fälle gefunden. Zudem wurde nur die Darstellbarkeit des Nasenbeins, nicht aber die Länge bestimmt. Kritisch anzumerken ist, dass Videosequenzen keine realistischen Untersuchungsbedingungen schaffen. In einer Studie von Cusick et al. 2004 wurden die 20 vergleichende Messungen von zwei Untersuchern durchgeführt. Die Inter- Untersuchervariabilität lag bei 0,19 mm, die Intra- Untersuchervariabilität mit 0,21 mm erstaunlicherweise etwas höher. Kritikpunkt an dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl der Vergleiche. Die divergierenden Mittelwerte der Zentren für die Länge des fetalen Nasenbeins legen auch dar, dass bei der Benutzung eines perzentilenabhängigen Cut-points bei der Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik zentrumsspezifische Perzentilen notwendig sind.

Bei den vergleichsweise angeführten Studien kann man davon ausgehen, dass Schwangere mit einer Vielfalt ethnischer Zugehörigkeiten in den verschiedenen Zentren untersucht wurden, somit auch Unterschiede in den Nasenbeinlängen, je nach ethnischer Zugehörigkeit, möglich sind. Cicero et al. veröffentlichte 2004 eine umfassende Studie, in der die Beziehung zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Länge des fetalen Nasenbein veranschaulicht wurde. Die Inzidenz des fehlenden Nasenbeins ist bei Patientinnen afrokaribischer Herkunft signifikant häufiger als bei Kaukasierinnen. Allerdings wird nur die ethnische Herkunft der Mutter berücksichtigt, nicht aber die des Vaters. Es stellt sich die Frage, ob und wie sich die Inzidenz

bei Feten aus „gemischten“ Beziehungen, beispielsweise aus afrokaribisch und kaukasisch ändert. In dem vorliegenden Untersuchungskollektiv wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht berücksichtigt.

Sonographisch haben, der aktuellen Literatur zufolge, 60 % bis 70 % der Feten mit einer Trisomie 21 in ersten Trimenon kein darstellbares Nasenbein. Aus den Publikationen über die histomorphologischen Veränderungen hinsichtlich des fetalen Nasenbeins geht jedoch hervor, dass nur 20 % bis 30 % der Feten mit Down-Syndrom eine uni- oder bilaterale Aplasie haben. Diese Diskrepanz zwischen pathomorphologischen und sonographischen Befunden wird von Minderer et al. in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 sehr anschaulich beschrieben. Die Autoren haben 17 Fälle mit einer Trisomie 21 ausgewertet, bei denen in zehn Fällen das Nasenbein zwar darstellbar, jedoch hypoplastisch war, in sechs Fällen war das Nasenbein nicht darstellbar und in einem Fall nicht auswertbar. Bei der histomorphologischen Untersuchung war nur in einem einzigen Kasus keine Ossifikationsstruktur zu sehen. In den anderen 16 Fällen konnte ein Ossifikationszentrum nachgewiesen werden. Retrospektiv wurde in fünf von den sechs zuvor als Nasenbeinaplasien beschriebenen Fällen ein Nasenbein nachträglich gesehen, deren verminderte Echogenität jedoch die Unterscheidung erschwerte. Desweiteren ist kritisch anzumerken, dass in Anbetracht der Schlussfolgerung zwischen „normal“ und „hypoplastisch“ anstatt zwischen „darstellbar“ und „nicht darstellbar“ zu differenzieren, die Definition der Hypoplasie nicht beschrieben wird.

Das fetale Nasenbein besteht, wie eingangs erwähnt, aus zwei Anteilen, einem rechten und einem linken Teil. Es ist davon auszugehen, dass nicht beide Anteile des Nasenbeins gleich lang sind. Das wirft die Frage auf, welcher Teil des Nasenbeins gemessen wird und wie man die beiden Teile in der 2D-Sonographie voneinander unterscheiden kann. Die Darstellung der beiden Anteile des Nasenbeins und damit die Diagnose der unilateralen Aplasie ist nur sicher mit Hilfe der dreidimensionalen Sonografiertechnik möglich. In einer Untersuchung aus dem zweiten und dritten Trimenon (17 bis 33 Schwangerschaftswochen) von Benoit und Chaoui 2005 hatten 30 % der in der 2D-Sonographie als „hypoplastisch“ eingestuften Fälle mit einer Trisomie 21 diskrepante Befunde zwischen dem rechten und dem linken Nasenbein, das heißt, nicht vorhanden oder hypoplastisch auf der einen Seite und eine normale Länge auf der anderen Seite. Diese Ergebnisse stimmen mit den histomorphologischen von Tuxen et al. überein. Die Autoren postulieren den Einsatz von 3D-Ultraschall mit maximal mode rendering bei unklaren Befunden der Nasenbeindarstellung. Lee et al. beschreiben 2002 den Einsatz von 3D-sonographie im multiplanar mode zur Darstellung des Nasenbeins, wobei die Ergebnisse sich nicht wesentlich von der 2D-Sonographie unterscheiden.

Betrachtet man die im Ergebnisteil dargestellten Detektionsraten für das Vorliegen einer Trisomie 21, im ersten Trimenon von 78,9 % bei Verwendung der 5. Perzentile als Grenzwert für die Nasenbeinhypoplasie und im zweiten Trimenon von 52,0 % bei der 2,5. Perzentile als Cutpoint, so lässt sich leicht die forensische Bedeutung der Nasenbeinmessung, insbesondere, wenn es um die Auswirkungen einer diagnostizierten Hypoplasie geht, erkennen. Es ist daher entscheidend, das Nasenbein korrekt darzustellen und zu messen. Die Messung des fetalen Nasenbeins erfolgte nach den unter 3.2.1 dargestellten Kriterien in Anlehnung an Sonek et al. 2002. Das Nasenbein besteht, wie schon erwähnt aus zwei Anteilen. Beide Anteile treffen sich in der Mitte und sind durch eine Synostose miteinander verbunden. Bei exakter Darstellung mittleren Sagittalebene erscheint das Nasenbein als eine dünne echogene Linie. Durch leichtes seitliches hin- und herkippen des Schallkopfes stellt sich die knöcherne Struktur dicker und echodichter dar. Der Insonationswinkel sollte optimaler Weise etwa  $45^\circ$  oder  $135^\circ$  betragen. Bei einem Winkel der kleiner als  $45^\circ$  oder größer als  $135^\circ$  kann das Nasenbein fälschlicherweise als nicht darstellbar eingeordnet werden. Bei einem Insonationswinkel von  $90^\circ$  ist die Abgrenzung der zu messenden Enden erschwert und es wird zu lang gemessen. Die Haut muss unbedingt vom knöchernen Nasenbein abgegrenzt werden. Sie ist im Normalfall weniger echogen. Ist die Haut echogener oder sind Nasenbein und Haut gleich echogen, so gilt das Nasenbein als nicht darstellbar. Seit Ende 2004 ist die Darstellbarkeit des fetalen Nasenbeins fakultativer Bestandteil des Erstrimesterscreenings. Dazu hat die Fetal Medicine Foundation Deutschland in Anlehnung an die Fetal Medicine Foundation London vier Kriterien für das erste Trimenon erstellt. Neben den oben genannten Kriterien kommt hinzu, dass 75 % des Bildes von Kopf, Hals und oberem Thorax ausgefüllt sein müssen. Dieses Kriterium wurde nicht bei allen Untersuchungen, deren Ergebnisse in die in die Studie eingegangen sind, erfüllt, da die Kriterien zu Studienbeginn 2003 noch nicht existierten. Bilder, welche die anderen genannten Richtlinien nicht erfüllten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Zur korrekten Beurteilung und Messung des fetalen Nasenbeins ist ein hohes Maß an Übung erforderlich. Aus einer Studie von Cicero et al. 2003 über die Lernkurve der sonographischen Untersuchung des fetalen Nasenbeins in der Schwangerschaftswochen 11 bis 14, an der 15 Untersucher mit 140 Untersuchungen beteiligt waren, resultiert, dass der sonographisch qualifizierte Untersucher nach durchschnittlich 80 Untersuchungen reproduzierbar gute Ergebnisse der Messung des Nasenbeins liefert. In Anbetracht dieser Studie, der genannten Kriterien und der forensischen Tragweite der Beurteilung des fetalen Nasenbeins, sollte diese sonographische Untersuchung erfahrenen Untersuchern, die sich regelmäßigen Qualitätskontrollen unterziehen, vorbehalten sein.

## 6. Zusammenfassung

Die Messung des fetalen Nasenbeins und seine Bedeutung im Hinblick auf das Aneuploidiescreening ist eine Methode mit hoher Spezifität und hoher Sensitivität. Das aplastische und das hypoplastische Nasenbein ist mit einem erhöhten Risiko für das Vorkommen einer Trisomie 21, einer Trisomie 18 und einer Trisomie 13 assoziiert. In dem von uns untersuchten Kollektiv wurde in 6227 Fällen das fetale Nasenbein gemessen. In diesem Kollektiv fanden sich 44 Feten mit einer Trisomie 21, 19 Feten davon im ersten Trimenon, 25 im zweiten Trimenon. Um die beste Screening-Performance bezüglich der Trisomie 21 herauszufinden, wurden die Detektionsraten nach festem Cutpoint, „nicht darstellbar“ im ersten Trimenon und „2,5 mm“ im zweiten Trimenon, den Cutpoints verschiedener Perzentilen (1., 2,5. ,5. Perzentile und untersucher-spezifische Perzentilen) gegenübergestellt. Die höchste Sensitivität fand sich im ersten Trimenon mit 78,9 % bei einer falsch-positiv Rate von 1,44 % bei dem Cutpoint 5. Perzentile und im zweiten Trimenon mit 52,0 % und falsch-positiv Rate von 1,84 % bei dem Cutpoint 2,5. Perzentile.

Stellt man die Sensitivität des hypoplastischen Nasenbeins im zweiten Trimenon von 52,0 % der Sensitivität des echogenen Fokus von 28,2 % gegenüber, so hebt es die Brisanz dieses Markers hervor und es wird deutlich, dass es sich nicht um einen „weichen Marker“, sondern um einen „harten Marker“ für eine Trisomie 21 handelt.

Relativierend zur Diskussion über die Marker für die Trisomie ist zu sagen, dass im ersten Trimenon über 90 % der Feten mit einer Trisomie und nicht darstellbarem Nasenbein andere sonographische Auffälligkeiten hatten. Im Gesamtkollektiv waren nur 20 % der Feten komplett sonographisch unauffällig.

In der vorliegenden Studie ist die perzentilenabhängige Bewertung des hypoplastischen Nasenbeins performanter als die Bewertung nach festen Grenzwerten. Im Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit erstellten Perzentilen mit den Perzentilen anderer zeigten sich Unterschiede in der Länge der fetalen Nasenbeine. Unterschiede der Perzentilen zwischen den Zentren können dazu führen, dass beispielsweise Untersucher A im Zentrum A mit seiner Messung den Cutpoint unterschreitet und damit ein auffälliges Testergebnis hat, aber mit dem Messwert im Zentrum B den Cutpoint noch nicht unterschreitet. Es kommt zu einer Veränderung der Detektionsrate und zwangsläufig auch zur Änderung der „falsch-positiv“ und „falsch-negativ“ Rate. Das könnte bedeuten, dass die Screening-Performance nach perzentilenabhängigen Cutpoints eine höhere diskriminatorische Potenz hat, wenn die Untersuchung in einem Zentrum stattfindet, in dem zentrumseigene Perzentilen verwendet werden. Bei diesen Überlegungen darf die Inter-Untersuchervariabilität und die Intra-

Untersuchervariabilität nicht außer Acht gelassen werden. Hier sind weitere Studien erforderlich, um die Variabilität valide zu erfassen.

Postuliert man zentrumsspezifische perzentilenabhängige Cutpoints, stellt sich die Frage je nach den Ergebnissen der Studien über die Untersuchervariabilität, ob es sinnvoll sein kann, mit entsprechend großen Kollektiven untersucherspezifische Perzentilen als Cutpoints zu verwenden. Zur Verifizierung oder Widerlegung dieser Überlegungen ist die Überprüfung an großen Kollektiven erforderlich.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Altmann DG, Chitty LS: Design and analysis of studies to derive charts of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 378- 384
2. Altmann DG, Chitty LS: New charts for ultrasound dating of pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 174- 191
3. Benoit B, Chaoui R: Three- dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second- trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 19- 24
4. Bernardini L, Martini E, Geraedts JPM: Comparison of gonosomal aneuploidie in Spermatozoa of normal fertile men an those with severe mal factor detected by in- situ hybridization. *Mol Hum Reprod* 1997;3: 431- 438
5. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH: One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11- 14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219- 225
6. Bonduelle m, Von Assche E, Joris H: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17: 2600- 2614
7. Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Benacerraf B: Fetal nasal bone lengh: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1387- 1394
8. Bunduki V, Ruano J, Yoshizaki C, Kahhale S, Zugaib M: fetal nasal bone lengh: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:156- 160



9. Calogero AE, De Palma A, Grazioso C, Barone N, Romeo R, Rapazzo D, D'Agata R: Aneuploidie rate in spermatozoa of selected men with abnormal semen parameters. *Hum Reprod* 2001; 16: 1172- 1179
10. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek JD, 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
11. Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH: Absent nasal bone at 11- 14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 31- 35
12. Cicero S, Sonek JD, MC Kenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH; Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15- 22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15- 18
13. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH; Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135- 137
14. Cicero S, Rembouskos G, Vandercruys H, Hogg M, Nicolaides KH: Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11- 14- week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 218- 223
15. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH: Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, free  $\beta$ -hCG and PAPP- A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306- 310
16. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH: Sonographic Markers of Fetal Aneuploidie- A Review. *Placenta* 2003 ; 24 : 88- 98

17. 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
  
18. Down LJ : Observations on ethnic classification of idiots.  
Clinical Lectures and Reports, London Hospital 1866; 3: 259- 262
  
19. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, Noel B, Sinet PM: Molecular mapping of Twenty- Four features of the Down Syndrome on Chromosome 21.  
Eur J Hum Genet 1993; 1: 114- 124
  
20. Epstein CJ: The Consequences of Chromosome Imbalance  
Am J Med Genet 1990; 7: 31- 37
  
21. Gamez F, Ferreiro P, Salmean JM: Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low- risk population at 19- 22 gestational weeks.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 152- 153
  
22. Gosset P, Ait- Ghezala G, Sinet PM, Créau : Isolation and analysis of chromosome 21 genes potentially involved in Down Syndrome  
J Neural Transm 1999; [Suppl] 57: 197- 209
  
20. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc S, Pons JC, Frydman R: Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 304- 307
  
23. Hammer, R.: Zeit für einen Indikationswechsel in der pränatalen Diagnostik  
Inaug. Dissertation 2004; Med. Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
  
24. Hook EB, Lindijo A. Down- Syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study.  
Am J Hum Genet 1978; 30:19- 27

25. Johnson MD: Genetic risks of intracytoplasmatic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counselling and screening.  
Fertil Steril 1998; 70: 397- 411
26. Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL: Examination of the fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 131- 13
27. 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
28. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y: Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11- 14 weeks and postmortem X- ray in trisomy 21: a prospective and observational study.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 27- 36
29. Lee W, DeVore GM, Comstock CH, Kalache KD, McNie B, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Treadwell mc, Johnson A, Huang R, Romero R: Nasal Bone Evaluation in Fetuses With Down Syndrome During the Second and Third Trimesters of Pregnancy.  
J Ultrasound Med 2003; 22: 55- 60
30. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, Dugoff L, Craigo SD, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, D'Alton ME: First- Trimester Nasal Bone Evaluation for Aneuploidie in the General Population.  
Obstet Gynecol 2004; 104(6): 1222- 1228
31. Merz E: Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: S. 270- 292.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2002

32. Minderer S, Gloning KP, Henrich W, Stöger H: The nasal bone in fetuses with Trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 16- 21
33. Nicolaides KH: Screening for chromosomal defects.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 313- 321
34. Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first- trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities.  
Am J Gynecol Obstet 2004; 191: 45- 67
35. 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; 20: 1053- 1063
36. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, Mc Donald R, macones GA: The Association Between Fetal Nasal Bone Hypoplasia and Aneuploidy.  
Obstet Gynecol 2004; 104: 1229- 1233
37. Otano L, Aiello H, Igarzábal L, Matayoshi T, Gadow EC: Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome.  
Prenat Diagn 2002; 22: 930- 932
38. 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
39. 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.  
B J Obstet Gynecol 2004; 111: 109- 112G

40. Queißer- Luft: Epidemiologie von Fehlbildungen.  
Gynäkologie 2005; 38: 8- 15
41. Rempfen A, Chaoui R, Kozlowski P, Häusler M, Terinde R, Wisser J: Standards zur  
Ultraschalluntersuchung in der Früh- Schwangerschaft.  
Ultraschall in Med. 2001; 22: M1- M5
42. Royston P, Wright EM: How to construct ,normal ranges' for fetal variables.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 30- 38
43. Sancken U: Mütterliches Alter und Prävalenz numerischer Chromosomen- Anomalien.  
Frauenarzt 2003; 652- 656
44. Sandikcioglu M, Mølsted K, Kjaer I: The prenatal developement of the human nasal  
And vomeral bones.  
J Craniofac Genet Dev Biol 1994; 14: 124- 134
45. Shapiro BL: The Down Syndrome critical region  
L Neural Transm 1999; [Suppl] 57: 41- 60
46. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y: Intra- and interoperator variability in  
fetal nasal bone assessment at 11- 14 weeks of gestation.  
Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22: 138- 141
47. Schumacher M, Schulgen G: Methodik klinischer Studien.  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2002
48. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry H, Nicolaides KH: Maternal age-  
And gestation- specific risk for trisomy 21.  
Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 167- 170
49. Sonek JD, Mc Kenna 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

50. Sonek JD, Nicolaides KH: Prenatal ultrasonographic diagnosis of bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome.  
Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 139- 141
51. Sperber GH: Pathogenesis and Morphogenesis of Craniofacial Developmental Anomalies.  
Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 708- 713
52. Stat. Bundesamt Dez. 2004
53. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C: Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post- mortem study  
Pediatri Radiol 1999, 29: 682- 688
54. Tardiverian G, Paul M. Genetische Diagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie  
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1999: S. 45- 94
55. 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
56. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroye P, Libaers I: Follow- up of children after ICSI.  
Hum Reprod Update 2002; 8: 111- 116
57. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M:  
Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11- 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses.  
Prenat Diagn 2003; 23. 784- 787
58. Wong SF, Choi H, Ho LC: Nasal Bone Hypoplasia: Is It a Common finding amongst Chromosomally Normal Fetuses of Southern Chinese Women?  
Gynecol Obstet Invest 2003; 56: 99- 101

59. Wunder D: Fehlbildungen nach assistierter Reproduktionsmedizin.  
Gynäkologe 2005; 38: 33- 38
60. 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

## 7. Abstract

In Anlehnung an Langdon H. Down, der 1866 die kleine Nase als ein phänotypisches Merkmal der Menschen mit einer Trisomie 21 beschrieben hat, und auf Grundlage der bisher veröffentlichten Daten über die sonographische Darstellung des fetalen Nasenbeins kann als gesichert gelten, dass sowohl die Aplasie als auch die Hypoplasie des fetalen Nasenbeins eine Risikoerhöhung für das Vorliegen einer Trisomie 21 bedeuten. Anhand der Darstellung von 7742 fetalen Profilen mit Messung des Nasenbeins in den Schwangerschaftswochen 11 bis 25 wurde überprüft, ob es bei der Beurteilung des fetalen Nasenbeins als Marker für die Trisomie 21 einen Unterschied in der Güte des Screeningverfahrens bei der Bewertung nach Perzentilen oder einem festen Grenzwert, einem Cutpoint, ab dem der Test als „auffällig“ gewertet wird, gibt.

Von den 7742 Untersuchungen des fetalen Nasenbeins, die in dem Zeitraum von Januar 2003 bis Januar 2004 durchgeführt wurden, gingen 6227 Fälle in die Auswertung ein.

Das Durchschnittsalter der Schwangeren betrug 33,8 Jahre. Die 6227 Fälle enthielten insgesamt 44 Fälle mit einer Trisomie 21, 19 im ersten Trimenon und 25 im zweiten Trimenon.

Bei der Beurteilung des Screeningverfahrens wurde die Sensitivität, die Spezifität und die falsch-positiv Rate bei der 1., der 2,5., der 5. und der untersucherspezifischen 5. Perzentile als Cutpoint im ersten und zweiten Trimenon bewertet und mit der Fehlbarkeit im ersten Trimenon und dem Cutpoint 2,5 mm im zweiten Trimenon verglichen.

Im ersten Trimenon wurde die größte Sensitivität von 78,9 % bei einer falsch-positiv Rate von 1,44 % bei dem Cutpoint 5. Perzentile erreicht, gegenüber der Sensitivität von 52,6 %, falsch-positiv Rate 0,83 bei Nicht-Darstellbarkeit. Im zweiten Trimenon lag die höchste Treffsicherheit im Trisomie 21-Screening bei dem Cutpoint 2,5. Perzentile. Die Sensitivität betrug 52,0 % bei einer falsch-positiv Rate von 1,84 %, gegenüber 44,0 % mit einer falsch-positiv Rate von 2,86 % beim Cutpoint von 2,5 mm. Damit ist die perzentilenabhängige Beurteilung des Nasenbeins der Bewertung nach der Fehlbarkeit im ersten Trimenon und dem festen Cutpoint 2,5 mm im zweiten Trimenon überlegen.



## **Lebenslauf**

<b>Name</b>	Susanne Fröhlich
<b>Adresse</b>	Yorckstrasse 12 40476 Düsseldorf
<b>Geburtsdatum/- ort</b>	15.08.1969 in Warstein
<b>Familienstand</b>	nicht verheiratet
<b>Staatsangehörigkeit</b>	deutsch
<b>Schulbildung</b>	
1976 – 1980	Grundschule St. Margaretha, Warstein
1980 – 1989	Städt. Gymnasium Rüthen, Abschluss: Abitur
<b>Studium</b>	
1989 – 1995	Studium der Medizin an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
1995 – 1996	Praktisches Jahr
	- Chirurgie:                   Klinikum Aschaffenburg
	- Innere Medizin:           Boston University Hospital, Boston, USA
	- Frauenheilkunde und Geburtshilfe:           Univ.- Frauenklinik Würzburg
Mai 1996	Drittes Staatsexamen
<b>Berufliche Laufbahn</b>	
1996 – 1998	Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin in der Belegarztpraxis Dr. H. Hölting, Warstein
1998 – 2001	Assistenzärztin in der Frauenklinik des St. Vincenz- Krankenhauses Paderborn

Seit Dez. 2001

Assistenzärztin in der Gemeinschaftspraxis für  
pränatale Diagnostik Dres. Kozlowski, Stressig,  
Körtge-Jung u. Hammer, Düsseldorf

März 2003

Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe

Düsseldorf, im Juni 2005

Susanne Fröhlich

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Priv. Doz. Dr. Peter Kozlowski für die Überlassung des Themas, seine unentwegte Unterstützung und seine langmütige Diskussionsbereitschaft.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Bender für die Übernahme des Korreferats.

meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Praxis für Unterstützung bei der Beschaffung der Daten, die für diese Arbeit notwendig waren.

meiner Familie.