

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Sonographische Messung der Sphenofrontalen Distanz
sowie der Maxillalänge bei euploiden und aneuploiden Feten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Goldschmid, Dominik

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. I. Staboulidou

Tag der Disputation: 02.08.2019

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Embryologie und Entwicklung.....	2
1.1.1 Embryologie und Entwicklung des Os sphenoidale	2
1.1.2 Embryologie und Entwicklung des Os frontale.....	5
1.1.3 Embryologie und Entwicklung der Maxilla.....	5
1.2 Pränatale sonographische Fehlbildungsdiagnostik.....	6
1.2.1 Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im ersten Trimenon.....	7
1.2.2 Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im zweiten Trimenon.....	8
1.2.3 Risikokalkulation für Chromosomenstörungen mittels zellfreier fetaler DNA .	8
1.3 Chromosomenanomalien.....	9
1.3.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)	9
1.3.1.1 Epidemiologie und Klinik.....	9
1.3.1.2 Zytogenetik	10
1.3.1.3 Sonographische Befunde.....	11
1.3.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	13
1.3.2.1 Epidemiologie und Klinik.....	13
1.3.2.2 Zytogenetik	14
1.3.2.3 Sonographische Befunde.....	15
1.3.3 Trisomie 13 (Patau-Syndrom).....	16
1.3.3.1 Epidemiologie und Klinik.....	16
1.3.3.2 Zytogenetik	17
1.3.3.3 Sonographische Befunde.....	17
1.3.4 Monosomie X (Turner-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom)	19
1.3.4.1 Epidemiologie und Klinik.....	19
1.3.4.2 Zytogenetik	19
1.3.4.3 Sonographische Befunde.....	20
1.3.5 Triploidie	21
1.3.5.1 Epidemiologie und Klinik.....	21
1.3.5.2 Zytogenetik	22
1.3.5.3 Sonographische Befunde.....	22
1.4 Fetale Gesichtsmarker im Rahmen der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik	24

1.5	Zielsetzung und Fragestellung	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Durchführung der Ultraschalluntersuchung.....	26
2.2	Studie zur Untersuchung der SFD	26
2.2.1	Datenakquisition	26
2.2.2	Messung der SFD	27
2.2.3	Statistische Analyse.....	30
2.3	Studie zur Untersuchung der ML	32
2.3.1	Datenakquisition	32
2.3.2	Messung der ML	33
2.3.3	Statistische Analyse.....	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Zusammensetzung der Studienpopulationen zur Untersuchung der SFD und ML	37
3.1.1	Maternales Alter.....	39
3.1.2	Gestationsalter	43
3.1.3	Tabellarische Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in den Studienpopulationen zur Untersuchung der SFD und ML.....	47
3.2	Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der SFD	50
3.2.1	Reproduzierbarkeit der Messungen	50
3.2.2	Länge der SFD	51
3.2.3	Korrelation der SFD mit dem Gestationsalter	53
3.2.4	Binär logistische Regressionsanalyse.....	57
3.2.5	Gliederung in Perzentilen.....	58
3.3	Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der ML	63
3.3.1	Reproduzierbarkeit der Messungen	63
3.3.2	Länge der Maxilla.....	64
3.3.3	Korrelation der ML mit dem Gestationsalter.....	66
3.3.4	Binär logistische Regressionsanalyse.....	70
3.3.5	Gliederung in Perzentilen.....	71
4	Diskussion	76
4.1	Studienpopulation	77
4.2	Maternales Alter.....	78
4.3	Gestationsalter	79
4.4	Reproduzierbarkeit der Messungen	80
4.5	Diskussion der Ergebnisse	81

4.5.1	Diskussion der Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der SFD	81
4.5.2	Diskussion der Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der ML	86
4.6	Relevanz der SFD und ML als Marker für Chromosomenstörungen im Vergleich zu anderen sonographischen Markern	89
4.6.1	Trisomie 21	90
4.6.2	Trisomie 18	96
4.6.3	Trisomie 13	101
4.6.4	Turner-Syndrom	106
4.6.5	Triploidie	111
4.7	Klinische Relevanz der SFD und ML	117
5	Zusammenfassung	118
	Abbildungsverzeichnis	121
	Tabellenverzeichnis	125
	Literaturverzeichnis	126
	Erklärung zum Eigenanteil	136
	Veröffentlichungen	137
	Danksagung	138

Verzeichnis der Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
AFP	α -Fetoprotein
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
D/G-Translokation	Translokation von Chromosomen der Gruppen D und G
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DNA	Desoxyribonucleic Acid
DSCR	Down Syndrome Critical Region
f	Effektstärke nach Cohen
IQR	Interquartilsrange
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
ML	Maxillalänge
MM-Linie	Maxilla-Mandibula-Linie
MNM-Angle	Maxilla-Nasion-Mandible-Angle
NBL	Nasal Bone Length
NTQR	Nuchal Translucency Quality Review
p	Signifikanzniveau
PAPP-A	Pregnancy associated Plasma Protein A
PFSR	Prefrontal Space Ratio
PHM	Partial Hydatidiform Moles
PT	Prenasal Thickness

PT:NBL	Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio
R^2	Maß für die Modellgüte
SFD	Sphenofrontale Distanz
sog.	sogenannt
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
uE_3	Unkonjugiertes Estriol
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZResid	standardisierte Residuen
β -hCG	β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
ρ	Spearman-Korrelationskoeffizient

1 Einleitung

Obwohl Ultraschallwellen bereits seit vielen Jahrtausenden von verschiedenen Tierarten zur Orientierung eingesetzt werden, dauerte es bis ins 20. Jahrhundert, bis der Mensch lernte, sich dieses Phänomen technisch zunutze zu machen. [1] Die entwicklungshistorischen Wurzeln der Sonographie reichen bis ins 18. Jahrhundert zurück, als der Forscher Spallanzani und der Genfer Arzt Ludwig Jurine erste Untersuchungen zur Funktionsweise des Orientierungssinns von Fledermäusen anstellten. Nach der Entdeckung des Dopplereffekts im Jahr 1842 durch Christian Doppler und des piezoelektrischen Effekts durch die Brüder Jacques und Pierre Curie im Jahr 1880 wurden Ultraschallwellen mit der Entwicklung des Echolots durch den Physiker Behm im Jahr 1921 erstmals auch technisch nutzbar. [2] Im medizinischen Bereich wurde die Ultraschalltechnologie im Jahr 1942 erstmals durch den Neurologen Dussik angewandt. [3] Erst im Jahr 1958 hielt die Ultraschalltechnik Einzug in die Schwangerschaftsdiagnostik und ist seitdem stets weiterentwickelt worden, so dass heute im Zuge verbesserter Schallkopftechnologien und moderner Computersoftware sogar dreidimensionale Darstellungen möglich sind. [2, 4]

Heutzutage ist die Sonographie hinsichtlich der adäquaten Betreuung einer Schwangeren und ihres Fetus nicht mehr aus der Pränatalmedizin wegzudenken. Die fetale Sonographie soll neben weiteren diagnostischen Maßnahmen als Screeninguntersuchung routinemäßig zu definierten Schwangerschaftszeitpunkten zur Anwendung kommen:

1. Screening: 8 + 0 bis 11 + 6 SSW
2. Screening: 18 + 0 bis 21 + 6 SSW
3. Screening: 28 + 0 bis 31 + 6 SSW

Nach umfangreicher Aufklärung der Schwangeren umfassen die diagnostischen Ziele der fetalen Sonographie neben der exakten Bestimmung des Gestationsalters und der frühzeitigen Erkennung von Mehrlingsschwangerschaften auch die Kontrolle der somatischen Entwicklung des Fetus sowie die Suche nach auffälligen fetalen Merkmalen.

Sollten sich auffällige Befunde ergeben, können weitere Ultraschalluntersuchungen auch außerhalb der oben genannten Zeiträume in den Screeningalgorithmus implementiert werden. [5]

Zur Basis gehört die sog. fetale Biometrie. Diese umfasst die Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL), des Kopf- und Abdomenumfangs sowie der Femurlänge. [2] Der fetale Kopf wird in verschiedenen Ebenen vermessen. Gerade die SSL ist nicht nur hinsichtlich einer genauen Bestimmung des Schwangerschaftsalters relevant, sondern kann auch einen ersten Anhaltspunkt für eine frühe Wachstumsretardierung darstellen, wie sie beispielsweise bei bestimmten Chromosomenstörungen vorkommen kann. [2]

1.1 Embryologie und Entwicklung

Im Hinblick auf die pränatale Fehlbildungssonographie ist die Kenntnis der embryologischen Entwicklung des Menschen, insbesondere des fetalen Kopfes, von zentraler Bedeutung.

Im Allgemeinen lässt sich der menschliche Schädel in Viszerokranium und Neurokranium unterteilen, letzteres darüber hinaus in die Schädelbasis und die Schädelkalotte. Die Schädelkalotte geht aus Zellen der Neuralleiste und des Mesoderms hervor. [6, 7] Die Neuralleiste entspricht einer dorsal des Neuralrohrs gelegenen, temporären embryonalen Struktur. Die Schädelbasis entstammt teilweise einer knorpeligen Vorstufe, dem sog. Chondrokranium. [8]

Die Schädelkalotte und der überwiegende Anteil des Viszerokraniums entstehen durch desmale Ossifikation mesenchymalen Gewebes, dem sog. Desmokranium, während die Schädelbasis in weiten Teilen durch chondrale Ossifikation aus dem Chondrokranium hervorgeht. [6, 9]

Für diese Arbeit sind insbesondere die fetalen Anlagen der Ossa frontalis et sphenoidalis sowie der Maxilla relevant. Daher soll ihre embryologische Entwicklung an dieser Stelle ausführlich dargestellt werden.

1.1.1 Embryologie und Entwicklung des Os sphenoidale

Das Os sphenoidale bildet den zentralen Anteil der Schädelbasis. Durch Vergleiche mit der embryologischen Entwicklung anderer Wirbeltiere leitet sich die Theorie ab,

dass die Schädelbasis aus den paarig angelegten parachordalen und trabekulären Knorpeln, den paarigen Augen- und Ohrenbläschen sowie dem unpaaren Nasenbläschen entsteht. Das Os sphenoidale selbst leitet sich von den parachordalen und trabekulären Knorpeln sowie den Augenbläschen ab. Das Os sphenoidale besitzt eine komplexe Struktur, die sich von verschiedenen Vorstufen ableitet: Bei Säugetieren entstehen in der Medianlinie das Basi-post-Sphenoid aus den trabekulären Knorpeln sowie das Basi-pre-Sphenoid aus den parachordalen Knorpeln.

Die Grenze zwischen diesen beiden Bestandteilen des entstehenden Os sphenoidale verläuft auf der Rückseite der Sella turcica und stellt gleichzeitig den am weitesten ventral liegenden Teil der Chorda dorsalis dar. Die Chorda dorsalis entspricht einer embryonalen Struktur mesodermalen Ursprungs, die sich von der Hypophyse bis hinunter in die fetale Cauda erstreckt. Mit Bezug zum vordersten Anteil des axialen Mesoderms entsteht das prechordale Sphenoid, während um die Chorda dorsalis herum das parachordale Sphenoid wächst. Lateral entwickeln sich die beiden Flügel des Os sphenoidale. Aus dem orbitalen Flügel, dem sog. Orbitosphenoid, entsteht der Ala minor des reifen Os sphenoidale. Der temporale Flügel lässt sich in zwei Komponenten unterteilen; in das sog. Alisphenoid, aus dem die spätere Hauptmasse der Ala major hervorgeht sowie einen Flügelfortsatz, der die Wurzel der Ala major bildet (siehe Abb. 1 und Abb. 2). Untersuchungen an Säugetieren ergaben, dass das Basi-post-Sphenoid und das Orbitosphenoid vermutlich aus Zellen des cephalen Mesoderms entstehen, während sich das Basi-Pre-Sphenoid und das Alisphenoid aus Zellen der cephalen Neuralleiste entwickeln. Die Verknöcherung des Os sphenoidale beginnt mit der chondralen Ossifikation des Basi-post-Sphenoid in der 14. SSW, gefolgt vom Alisphenoid in der 15. SSW und dem Orbitosphenoid in der 16. SSW. Erst dann erfolgt die Ossifikation des Basi-pre-Sphenoid in der 17. SSW. [6]

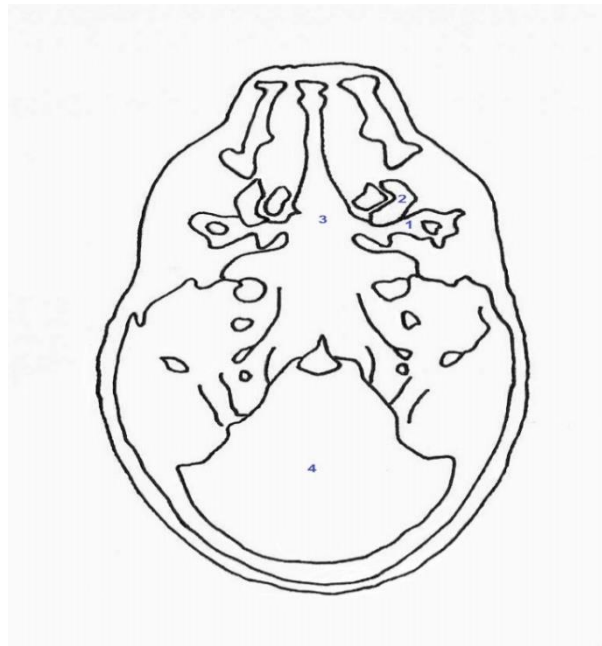


Abb. 1: Darstellung der knorpeligen Anlage der fetalen Schädelbasis in der siebten SSW. Quelle: modifiziert nach Catala M. *Embryology of the sphenoid bone. J Neuroradiol. 2003;30:196–200.* 1: Alisphenoid. 2: Orbitosphenoid. 3: Sella turcica. 4: Foramen magnum.

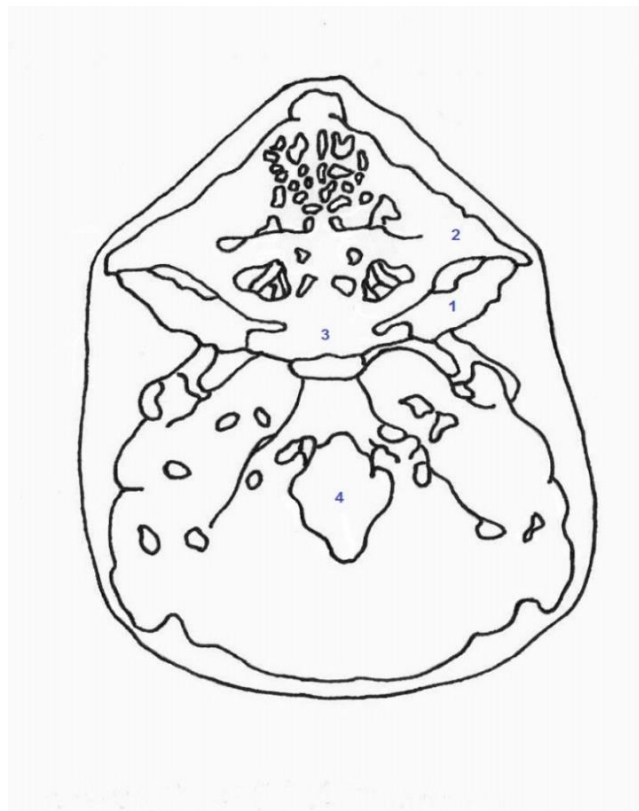


Abb. 2: Darstellung der knorpeligen Anlage der fetalen Schädelbasis in der elften SSW. Quelle: modifiziert nach Catala M. *Embryology of the sphenoid bone. J Neuroradiol. 2003;30:196–200.* 1: Alisphenoid. 2: Orbitosphenoid. 3: Sella turcica. 4: Foramen magnum.

1.1.2 Embryologie und Entwicklung des Os frontale

Das paarige Os frontale formt den anterioren Anteil der Schädelkalotte. Für die kraniofaziale Morphogenese spielen multipotente embryonale Vorläuferzellen der kranialen Neuralleiste eine wichtige Rolle. Zellen der kranialen Neuralleiste migrieren in ventrolaterale Richtung und besiedeln den frontonasalen Fortsatz sowie die Kiemenbögen und sind somit auch Teil des Formierungsprozesses mesenchymaler Strukturen des fetalen Kopfs und Halses. [10] Diese Zellen verdichten sich am lateralen Aspekt des Kopfes, differenzieren sich nachfolgend in Osteoblasten und bilden auf diese Weise eine Knochenanlage, das sog. frontonasale Primordium. Anschließend setzt ein Wachstums- bzw. Ausdehnungsprozess in apikaler Richtung ein, der bis ins Erwachsenenalter anhält. Die Osteoblasten innerhalb des Primordiums synthetisieren zeitgleich Knochenmatrix mittels desmalen Ossifikation. [11]

1.1.3 Embryologie und Entwicklung der Maxilla

Voraussetzung für das Verständnis der maxillären Entwicklung ist die Kenntnis der embryologischen Ausbildung fazialer Strukturen. Im frühembryonalen Kopf ist der rostrale Neuroporus, d.h. das rostrale Ende des Neuralrohrs, zunächst noch geöffnet, wird aber ca. am 25. Schwangerschaftstag durch sich bilateral aufeinander zu bewegende Ektodermfortsätze verschlossen. Im Anschluss bilden sich neben der Riech-, Ohr- und Linsenplakode auch der mandibuläre und maxilläre Fortsatz aus. [12] Die beiden Ektodermisichten mit den enthaltenen Strukturen bzw. fazialen Fortsätzen werden in der vierten SSW von mesenchymalem, von Zellen der Neuralleiste abstammendem Gewebe in kraniokaudaler Richtung infiltriert und verbunden. [12, 13] Aus dem ebenfalls von den Zellen der Neuralleiste hervorgehenden medialen Nasenfortsatz entsteht unter anderem die sog. Premaxilla, jener mediale maxilläre Anteil, der später die Schneidezähne trägt und unter anderem die Spina nasalis anterior (vorderer Nasendornfortsatz) umfasst. [13, 14]

In der siebten SSW entwickelt sich das erste desmale Ossifikationszentrum in der Region der späteren Premaxilla, welches im weiteren Verlauf durch ein akzessorisches Ossifikationszentrum ergänzt werden kann. Die Ausbreitung der Premaxilla vollzieht sich nach kranial durch einen Fortsatz, der mit dem Processus

frontalis maxillae fusioniert sowie nach posterior, wo sie sich mit der Maxilla im Bereich des Processus alveolaris maxillae vereinigt. [14] Der Ossifikationsprozess der Maxilla selbst beginnt bereits am Ende der sechsten SSW in der Infraorbitalregion, lateral des späteren Eckzahnbereichs. [12, 14] Von dort breitet sich die Maxilla nach anterior und posterior aus. [12] Während der siebten SSW entstehen und fusionieren zusätzliche Knocheninseln im äußeren Bereich der Zahnanlagen und bilden auf diese Weise den Processus alveolaris maxillae. Bis zur neunten SSW entwickeln sich durch den sich ausbreitenden Ossifikationsprozess der Processus palatinus maxillae sowie der mediale Anteil der maxillären Hauptmasse. Im Anschluss fusionieren beide Komponenten. Bis zur zehnten SSW ist der Processus zygomaticus ausgeformt, besitzt zu diesem Zeitpunkt allerdings noch keinen Kontakt zum lateralen Teil des Processus alveolaris maxillae. Im dritten Schwangerschaftsmonat breitet sich die Maxilla in alle Richtungen aus. Im vierten Schwangerschaftsmonat erreicht sie, von der kaudalen Kante des Processus alveolaris maxillae in kranialer Richtung gemessen, bereits eine Höhe von 5 mm und in transversale Richtung zu beiden Seiten der Medianebene eine Breite von 7 mm. [14]

1.2 Pränatale sonographische Fehlbildungsdiagnostik

Jede schwangere Frau ist dem Risiko ausgesetzt, ein Kind mit chromosomalem Defekt zu gebären. Daher ist es sinnvoll, das individuelle Risiko für diese Möglichkeit zu ermitteln. Hierzu wird das vom mütterlichen Alter und von der Schwangerschaftsdauer abhängende sog. Hintergrunds- bzw. a-priori-Risiko mit einem Wahrscheinlichkeitsfaktor multipliziert. Dieser hängt vom Ergebnis der Screeninguntersuchung ab. Das Ergebnis entspricht einem neuen Risiko und fungiert bei einer eventuell anschließenden Screeninguntersuchung als neues Hintergrundrisiko. Erfolgt eine Serie aus Screeninguntersuchungen kann dieser Vorgang auch seriell wiederholt werden. [15] Mithilfe der fetalen Sonographie konnte die Zahl der invasiven pränatalen diagnostischen Interventionen gesenkt werden. [16]

Die Gewinnung fetaler Zellen zur anschließenden Karyotypisierung hinsichtlich etwaiger Chromosomenanomalien lässt sich mit invasiven Untersuchungstechniken,

wie z.B. der Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie durchführen. Bei diesen Maßnahmen ist das Abortrisiko allerdings um 0,1% bzw. 0,2% erhöht. [17] Der Identifizierung jener Gruppe von high-risk-Schwangerschaften, die trotz des erhöhten Abortrisikos von einer invasiven Diagnostik zur Karyotypisierung des Fetus profitieren, kommt daher eine zentrale Bedeutung zu. [15, 18] Bereits seit den Sechzigerjahren des 20. Jahrhunderts ist das mütterliche Alter als Risikofaktor für fetale Chromosomenanomalien bekannt. [19] Mit der sukzessiven Erforschung diverser laborchemischer Marker und der Weiterentwicklung der pränatalen sonographischen Fehlbildungsdiagnostik im ersten und zweiten Trimester wurde der Entwicklung eines leistungsfähigen Screeningprocedures in den folgenden Jahrzehnten Rechnung getragen. [15, 20] Die sonographische Detektion struktureller Anomalien sowie nicht-pathologischer Softmarker trägt maßgeblich zur pränatalen Diagnose von Chromosomenanomalien bei. [21]

1.2.1 Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im ersten Trimenon

Die durchschnittliche sonographische Detektionsrate für Malformationen im ersten Trimenon liegt bei nur 50%, da sich manche Organsysteme erst im weiteren Schwangerschaftsverlauf voll ausbilden und teilweise noch nicht so gut darstellbar sind. Daher können zum Zeitpunkt des Ersttrimesterscreenings noch nicht alle Fehlbildungen diagnostiziert werden. [22] Im ersten Trimenon ist allerdings häufig eine erhöhte Nackentransparenz erster sonomorphologischer Anhaltspunkt für eine Chromosomenstörung, wie Trisomie 21, 18, und 13, Turner-Syndrom oder Triploidie. [19] Im weiteren Schwangerschaftsverlauf bildet jede Chromosomenstörung dann ein eigenes Muster aus sonographischen Merkmalen und Fehlbildungen aus. In Verbindung mit der laborchemischen Analyse der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -hCG) und des Pregnancy associated Plasma Proteins A (PAPP-A) im mütterlichen Serum können 90% der oben genannten Chromosomenanomalien im ersten Trimenon diagnostiziert werden. [15]

Die Nackentransparenz wurde von der Perinatal Quality Foundation (Nuchal Translucency Quality Review, NTQR) in den Screeningalgorithmus als Standardmarker implementiert. [21] Die Detektionsrate für Trisomie 21 und teilweise auch für die Trisomien 18 und 13 kann im ersten Trimenon durch folgende weitere

sonographische Merkmale zusätzlich erhöht werden: eine Aplasie oder Hypoplasie des Os nasale, eine Trikuspidalklappenregurgitation sowie ein pathologischer Blutfluss im Ductus venosus. [18, 21]

1.2.2 Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im zweiten Trimenon

Das zweite Trimenon stellt für die pränatale Sonographie eine wichtige Phase dar: Nicht nur für Eltern, die kein Ersttrimesterscreening in Anspruch genommen haben und nun Informationen über den Schwangerschaftsverlauf wünschen, sondern auch zur Kontrolle der Ergebnisse aus der Ersttrimestersonographie. Das Zweittrimesterscreening bietet die Möglichkeit eines „genetischen Screenings“, da der Fetus im zweiten Trimenon deutlich größer ist und somit die fetale Anatomie und dementsprechend auch eventuell vorhandene Fehlbildungen besser evaluiert werden können. [21] Neben der sonographischen Untersuchung kann die Diagnosestellung einer fetalen Chromosomenanomalie durch die laborchemische Analyse des unkonjugierten Estriols (uE_3), des β -hCG, des dimeren Inhibin A sowie des α -Fetoproteins (AFP) im mütterlichen Serum im Rahmen des sog. Quadruple-Screenings unterstützt werden. [19, 21]

1.2.3 Risikokalkulation für Chromosomenstörungen mittels zellfreier fetaler DNA

Mit der seit 2011 verfügbaren Technik zur Analyse der sog. cell-free DNA ist die Pränataldiagnostik um ein effizientes Werkzeug zur Detektion fetaler Chromosomenanomalien bereichert worden. Bis zu 10 % der frei im mütterlichen Serum zirkulierenden DNA ist fetalen Ursprungs und entspricht der sog. fetal fraction. Mit neuen Methoden kann diese fetale DNA hinsichtlich möglicher Chromosomenanomalien untersucht werden. [19] Chromosomenanomalien können auf diese Weise mit hoher Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden. So liegt die Detektionsrate für eine Trisomie 21, 18 und 13 sowie Turner-Syndrom bei 99,7%, 97,9%, 99,0% und 94,1%, bei einer Falsch-positiv-Rate von 0,04%, 0,04%, 0,04% und 0,53%. [23, 24]

1.3 Chromosomenanomalien

Im Allgemeinen treten Chromosomenanomalien mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1:160 Geburten auf. [18] Im Rahmen autosomaler numerischer Chromosomenaberrationen spielen die Trisomien 21, 18 und 13 die Hauptrolle. Hierbei stellt die Trisomie 21 mit einer Inzidenz von ca. 1:450 bis 1:800 Lebendgeborener die häufigste Chromosomenanomalie dar, die Trisomien 18 und 13 sind mit Inzidenzen von 1:6000 bzw. 1:10000 Lebendgeborenen wesentlich seltener. [18, 25] Die Prävalenz einer fetalen Trisomie ist zu Beginn einer Schwangerschaft am höchsten und nimmt im weiteren Schwangerschaftsverlauf aufgrund der intrauterinen Versterbewahrscheinlichkeit ab. Im Gegensatz zur Trisomie 21 sind die Trisomien 13 und 18 meist nicht mit dem Leben vereinbar. [18]

Das Turner-Syndrom entspricht einer numerischen gonosomalen Chromosomenaberration. Sie gilt als die häufigste gonosomale Chromosomenaberration bei weiblichen Neugeborenen und weist eine Inzidenz von ca. 1:2500 lebenden Neugeborenen auf. [26] Die Triploidie ist eine der häufigsten Chromosomenstörungen des menschlichen Fetus. So weisen ca. 1% aller Konzeptionen einen triploiden Chromosomensatz auf. Allerdings kommt es in fast allen Fällen zum intrauterinen Fruchttod (IUFT), so dass die Prävalenz bei Lebendgeborenen äußerst gering ist. [27]

1.3.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

1.3.1.1 Epidemiologie und Klinik

Der klinische Symptomkomplex einer Trisomie 21 wurde erstmalig im Jahr 1866 durch den englischen Arzt John Langdon Haydon Down beschrieben. [28] Mit ca. 2/3 aller Fälle ist die Trisomie 21 die häufigste Chromosomenanomalie bei Neugeborenen. Darüber hinaus gilt sie als die häufigste Ursache für geistige Retardierung. Die Inzidenz beträgt ca. 1:450 bis 1:800 Lebendgeburten. [18, 25] Mit Zunahme des mütterlichen Alters steigt das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 21 an. [29, 30] Liegt die Prävalenz der Trisomie 21 in der 10. SSW bei einem mütterlichen Alter von 20 Jahren noch bei ca. 1:980, so steigt sie im weiteren Verlauf über ca. 1:570 mit 30 Jahren und 1:62 mit 40 Jahren auf bis zu 1:15 im Alter

von 45 Jahren an. [31] Das Risiko des Aborts nimmt im Laufe der Schwangerschaft ab, allerdings versterben dennoch ca. 30% der Feten bereits pränatal. [31] Nichtsdestotrotz entspricht die Trisomie 21 der häufigsten mit dem Leben vereinbaren Chromosomenanomalie. [32] In einem Großteil der Fälle liegt eine freie Trisomie 21 vor, in bis zu 4% der Fälle kann es sich auch um eine partielle oder eine Translokationstrisomie handeln. [33, 34] Weist bereits ein Kind eine freie Trisomie 21 auf, so ist das Wiederholungsrisiko für ein weiteres Kind derselben Mutter im Vergleich zu gleichaltrigen Müttern in der Allgemeinbevölkerung erhöht und beträgt ca. 1% für numerische Chromosomenstörungen im Allgemeinen und ca. 0,7% für eine Trisomie 21 im Besonderen. Das Risiko für ein weiteres von Trisomie 21 betroffenes Kind kann sich hierbei auf bis zu 10% erhöhen, wenn bereits ein Kind aus derselben Verbindung von einer freien Trisomie 21 betroffen ist. Liegt das mütterliche Alter bereits über 35 Jahren, liegt das Wiederholungsrisiko auf demselben Niveau wie das altersbedingte Risiko. [34]

Zu den klinischen Hauptmerkmalen der Trisomie 21 gehören unter anderem ein charakteristischer Phänotyp mit Epikanthus, kardiale Defekte, mentale Retardierung sowie eine erhöhte Inzidenz von hämatologischen Erkrankungen. [35]

1.3.1.2 Zytogenetik

Die freie Trisomie 21 ist mit über 95% die häufigste Form der Trisomie 21. In mehr als 90% der Fälle stammt hierbei das zusätzliche freie Chromosom 21 von der Mutter und in ca. 10% der Fälle vom Vater. [34, 36] Dieses entsteht im Rahmen der Oogenese in ca. 71% der Fälle durch eine Non-Disjunction in der ersten meiotischen Teilung und in 22% der Fälle durch eine Non-Disjunction in der zweiten meiotischen Teilung. Nur in ca. 5% der Fälle ist die freie Trisomie 21 auf eine Non-Disjunction in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung der Spermatogenese des Mannes zurückzuführen. [34] In ca. 4% aller Fälle von Trisomie 21 handelt es sich um eine Translokationstrisomie. [34] Hierbei ist das zusätzliche Chromosom 21 mit dem langen Arm eines anderen akrozentrischen Chromosoms verbunden, häufig ist dies das Chromosom 14 (rob(14q21q)). [37] Während das Risiko für eine freie Trisomie 21 mit zunehmendem mütterlichen Alter ansteigt, ist die Translokationstrisomie altersunabhängig. [34] Sie kann familiär bedingt sein, oder de-novo entstehen. Das

Wiederholungsrisiko ist bei der familiären D/G-Translokation erhöht und beträgt gemäß der verschiedenen Segregationsmöglichkeiten 33%. [34] Ca. 1,8% aller Trisomie 21-Fälle sind mit einer postzygotischen mitotischen Non-Disjunction assoziiert. [36] Diese resultiert in einem zytogenetischer Mosaizismus, bei dem innerhalb eines Organismus trisome und gesunde Zellen in individuell unterschiedlichem Verhältnis vorliegen. Das genetische Mosaik kann verschiedene Ursachen haben: So kann im Rahmen einer meiotischen Non-Disjunction eine Trisomie 21 entstehen, bei der das Chromosom 21 dreifach vorliegt. Im weiteren Verlauf kommt es dann durch eine Störung der mitotischen Zellteilung zu einem Verlust des überzähligen Chromosoms, so dass alle nachfolgenden Zellen dieser Zelllinie einen normalen Chromosomensatz besitzen. Beide Zellvarianten liegen nun im selben Organismus parallel vor. Eine weitere Möglichkeit ist eine singuläre Störung der mitotischen Zellteilung, die in dieser Zelllinie nachfolgend eine Trisomie 21 bewirkt. [38] Sehr selten kann eine partielle Trisomie ursächlich für ein Down-Syndrom sein. [34] Hierfür ursächlich ist meist eine fehlerhafte Meiose, die zu einem balancierten chromosomalen Rearrangement bei einem Elternteil geführt hat. [37] Von signifikanter Bedeutung für das Auftreten klinischer Symptome des Down-Syndroms ist hierbei offensichtlich eine trisome Beteiligung der sog. Down Syndrome Critical Region (DSCR) auf Chromosom 21q22. [39]

1.3.1.3 Sonographische Befunde

Im Rahmen der Pränataldiagnostik sind folgende sonographische Befunde mit einer erhöhten Rate für eine fetale Trisomie 21 im zweiten und dritten Trimenon assoziiert: Herzfehler, hierbei vor allem atrioventrikuläre Septumdefekte und ein unzureichender Verschluss des Endokardkissens, eine Tendenz zur Brachycephalie, eine (milde) Ventrikulomegalie, Zysten des Plexus choroideus sowie eine ödematös bedingte Verdickung der Nackenfalte. Weitere sonographische Befunde sind neben der Duodenalatresie und dem echogenen Darm auch Pyelektasien, eine singuläre Umbilicalarterie, Verkürzungen des Femurs und insbesondere des Humerus, eine Hypoplasie bzw. das komplette Fehlen des Os nasale, eine Klinodaktylie bzw. eine Hypoplasie der Phalanx media des fünften Fingers sowie eine Sandalenlücke (siehe beispielhaft Abb. 3 und Abb. 4). [15, 19, 21]

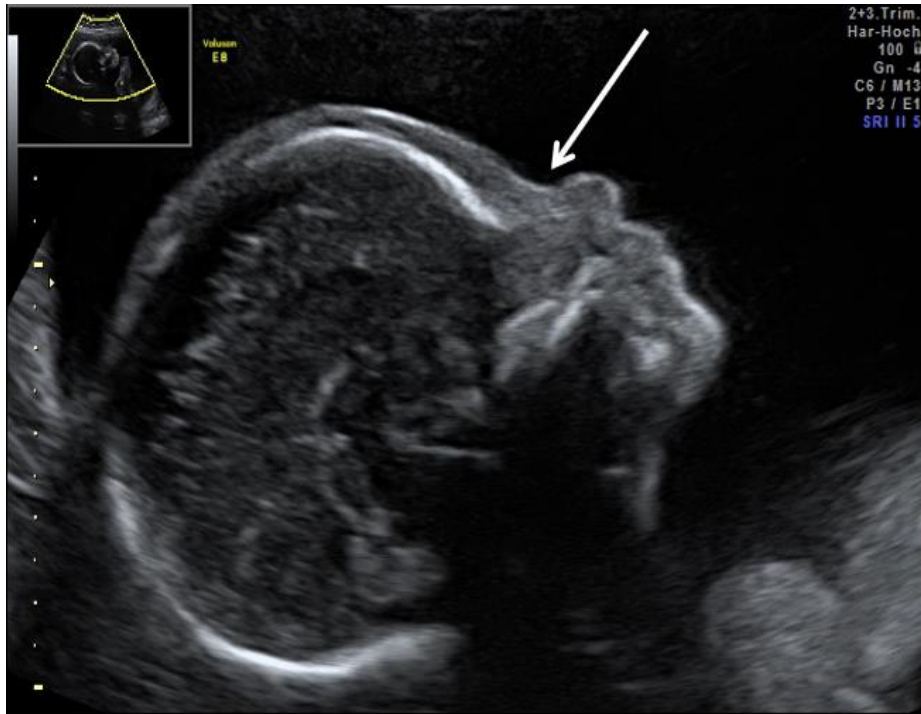


Abb. 3: Aplasie des Os nasale.

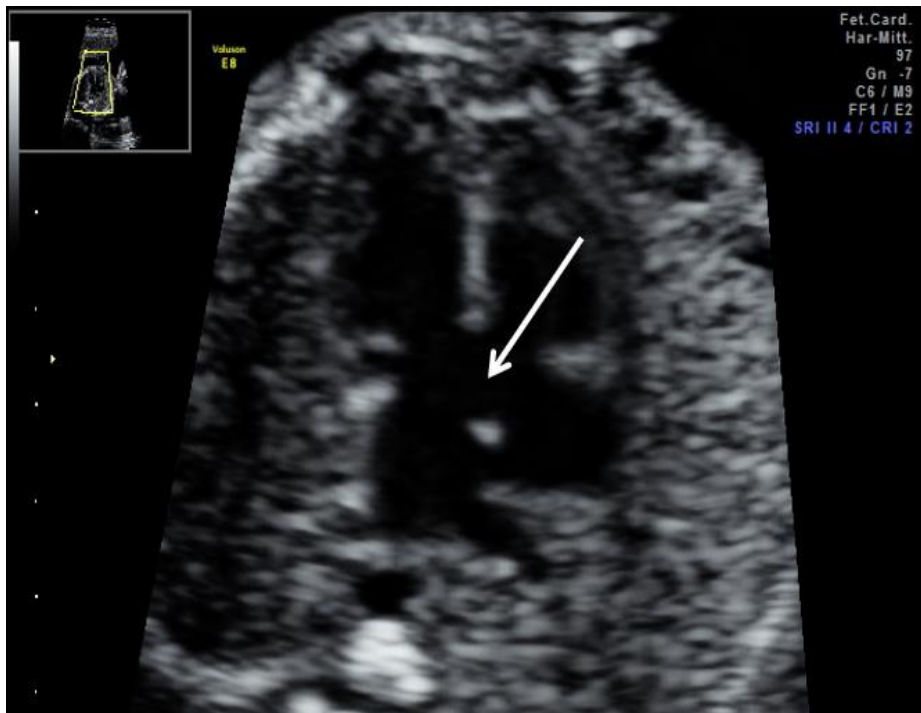


Abb. 4: Atrioventrikulärer Septumdefekt.

1.3.2 Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

1.3.2.1 Epidemiologie und Klinik

Die Trisomie 18 wurde erstmals im Jahr 1960 durch den britischen Humangenetiker John Hilton Edwards beschrieben. [40] Sie besitzt eine Inzidenz von ca. 1:6000 Lebendgeborenen und ist damit nach der Trisomie 21 die zweithäufigste autosomale Trisomie. [18, 41] Ähnlich wie beim Down-Syndrom und der Trisomie 13 erhöht sich das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Trisomie 18 mit zunehmendem Alter der Mutter. [42] Ist die Prävalenz eines Fetus mit Trisomie 18 bis zum 30. Lebensjahr der Mutter zunächst ungefähr konstant, so steigt dieses Risiko bis zum 45. Lebensjahr exponentiell an, bevor es sich auf einem erhöhten Niveau einpendelt. [43] Bezieht man alle Fälle von pränatal diagnostizierter Trisomie 18 mit nachfolgendem spontanem oder elektivem Schwangerschaftsabbruch ein, erhöht sich die Inzidenz um über 70% auf ca. 1:3000. [42, 44] Bei den Lebendgeborenen mit Trisomie 18 handelt es sich in ca. 60% der Fälle um Neugeborene weiblichen Geschlechts. [45] Dies deutet auf eine erhöhte Sterberate männlicher Feten mit Trisomie 18 hin. [42] Die mediane Überlebensdauer bei Kindern mit Trisomie 18 liegt bei unter 15 Tagen. [46] Hierbei weisen männliche Neugeborene gegenüber weiblichen eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit auf. [41] Mehr als 90% der Feten mit Trisomie 18 versterben pränatal oder kurz nach der Geburt; weniger als 10% vollenden das erste Lebensjahr. [18]

Zur klinischen Symptomatik der Trisomie 18 gehören mehr als 130 bislang beschriebene Anomalien. Unter anderem leiden Betroffene unter vermindertem Geburtsgewicht, Gedeihstörungen, Minderwuchs und psychomotorischer Retardierung. Darüber hinaus kommt es neben der Mikrocephalie, prominentem Occiput sowie charakteristischer Dysplasie der Ohren (sog. „faun ears“) auch zur Mikrognathie und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Weitere Symptome sind ein kurzes Sternum, variable, meist multiple kardiale Fehlbildungen, Lungenhypoplasie, Hufeisenniere, Hydronephrose, Rektusdiastase, Omphalozele, Radiusaplasie, charakteristische Handhaltung mit Überlappung der Finger sowie Malformationen der Füße (sog. rocker bottom feet). [47, 48]

1.3.2.2 Zytogenetik

Die Trisomie 18 tritt am häufigsten als de-novo-Mutation auf. [47] In 94% der Fälle liegt der Trisomie 18 die freie Form zugrunde; in jeder Zelle des Körpers existiert also eine zusätzliche Kopie des Chromosoms 18. Meist stammt das überzählige Chromosom von der Mutter. In über 50% der Fälle entsteht es, im Gegensatz zu anderen Chromosomenstörungen, auf dem Boden einer Non-Disjunction während der zweiten meiotischen Teilung im Zuge der Oogenese. Auch eine Non-Disjunction einer postzygotischen Mitose kann hier ursächlich sein. In der Minderheit der Fälle stammt das zusätzliche Chromosom 18 ursprünglich vom Vater. Diese Situation ist aber ausschließlich auf einen Defekt des postzygotischen Mitoseprozesses zurückzuführen. [48] In weniger als 5% der Fälle von Neugeborenen mit Trisomie 18 lässt sich ein Mosaikbefund erheben. Hierbei liegen eine normale und eine pathologische trisome Zelllinie parallel in einem Individuum vor. [48] Bei der Mosaik-Trisomie 18 reicht das Spektrum der klinischen Symptommanifestation von geringer Ausprägung mit scheinbar normalem Phänotyp bis hin zum Vollbild einer freien Trisomie 18 mit früher Mortalität. [49, 50] Bislang konnte für die Mosaik-Trisomie 18 eine Korrelation zwischen der Schwere der klinischen Manifestation und dem Anteil der von Trisomie 18 befallenen Blutzellen bzw. Hautfibroblasten nicht bestätigt werden. [50] Eine partielle Trisomie 18 findet sich in ca. 2% der Fälle. Sie entsteht, wenn ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation oder Inversion des Chromosoms 18 ist. Im Zuge der Vererbung kann es zu einer unbalancierten Translokation kommen, die mit einer Monosomie bzw. Trisomie von DNA-Material auf Chromosom 18 einhergeht. Je nachdem, welche und wie viele Genabschnitte betroffen sind, kann sich ein klinisch variabler Phänotyp entwickeln. [48] Im Gegensatz zur Down Syndrome Critical Region auf Chromosom 21q22 bei der Trisomie 21, konnte für die Trisomie 18 bislang kein singuläres Areal auf Chromosom 18 identifiziert werden, welches die klinische Symptomatik maßgeblich beeinflusst. [51, 52] Stattdessen scheinen mehrere Regionen auf Chromosom 18q involviert zu sein. [52]

1.3.2.3 Sonographische Befunde

Bereits pränatal lässt sich eine intrauterine Wachstumsretardierung nachweisen. Sonomorphologisch können sich während des Zweit- bzw. Dritttrimesterscreenings neben zerebralen Fehlbildungen wie beispielsweise Zysten des Plexus choroideus, einer Agenesie des Corpus callosum oder einer vergrößerten Cisterna magna im kraniofazialen Bereich auch Gesichtspalten und eine Mikrognathie zeigen. Weitere sonographische Befunde können Herzfehler, Nackenödeme, Zwerchfellhernien, eine Ösophagusatresie, eine Omphalozele, eine singuläre Umbilicalarterie, ein echogener Darm, Nierenfehlbildungen, eine Spina bifida, eine Verkürzung der Gliedmaßen, eine Radiusaplasie, eine Überlappung der Finger sowie Klump- und Wiegenkufenfüße sein (siehe beispielhaft Abb. 5 und Abb. 6). [15]

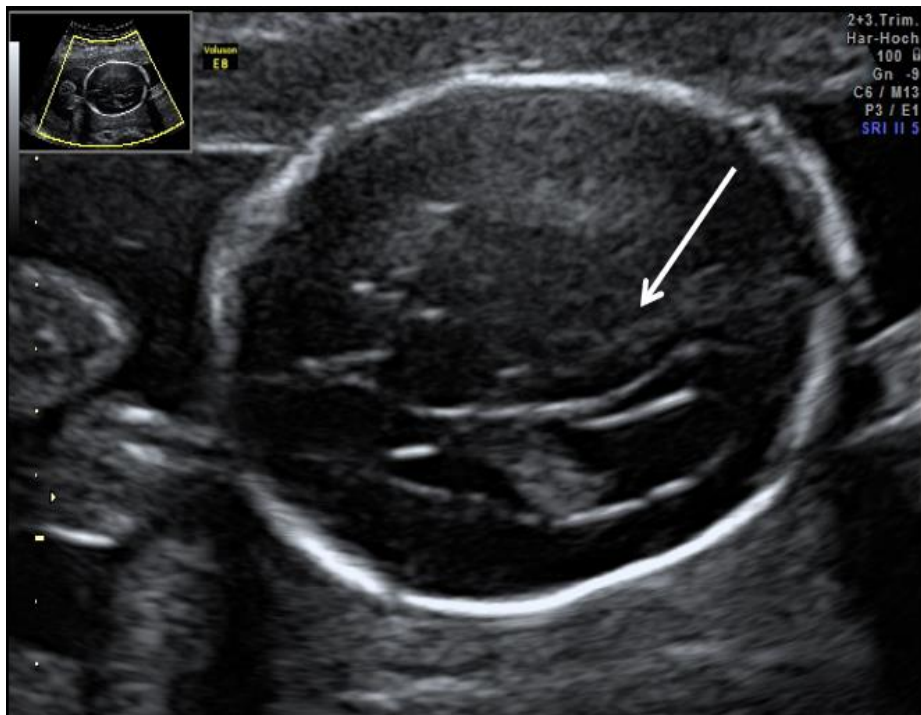


Abb. 5: Agenesie des Corpus callosum.

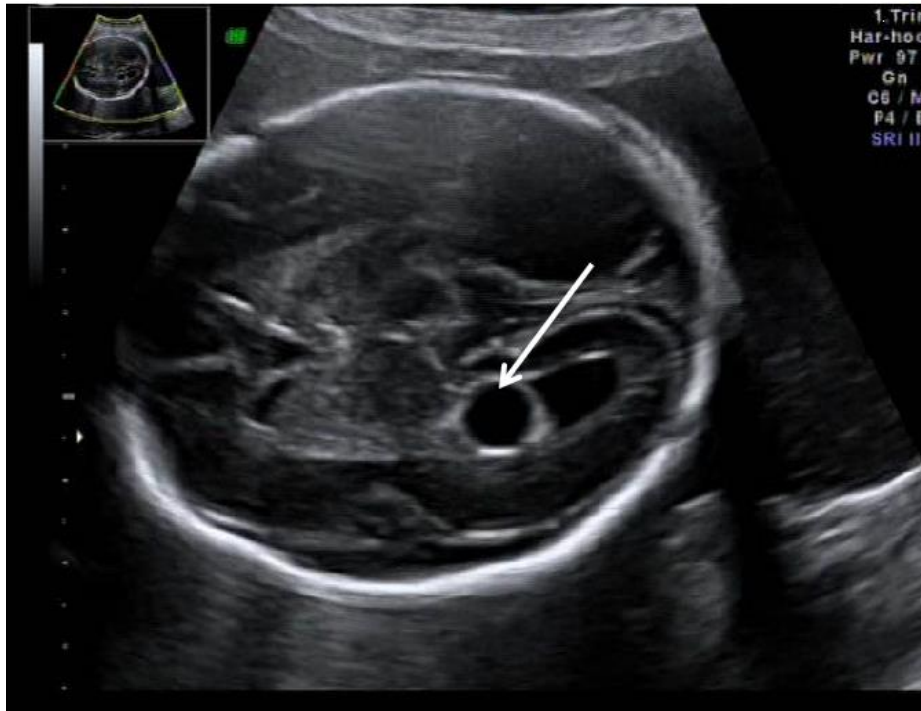


Abb. 6: Zyste des Plexus choroideus.

1.3.3 Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

1.3.3.1 Epidemiologie und Klinik

Im Jahr 1960 wurde die Trisomie 13 erstmals durch Klaus Patau und Mitarbeiter beschrieben. [53] Mit einer Inzidenz von 1:20000 bis 1:5000 Lebendgeborenen ist die Trisomie 13 zwar wesentlich seltener als die Trisomien 21 und 18, stellt aber dennoch die am dritthäufigsten diagnostizierte autosomale Trisomie dar. [18, 54–56] Das Risiko, ein Kind mit Trisomie 13 zu bekommen steigt mit zunehmendem Alter der Mutter an. [42] Allerdings wurde auch eine Abnahme der Prävalenz von Feten mit Trisomie 13 bei Schwangeren über 35 Jahren beobachtet. [55] Schätzungen zufolge verstirbt ca. die Hälfte aller Feten mit Trisomie 13 ab der 12. SSW bereits intrauterin. [57] Die postnatale mediane Überlebensdauer beträgt sieben Tage und ist unabhängig von demographischen Faktoren, wie ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht des Fetus. [46] In einer anderen Studie hingegen war das Überleben von weiblichen Neugeborenen mit Trisomie 13 signifikant erhöht gegenüber ebenfalls betroffenen männlichen Neugeborenen. [58] Ca. 30% bis 60 % der Neugeborenen

mit Trisomie 13 überleben die erste Lebenswoche, 20% bis 40% überleben den ersten Lebensmonat und nur 3% bis 10% vollenden das erste Lebensjahr. [46, 56]

Zur klinischen Symptomatik gehören unter anderem eine mentale Retardierung, Taubheit, Holoprosencephalie, Mikrocephalie, Mikro- bzw. Anophthalmie, Lippen- bzw. Gaumenspalte, Omphalozele, Herzfehler, Nierenanomalien, Krampfanfälle sowie Poly- bzw. Syndaktylie. [18, 45]

1.3.3.2 Zytogenetik

Die freie Form der Trisomie 13 kommt durch eine Non-Disjunction in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung der Keimzellreifung zustande. Darüber hinaus kann ein Mitosedefekt zu einem Mosaikbefund führen. Die partielle Trisomie 13 entsteht, wenn ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation mit Beteiligung des Chromosoms 13 ist und es durch die Vererbung zu einem unbalancierten Rearrangement kommt. Am häufigsten ist diesbezüglich eine Robertson-Translokation unter Beteiligung der Chromosomen 13 und 14; es können aber auch ausschließlich die beiden Chromosomen 13 oder auch ein Chromosom 13 und ein anderes akrozentrisches Chromosom (15, 16, 21, 22) involviert sein. In 60% der Fälle entsteht eine Robertson-Translokation 13:14 de-novo, in 25% der Fälle wird sie maternal, in 15% der Fälle paternal vererbt. Eine Robertson-Translokation 13:13 entwickelt sich in den meisten Fällen de-novo. [57]

1.3.3.3 Sonographische Befunde

Sonographische Befunde im zweiten und dritten Trimenon können unter anderem ein Polyhydramnion, eine Holoprosencephalie mit assoziierten fazialen Fehlbildungen, Mikrocephalie, Spina bifida, Herzfehler, renale Anomalien, die mit vergrößerten, echogenen Nieren einhergehen können, Bauchwanddefekte, eine singuläre Umbilicalarterie sowie postaxiale Polydaktylie sein (siehe beispielhaft Abb. 7 und Abb. 8). [15, 45, 59]

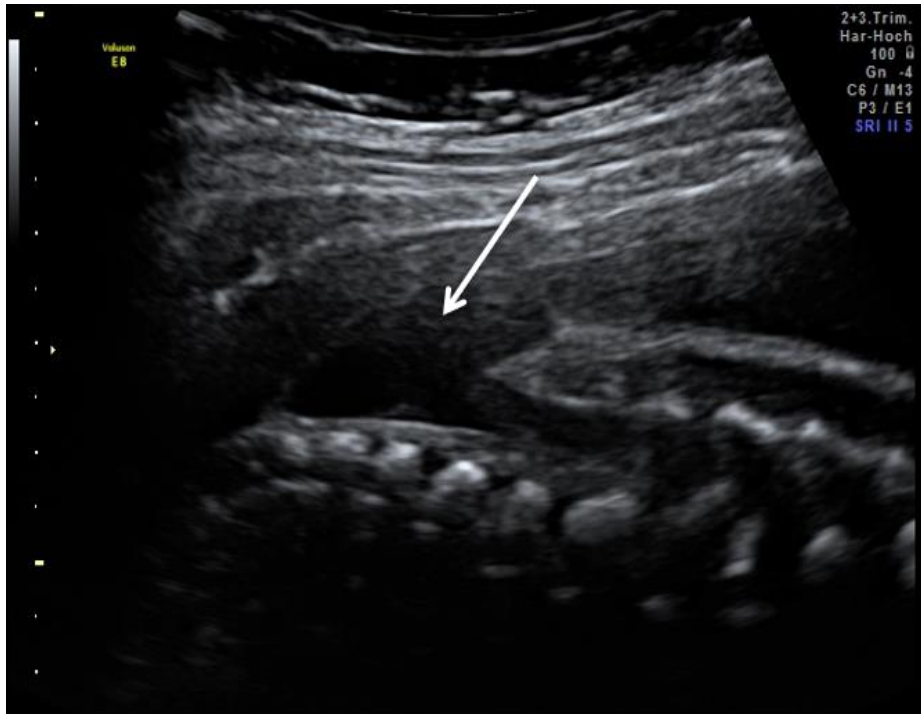


Abb. 7: Spina bifida.



Abb. 8: Semilobäre Holoprosencephalie.

1.3.4 Monosomie X (Turner-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom)

1.3.4.1 Epidemiologie und Klinik

Die klinischen Aspekte des Turner-Syndroms wurden erstmals durch den Deutschen Otto Ullrich im Jahr 1930 und durch den Amerikaner Henry H. Turner im Jahr 1938 wissenschaftlich beschrieben. [60, 61] Die chromosomalen Hintergründe wurden von Ford und Mitarbeitern im Jahr 1959 aufgeklärt. [62] Das Turner-Syndrom entspricht aufgrund des partiellen oder vollständigen Verlusts des zweiten Geschlechtschromosoms einer numerischen gonosomalen Chromosomenaberration mit dem Karyotyp 45,X bei Frauen. [60, 63] Sie ist die einzige lebensfähige Monosomie beim Menschen. [64] Das Turner-Syndrom besitzt unter weiblichen Neugeborenen eine Inzidenz von ca. 1:3000 bis 1:2500. [26, 60] Bei ca. 15% aller spontanen Aborte wird ein Karyotyp 45,X gefunden; nur 1% der Feten mit diesem Karyotyp werden lebend geboren. [64, 65] Das Auftreten der Monosomie X ist nicht mit erhöhtem maternalen Alter assoziiert. [66]

Zu den klinischen Symptomen des Turner-Syndroms gehören unter anderem Minderwuchs, tiefer Haaransatz, Mikroretrognathie, Beeinträchtigung des Hör- und Sehvermögens, Cubitus valgus, Ödeme an Händen und Füßen, Dysplasien der Nägel, ein sog. Schildthorax mit weit auseinander stehenden Mamillen, Herzfehler, renale Malformationen sowie sehr häufig, eine Gonadendysgenese mit fehlender Pubertätsentwicklung und Infertilität. [60, 65, 67]

1.3.4.2 Zytogenetik

Ca. 50% bis 60% der Patienten mit Turner-Syndrom weisen eine vollständige Monosomie X auf und besitzen den Karyotyp 45,X. [60] Das verbliebene X-Chromosom ist in zwei Dritteln der Fälle maternalen Ursprungs. [65] In 20% bis 40% der Fälle liegt ein genetischer Mosaikbefund mit zwei oder mehr Zelllinien vor. Hierbei ist der Karyotyp mos 45,X/46,XX am häufigsten, aber auch die Karyotypen mos 45,X/47,XXX/46,XX sowie mos 45,X/46,XY kommen vor. Ca. 20% der Patienten mit Turner-Syndrom besitzen strukturelle Veränderungen des X-Chromosoms. Am häufigsten kommt es hierbei zu einem Isochromosom des q-Arms. [60]

1.3.4.3 Sonographische Befunde

In der sonographischen Untersuchung stellt sich das Turner-Syndrom unter anderem mit einem ausgedehnten zystischen Nackenhygrom, einer Wachstumsretardierung, Brachycephalie, generalisierten Ödemen, kardialen Anomalien, Aortenisthmusstenose, sowie milden Pleuraergüssen und Aszites dar. [15, 67] Eine bilaterale milde Hydronephrose kann auf das Vorliegen einer Hufeisenniere hindeuten (siehe auch beispielhaft Abb.9 und Abb. 10). [15]

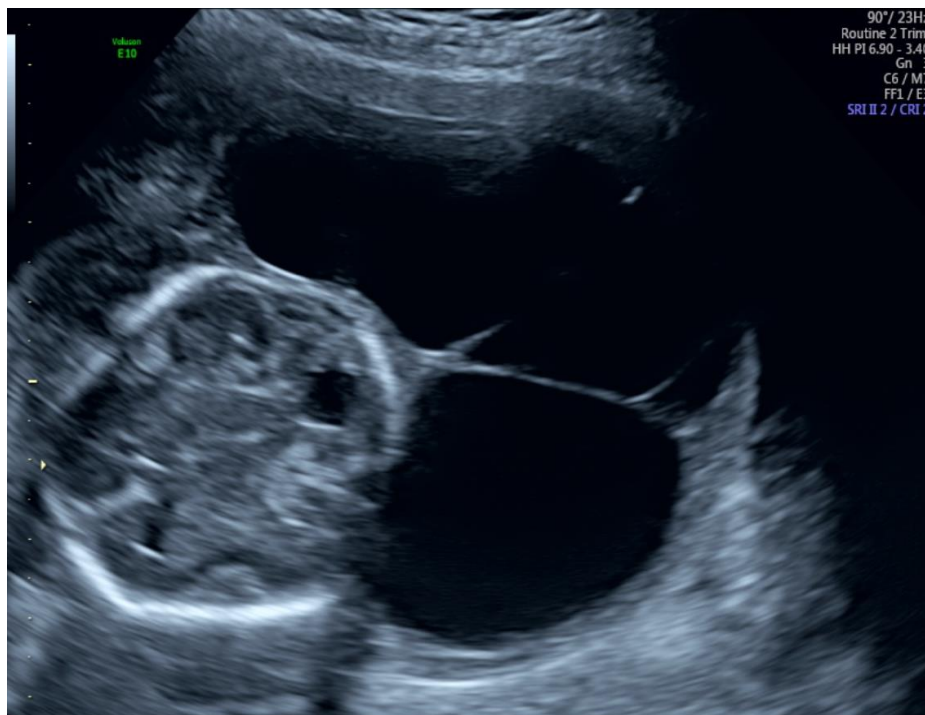


Abb. 9: Zystisches Nackenhygrom



Abb. 10: Milde Hydronephrose.

1.3.5 Triploidie

1.3.5.1 Epidemiologie und Klinik

Bei der Triploidie handelt es sich um eine numerische Chromosomenaberration, bei der im Zellkern anstelle von zwei, drei haploide Chromosomensätze vorliegen. Ca. 1% bis 2% aller Konzeptionen weisen eine Triploidie auf, allerdings überleben schätzungsweise nur 0,08% bis zur Geburt, so dass eine Triploidie bei Lebendgeborenen sehr selten ist. [68] Bei bis zu 20% aller spontanen Aborte aufgrund einer chromosomalen Störung liegt eine Triploidie vor. [68, 69] Bei den Lebendgeborenen findet sich in 37% der Fälle der Karyotyp 69,XXX, in 60% der Karyotyp 69,XXY und in 3% der Karyotyp 69,XYY. Entsprechend der Verteilung der Geschlechtschromosomen sind 37% der von einer Triploidie betroffenen Lebendgeborenen weiblich und 63% männlich. [68] Ein triploider Chromosomensatz ist in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar. Die postnatale Überlebensdauer liegt bei vollständiger Triploidie maximal bei einigen Monaten; im Falle eines diploiden/triploiden Mosaikbefunds kann die Überlebensdauer aber auch mehrere

Jahre betragen. [68, 69] Das Risiko einer fetalen Triploidie steigt mit zunehmendem maternalen Alter an. [68, 70]

Zur klinischen Symptomatik gehören unter anderem ein Hydrocephalus, Malformationen der Hände und Füße, eine Syndaktilie der Hände bzw. Füße, Herzfehler, eine pulmonale Hypoplasie, renale Malformationen, wie beispielsweise eine Hydronephrose oder Hufeisenniere, eine ovariale Hypoplasie, eine Hypospadie sowie eine Hypoplasie des Thymus. [69]

1.3.5.2 Zytogenetik

Eine Triploidie kann verschiedene Ursachen haben. In 73% der Fälle stammt der überzählige haploide Chromosomensatz vom Vater, was eine sog. diandrische Triploidie mit zwei paternalen und einem maternalen Pronucleus zufolge hat. [69, 70] Sie entsteht am häufigsten aufgrund einer Doppelfertilisation der Oozyte durch zwei Spermien. Weitaus seltener, in weniger als 8% der Fälle, kommt es zu einer Fertilisation der normalen haploiden Oozyte durch ein diploides Spermium, das aus einer fehlerhaften ersten oder zweiten meiotischen Teilung im Rahmen der Spermatogenese hervorgegangen ist. [69, 70] In 27% der Fälle stammt der überzählige haploide Chromosomensatz von der Mutter, was in einer sog. digynischen Triploidie mit zwei maternalen und einem paternalen Pronucleus resultiert. [69, 70] Die digynische Triploidie entsteht aufgrund der Penetration einer diploiden Oozyte durch ein normales haploides Spermium. Eine diploide Oozyte entwickelt sich im Rahmen der Oogenese vor allem durch einen Defekt der zweiten meiotischen Teilung, seltener auch durch einen Defekt der ersten meiotischen Teilung. [70] Zu einem diploid/triploiden Mosaikbefund kommt es durch eine postzygotische Störung. Zu den Erklärungen hierfür gehört unter anderem die Integration eines zusätzlichen, aus einem weiteren Spermium bzw. Polkörperchen stammenden Pronucleus in ein Blastomer. [71]

1.3.5.3 Sonographische Befunde

Im Allgemeinen lassen sich bei einem Fetus mit triploidem Chromosomensatz unter anderem folgende sonographische Befunde erheben: milde Ventrikulomegalie, eine

Myelomeningocele, Mikrognathie, Herzfehler, Syndaktilie sowie eine sog. Hitch-Hiker-Deformität der Großzehe (siehe auch beispielhaft Abb. 11 und Abb. 12). [15] Je nachdem, ob es sich um eine diandrische oder digynische Triploidie handelt, variiert der sonographische Befund. So kommt es bei der diandrischen Triploidie zur Ausbildung einer sog. Partialmole und die Schwangerschaft besteht selten länger als bis zur 20. SSW. [15, 69] Bei der digynischen Triploidie entwickelt sich zwar eine dünne Plazenta mit normaler Konsistenz, allerdings weist der Fetus eine schwere asymmetrische Wachstumsretardierung auf. In diesem Fall kann die Schwangerschaft bis zum dritten Trimenon andauern. [15]

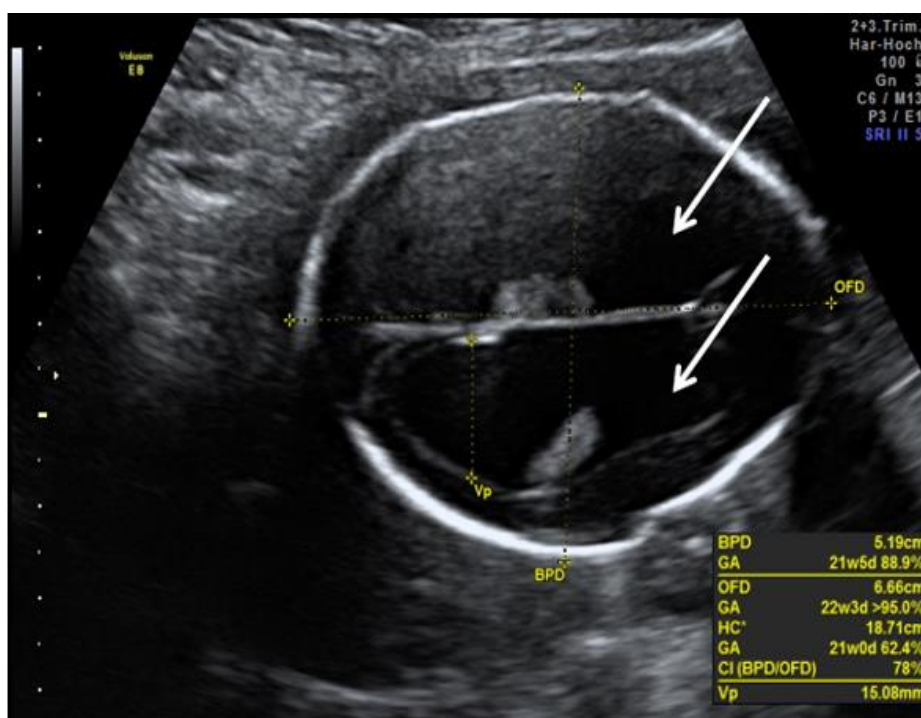


Abb. 11: Ventrikulomegalie.



Abb. 12: Flaches fetales Profil, Mikrognathie.

1.4 Fetale Gesichtsmarker im Rahmen der sonographischen Fehlbildungsdiagnostik

Neben den bereits dargestellten sonographischen Charakteristika der verschiedenen Chromosomenstörungen wurden in den vergangenen Jahren einige neue sonographische Gesichtsmarker hinsichtlich ihrer Relevanz für die Detektion von Chromosomenstörungen, wie der Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom oder Triploidie untersucht. Hierzu gehört unter anderem die Bestimmung der Länge des Nasenknochens (Nasal Bone Length (NBL)), der Dicke des weichen Gewebes rostral des kaudalen Endes des Os frontale (Prenasal Thickness (PT)), des Verhältnisses der PT zur NBL (prenasal-thickness-to-nasal-bone-length (PT:NBL)), des MNM-Winkels (Maxilla-Nasion-Mandible-Angle (MNM-Angle)) sowie der präfrontalen Raumverhältnisse (Prefrontal Space Ratio (PFSR)). [72–76]

Im Jahr 2016 haben Cossellu et al. unter Verwendung dreidimensionaler Ultraschall-Volumina publiziert, dass der Abstand zwischen fetalem Os sphenoidale und Os frontale, die sog. Sphenofrontale Distanz, bei Feten mit Trisomie 21 gegenüber euploiden Feten im zweiten Trimenon signifikant verkürzt ist. [75]

Bereits im Jahr 2004 haben Cicero et al. Untersuchungen über die sonomorphologische Veränderung der Maxillalänge bei Feten mit Trisomie 21 im ersten Trimenon angestellt. Ihre Ergebnisse zeigten eine signifikante Verkürzung der Maxillalänge bei Feten mit Trisomie 21 gegenüber euploiden Feten. [77]

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Diese retrospektive Arbeit befasst sich mit der Distanz zwischen dem Os sphenoidale und dem Os frontale, nachfolgend Sphenofrontale Distanz (SFD) genannt, sowie mit der Länge der fetalen Maxilla (ML) bei Feten im zweiten und dritten Trimenon. Es soll unter Berücksichtigung zerebraler und kranialer Entwicklungsfaktoren untersucht werden, wie sich die Länge der SFD und der Maxilla bei euploiden sowie aneuploiden Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom oder Triploidie im Laufe des zweiten und dritten Trimenons verhält und ob hierbei ein signifikanter Unterschied zwischen den genannten Karyotypen besteht. Im Gegensatz zu Cosellu et al. im Jahr 2016 werden nun zweidimensionale Ultraschallbilder verwendet, um eine allgemeingültigere Aussage zu ermöglichen. Darüber hinaus werden in dieser Arbeit neben der Trisomie 21 auch die oben genannten aneuploiden Karyotypen in die Untersuchung der SFD und ML mit einbezogen.

Zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist auch die Frage, ob die Weite der SFD bzw. ML in diesem Zusammenhang zur sonomorphologischen Diagnostik von Chromosomenstörungen, wie Trisomie 21, 18 und 13 geeignet ist.

2 Material und Methoden

2.1 Durchführung der Ultraschalluntersuchung

Fester Bestandteil einer pränatalmedizinischen Untersuchung ist hinsichtlich einer umfassenden Fehlbildungsdiagnostik auch die sonographische Beurteilung des fetalen Kopfes. Hierbei erfolgt die sonographische Einstellung des fetalen Profils unter anderem in der sagittalen Medianebene. Die auf diese Weise akquirierten Bilder können zur Ermittlung der SFD sowie der ML verwendet werden.

Die sonographische Diagnostik fand unter Verwendung folgender Gerätschaften statt: *GE Voluson E10*, *GE Voluson E8 RSA* (*GE Healthcare GmbH*, Solingen/Deutschland), *Philips Epiq 7* sowie *Philips iU22* (*Philips GmbH Market DACH*, Hamburg/Deutschland).

2.2 Studie zur Untersuchung der SFD

2.2.1 Datenakquisition

Die bei der Untersuchung gewonnenen Ultraschallbilder werden unter anderem in der Datenbank der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im sog. DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) gespeichert. Ein in der Datenbank dokumentierter Schwangerschaftsfall kann abhängig vom Schwangerschaftsverlauf die Bilder von mehreren, zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen umfassen.

Für das retrospektive Studiendesign der vorliegenden Studie wurden 2D-Bilder von im zweiten und dritten Trimenon durchgeführten pränatalen Ultraschalluntersuchungen verwendet. Diese wurden im Zeitraum von 2004 bis 2016 in der Abteilung für Pränatale Medizin der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt. [78] Zunächst erfolgte eine Recherche nach geeigneten Fällen in der Datenbank der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. In die vorliegende Studie wurden nur Ultraschallbilder derjenigen aneuploiden Feten eingeschlossen, bei denen die prä- und postnatale Diagnose einer Trisomie 13, 18, oder 21 bzw. eines Turner-Syndroms oder einer Triploidie gesichert war. Es wurden nur Bilder berücksichtigt, die

frühestens nach der 15. SSW erhoben worden waren. Vorzugsweise wurden Bilder in die Studie integriert, die aus Ultraschalluntersuchungen zwischen der 19. und 22. SSW stammten. Verwendet wurde immer das Bild aus der ersten verfügbaren Untersuchung in ausreichender Qualität in diesem Zeitraum. Lagen aus diesem Schwangerschaftszeitraum keine Bilder vor, wurde stattdessen ein Bild aus der ersten Ultraschalluntersuchung nach der 15. SSW benutzt. Durch weiterführende Recherche in der Datenbank der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wurden darüber hinaus Bilder euploider Feten akquiriert, sofern ein gesundes postnatales Outcome des Fetus dokumentiert war. Für jedes Bild aus einem chromosomal auffälligen Schwangerschaftsfall wurde eine randomisierte Auswahl von Bildern aus zwei euploiden Schwangerschaftsfällen getroffen, die im gleichen Schwangerschaftsalter untersucht worden waren. [78]

Jeder Fetus wurde nur einmal in die vorliegende Studie integriert, allerdings waren einige Fälle bereits Bestandteil anderer Arbeiten über das fetale Profil. [76, 79]

Neben der SFD wurden in einer Datenbank (*Microsoft Excel for Mac 2011, Microsoft Corporation, Redmond/USA*) unter anderem auch das Datum der Ultraschalluntersuchung, das Gestationsalter, das mütterliche Alter sowie der fetale Karyotyp erfasst. Das Gestationsalter wurde ausgehend vom ersten Tag der letzten Menstruation bestimmt.

Die vorliegende Studie erhielt die Zustimmung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen (No 425/2016BO2).

2.2.2 Messung der SFD

Die einzelnen Messungen der SFD wurden computergestützt in der sonographisch dargestellten fetalen Medianebene mithilfe der Software *Osirix Lite 7.0.3, Pixmeo SARL, Bernex/Schweiz* durchgeführt.

Die sagittale Medianebene des fetalen Profils wurde bei den in der vorliegenden Studie verwendeten Ultraschallbildern ventral durch die Sichtbarkeit der Nase, der Ober- und Unterlippe, der Maxilla und des fetalen Kinns sowie dorsal durch Vorliegen des fetalen Palatum secundum mit dem hiervon superior und posterior liegenden

Vomer definiert. Weiteres sonographisches Kriterium war die Lokalisation des anterioren Anteils der Sella turcica als echogene knöcherner Struktur superior und dorsal der posterioren Kante des Vomers. [78]

Die Bildvergrößerung wurde so eingestellt, dass das fetale Profil den Großteil des Bildes ausfüllte. [78]

Die SFD wurde mithilfe einer virtuellen Messfunktion von der anterioren Wand des Os sphenoidale bis zur am weitesten kaudal liegenden Kante des Os frontale gemessen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Messstrecke zwischen diesen beiden Punkten parallel zur langen Achse der Maxilla verläuft. In mehreren Fällen war das Os sphenoidale nach kranial zu kurz für eine direkte, zur langen Achse der Maxilla parallel verlaufende Messung der SFD. In diesen Fällen wurde eine tangentielle Hilfslinie entlang der anterioren Wand des Os sphenoidale gezogen und in kranialer Richtung verlängert. Anschließend wurde die SFD zwischen dieser Hilfslinie und der am weitesten kaudal liegenden Kante des Os frontale parallel zur langen Achse der Maxilla gemessen (siehe Abb. 13 bis Abb. 15). [78]

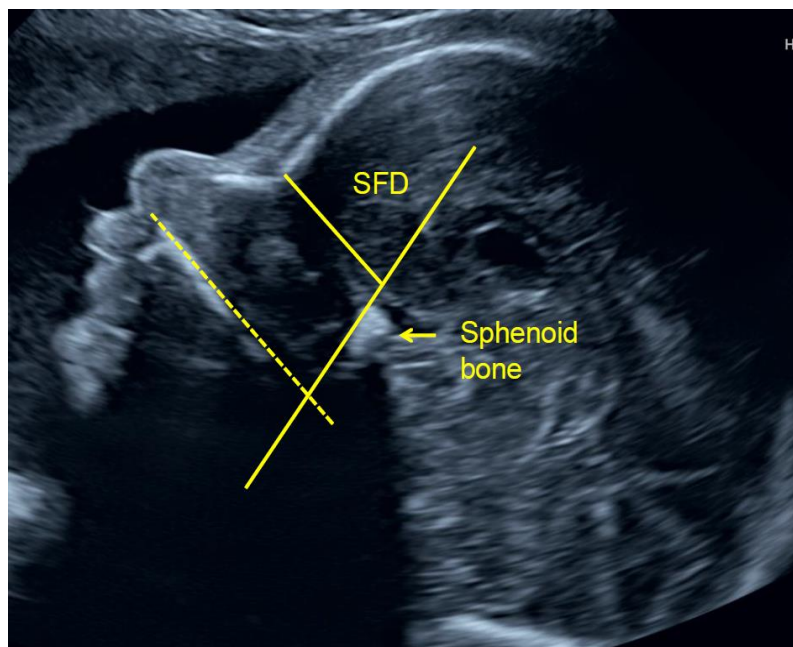


Abb. 13: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines euploiden Fetus.

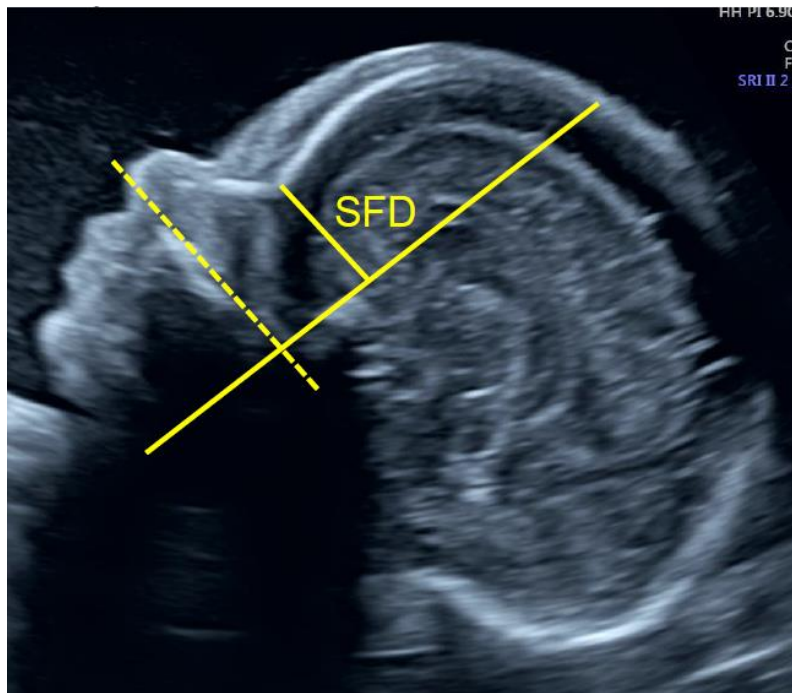


Abb. 14: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 21.

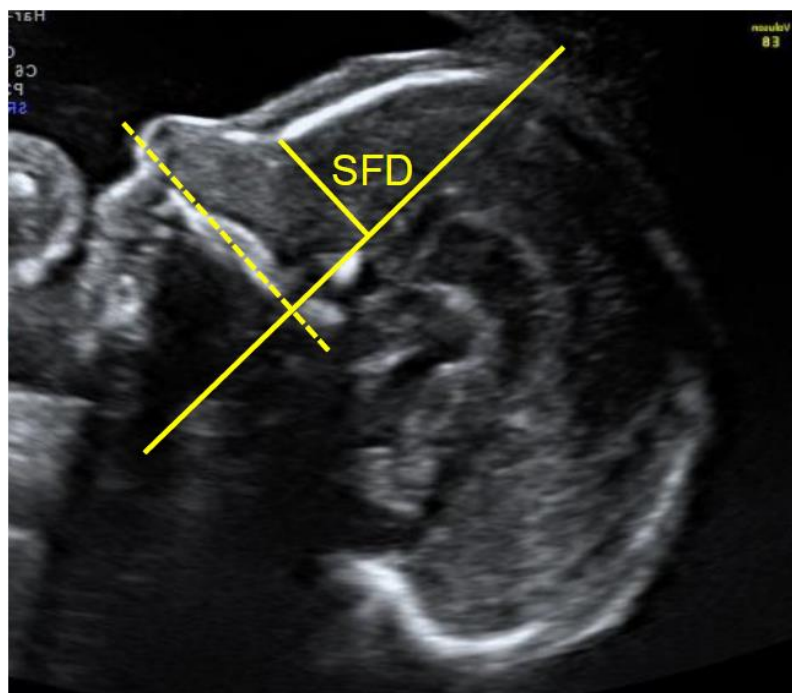


Abb. 15: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 18.

Die Messungen wurden durch einen einzelnen Operator jeweils zweimal ausgeführt. Dieser war sowohl gegenüber dem vorliegenden Karyotyp, als auch gegenüber seiner eigenen Resultate verblindet. [78]

2.2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit *IBM SPSS Statistics 24*, *IBM Corp.*, New York/USA, *Microsoft Excel for Mac 2011*, *Microsoft Corporation*, Redmond/USA sowie *Matlab R2016b*, *The MathWorks Inc.*, Massachusetts/USA durchgeführt.

Grundlegende Informationen über das Verteilungsmuster des maternalen Alters, des Gestationsalters sowie der Längenwerte der SFD in den verschiedenen Studiengruppen wurden mithilfe der optischen Analyse der entsprechenden Histogramme und Boxplot-Diagramme gewonnen (siehe Abb. 20, Abb. 21, Abb. 24, Abb. 25 und Abb. 29). Da die Fallzahlen in den Gruppen der Feten mit Turner-Syndrom oder Triploidie zu klein waren, kann für diese beiden Studiengruppen keine abschließende Aussage über die Art der Verteilung getätigt werden. Die Intraobserver-Reliabilität der zweifachen Messung der SFD wurde optisch nach Bland und Altman unter Berücksichtigung des 95%-Übereinstimmungsintervalls beurteilt (siehe Abb. 28).

Für die weitere statistische Analyse der SFD-Messwerte wurde der Mittelwert aus den beiden Messdurchgängen der SFD verwendet. Falls erforderlich, wurde hieraus der jeweilige Gesamtmittelwert, separiert nach Karyotyp, den Berechnungen zugrunde gelegt.

Die Analyse der Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der SFD der Feten in den verschiedenen Studiengruppen erfolgte durch eine bivariate Korrelationsanalyse unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ρ sowie durch Darstellung in einem Streudiagramm (siehe Abb. 30 bis Abb. 33). Für den Spearman-Korrelationskoeffizienten ρ wurde ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den Studiengruppen der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie wurde hier auf die Durchführung einer bivariaten Korrelationsanalyse verzichtet und stattdessen nur die Darstellung in einem Streudiagramm gewählt (siehe Abb. 34 und Abb. 35) sowie sachlogische Überlegungen angestellt.

Um die prognostische Relevanz der SFD hinsichtlich der Detektion von Chromosomenstörungen beurteilen zu können, wurde die SFD in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 einer binär logistischen Regressionsanalyse

unterzogen. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Analyseverfahren, mit dessen Hilfe ermittelt werden kann, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen binären Variablen und einer unabhängigen Variablen besteht. Über eine Zunahme der SFD und der relativen Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des vorher definierten Merkmals kann eine Odds-Ratio und somit die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, mit der anhand der SFD vorhergesagt werden kann, ob der Fetus im vorliegenden Fall einen euploiden oder aneuploiden Karyotyp aufweist. Auf Basis des Nagelkerke R-Quadrat R^2 kann die Effektstärke f nach Cohen berechnet werden. Der Effektstärke f nach Cohen liegt folgende Formel zugrunde:

$$f = \sqrt{(R^2)/(1 - R^2)}$$

Da die Fallzahlen der Feten mit Turner-Syndrom oder Triploidie die nötige Mindestgröße nicht erreichten, entfiel eine Analyse der SFD mittels binär logistischer Regression bei diesen beiden Studiengruppen. Auch muss an dieser Stelle auf das im Verhältnis zu den Gruppen der Feten mit Trisomie 13 und 21 erhöhte Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 hingewiesen werden, ebenso wie auf die geringe Fallzahl ($n = 16$) in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13.

Durchgeführt wurde die binär logistische Regressionsanalyse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 mit einem Klassifikationstrennwert von 0,4, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 mit einem Klassifikationstrennwert von 0,1 und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 mit einem Klassifikationstrennwert von 0,2. Es wurde jeweils ein p -Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Zum Vergleich der Längenwerte der SFD zwischen den Feten der euploiden und den aneuploiden Studiengruppen wurden das 1%-, 5%-, 50%- 95%- und 99%-Perzentil der Messwerte der SFD der euploiden Feten ermittelt. Hierzu wurde die SFD der euploiden Feten in einem Streudiagramm gegen das Gestationsalter aufgetragen und die zugehörige Regressionsgerade sowie ihre Gleichung ermittelt. Anschließend wurde computergestützt mithilfe der Steigung der Regressionsgeraden durch jeden SFD-Messwert eine Parallele zur Regressionsgeraden gelegt. In einem nachfolgenden Schritt wurde für jede dieser Parallelen der SFD-Wert zum Zeitpunkt der 15. SSW ermittelt. Für die so erhaltenen Werte erfolgte nun die Bestimmung des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils sowie die Formulierung der jeweils dazu

gehörenden Geradengleichung. Für diese wurde ebenso wieder die Steigung der Regressionsgeraden verwendet. Im Anschluss wurde für jeden Karyotyp computergestützt berechnet, bei wie vielen Feten der SFD-Messwert unterhalb der Geraden des 1%- und 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lag.

Zur besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit der SFD in den verschiedenen Studiengruppen zeigt Abb. 36 die SFD in Bezug zum Gestationsalter in einem gemeinsamen, farbkodierten Streudiagramm. In Abb. 37 wird die SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter zusammen mit der zugehörigen Regressionsgeraden dargestellt. Abb. 38 und Abb. 39 zeigen die SFD der euploiden Feten bzw. der aneuploiden Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter unter gleichzeitiger Darstellung des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der euploiden Feten.

2.3 Studie zur Untersuchung der ML

2.3.1 Datenakquisition

Die bei der Untersuchung gewonnenen Ultraschallbilder werden unter anderem in der Datenbank der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im sog. DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) gespeichert. Ein in der Datenbank dokumentierter Schwangerschaftsfall kann abhängig vom Schwangerschaftsverlauf die Bilder von mehreren zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen umfassen.

Auch bei dieser Studie handelte es sich um ein retrospektives Studiendesign. Hierfür wurden ebenfalls 2D-Bilder von im zweiten und dritten Trimenon durchgeführten pränatalen Ultraschalluntersuchungen verwendet. Diese wurden im Zeitraum von 2004 bis 2016 in der Abteilung für Pränatale Medizin der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchgeführt. [80]

Für die Untersuchung der ML wurden ausschließlich Bilder herangezogen, bei denen auch bereits eine erfolgreiche Messung der SFD durchgeführt werden konnte.

Zur Examinierung der ML wurde für jedes Bild aus einem chromosomal auffälligen Schwangerschaftsfall eine randomisierte Auswahl von Bildern aus zwei euploiden

Schwangerschaftsfällen getroffen, die im gleichen Schwangerschaftsalter untersucht worden waren. [80]

Feten mit einer Gesichtsspalte oder Fälle, in denen die Maxilla sonographisch nicht eindeutig zu identifizieren war, wurden von der Examinierung ausgeschlossen. [80]

Neben der ML wurden in einer Datenbank (*Microsoft Excel for Mac 2011, Microsoft Corporation, Redmond/USA*) auch das Datum der Ultraschalluntersuchung, das Gestationsalter, das mütterliche Alter sowie der fetale Karyotyp erfasst. Das Gestationsalter wurde ausgehend vom ersten Tag der letzten Menstruation bestimmt.

Die Studie erhielt die Zustimmung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen (No 425/2016BO2).

2.3.2 Messung der ML

Die Messungen der ML wurden computergestützt in der sonographisch dargestellten fetalen sagittalen Medianebene mithilfe der Software *Osirix Lite 7.0.3, Pixmeo SARL, Bernex/Schweiz* durchgeführt. Der Messung der ML wurden ausschließlich Bilder zugrunde gelegt, bei denen auch schon eine erfolgreiche Messung der SFD durchgeführt werden konnte. Dementsprechend erfüllten sie hinsichtlich der die Medianebene definierenden sonographischen Kriterien die gleichen Bedingungen, wie die Bilder zur Messung der SFD. [78, 80]

Die Länge der Maxilla wurde unter Verwendung einer virtuellen Messfunktion als zur langen Achse der Maxilla parallel verlaufende gerade Linie zwischen der am weitesten anterior liegenden ventralen Kante bis zur am weitesten anterior liegenden dorsalen Kante der Maxilla definiert und gemessen (siehe Abb. 16 und Abb. 17). [80]

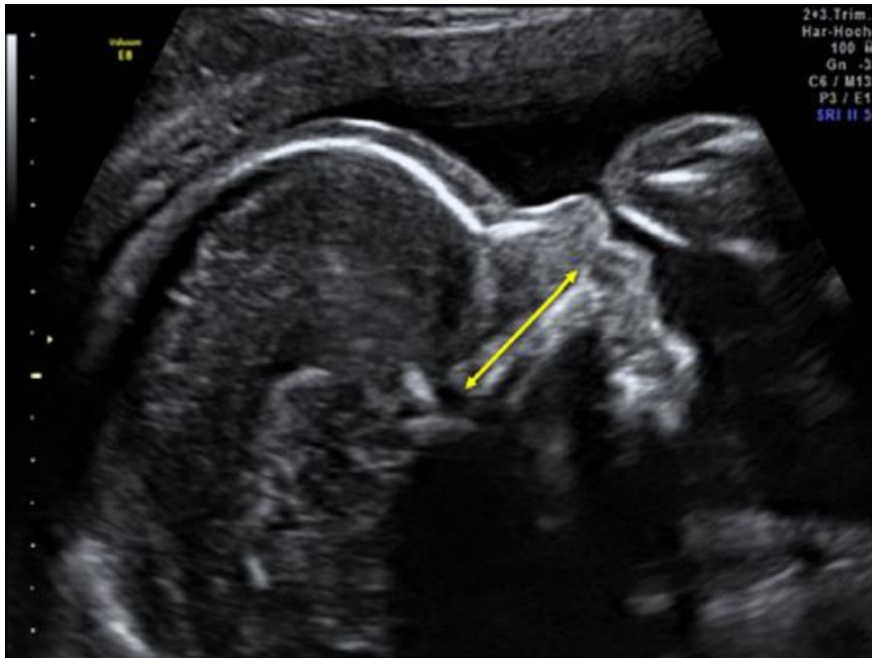


Abb. 16: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der ML, am Beispiel eines euploiden Fetus.



Abb. 17: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der ML, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 21.

Die Maxilla der euploiden bzw. aneuploiden Feten in den vorliegenden Bildern wurde einmal von einem Operator vermessen. Zur Gewährleistung der intraoperativen Reproduzierbarkeit wurde in 50 Fällen die ML zweimal gemessen. Der Operator war sowohl gegenüber dem vorliegenden Karyotyp, als auch gegenüber seiner eigenen Resultate verblindet. [80]

2.3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der ML wurde mit *IBM SPSS Statistics 24*, *IBM Corp.*, New York/USA, *Microsoft Excel for Mac 2011*, *Microsoft Corporation*, Redmond/USA sowie *Matlab R2016b*, *The MathWorks Inc.*, Massachusetts/USA durchgeführt.

Grundlegende Informationen über das Verteilungsmuster des maternalen Alters, des Gestationsalters sowie der ML in den verschiedenen Studiengruppen wurden mithilfe der optischen Analyse der entsprechenden Histogramme und Boxplot-Diagramme gewonnen (siehe Abb. 22, Abb. 23, Abb. 26, Abb. 27 und Abb. 41). Da die Fallzahlen in den Gruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom oder Triploidie zu klein waren, kann für diese Studiengruppen keine abschließende Aussage über die Art der Verteilung getätigt werden.

Die Intraobserver-Reliabilität der Messung der ML wurde durch eine zweifache Messung in 50 Fälle gewährleistet. Diese wurden optisch nach Bland und Altman unter Berücksichtigung des 95%-Übereinstimmungsintervalls beurteilt (siehe Abb. 40).

Die weitere statistische Analyse der ML erfolgte ausschließlich unter Verwendung der Messwerte des ersten Messdurchgangs. Falls erforderlich, wurde hieraus der jeweilige Mittelwert, separiert nach Karyotyp, den Berechnungen zugrunde gelegt.

Die Analyse der Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der ML der Feten in den verschiedenen Studiengruppen erfolgte durch eine bivariate Korrelationsanalyse unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ρ sowie durch Darstellung in einem Streudiagramm (siehe Abb. 42 bis Abb. 44). Für den Spearman-Korrelationskoeffizienten ρ wurde ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Aufgrund der geringen Fallzahl in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie wurde hier auf die Durchführung einer bivariaten Korrelationsanalyse verzichtet und stattdessen nur die Darstellung in einem Streudiagramm gewählt (siehe Abb. 45 bis Abb. 47) sowie sachlogische Überlegungen angestellt.

Um die prognostische Relevanz der ML hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 21 und Trisomie 18 abschätzen zu können, wurde sie in diesen Gruppen einer binär logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Auch wurde für diese beiden Studiengruppen die Effektstärke f nach Cohen berechnet. Auf die Analyse der ML in den anderen aneuploiden Studiengruppen mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

Durchgeführt wurde die binär logistische Regressionsanalyse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 mit einem Klassifikationstrennwert von 0,26 und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 mit einem Klassifikationstrennwert von 0,098. Es wurde jeweils ein p -Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Zum Vergleich der ML zwischen den Feten der euploiden und den aneuploiden Studiengruppen wurde das 1%-, 5%-, 50%- 95%- und 99%-Perzentil der Messwerte der ML der euploiden Feten mit der jeweils zugehörigen Geradengleichung ermittelt. Anschließend wurde für jeden Karyotyp computergestützt berechnet, bei wie vielen Feten jeweils der Messwert der ML unterhalb der Geraden des 1%- und 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten lag. Das hierzu nötige Verfahren wurde analog zum Verfahren zur Bestimmung der Perzentilen der SFD durchgeführt (siehe Abschnitt 2.2.3 Statistische Analyse).

Zur besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit der ML in den verschiedenen Studiengruppen gibt Abb. 48 die ML in Bezug zum Gestationsalter in einem gemeinsamen, farbkodierten Streudiagramm wieder. In Abb. 49 ist die ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der zugehörigen Regressionsgeraden abgebildet. Abb. 50 und Abb. 51 zeigen die ML der euploiden Feten bzw. der aneuploiden Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter unter gleichzeitiger Darstellung des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der euploiden Feten.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Studienpopulationen zur Untersuchung der SFD und ML

Die Studienpopulationen der beiden Studien zur Untersuchung der SFD und ML unterscheiden sich voneinander.

In der Studie zur Länge der SFD wurden Ultraschallbilder von insgesamt 591 verschiedenen Feten untersucht. Hierbei handelte es sich in 394 Fällen um euploide Feten und in 197 Fällen um aneuploide Feten. Die Kohorte der aneuploiden Feten setzte sich aus 122 Feten mit Trisomie 21, 45 Feten mit Trisomie 18, 16 Feten mit Trisomie 13, acht Feten mit Turner-Syndrom und sechs Feten mit Triploidie zusammen. Die Verteilung der Karyotypen in der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD ist in Abb. 18 dargestellt.

Zusammensetzung der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD

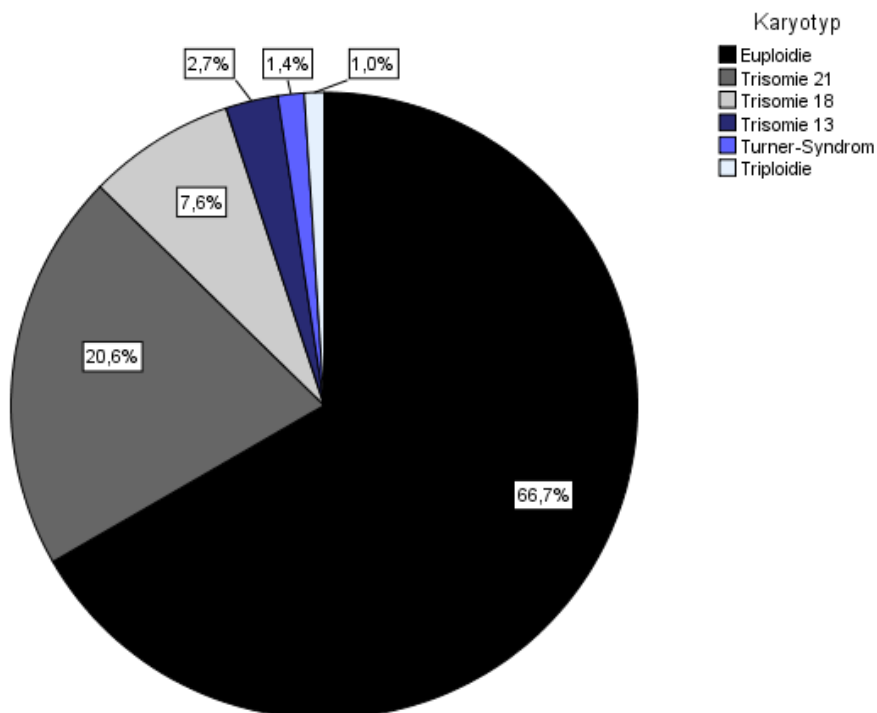


Abb. 18: Verteilung der Karyotypen in der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD, mit Angabe des prozentualen Anteils jedes Karyotyps an der Gesamtpopulation.

Als Basis der Studienpopulation für die Untersuchung der ML diente die Studienpopulation zur Untersuchung der SFD. Allerdings wurden 61 Fälle (10,3%) nicht in die Untersuchung der ML miteinbezogen, da bei Ihnen die Maxilla sonographisch nicht eindeutig zu identifizieren war. Bei Hoopmann et al. wurden acht weitere Fälle (1,4%) aufgrund des Vorliegens einer Gesichtsspalte ausgeschlossen. [80] Hierauf wurde in dieser Arbeit verzichtet. Zum einen, um so eine bessere Repräsentativität der Studienpopulation zu gewährleisten, da Gesichtsspalten bei Feten mit aneuploidem Karyotyp eine typische Malformation darstellen und zudem die Maxilla sonographisch gut zu identifizieren war; zum anderen, um auf diese Weise die Studienpopulation in den Kohorten mit ohnehin geringer Fallzahl zu vergrößern.

Insgesamt wurden somit 530 Feten hinsichtlich ihrer ML im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht. Hiervon handelte es sich in 347 Fällen um euploide Feten und in 183 Fällen um aneuploide Feten. Die Kohorte der aneuploiden Feten bestand aus 122 Feten mit Trisomie 21, 38 Feten mit Trisomie 18, zehn Feten mit Trisomie 13, acht Feten mit Turner-Syndrom und fünf Feten mit Triploidie. Die Zusammensetzung der Studienpopulation zur Untersuchung der ML zeigt Abb. 19.

Zusammensetzung der Studienpopulation zur Untersuchung der Maxillallänge

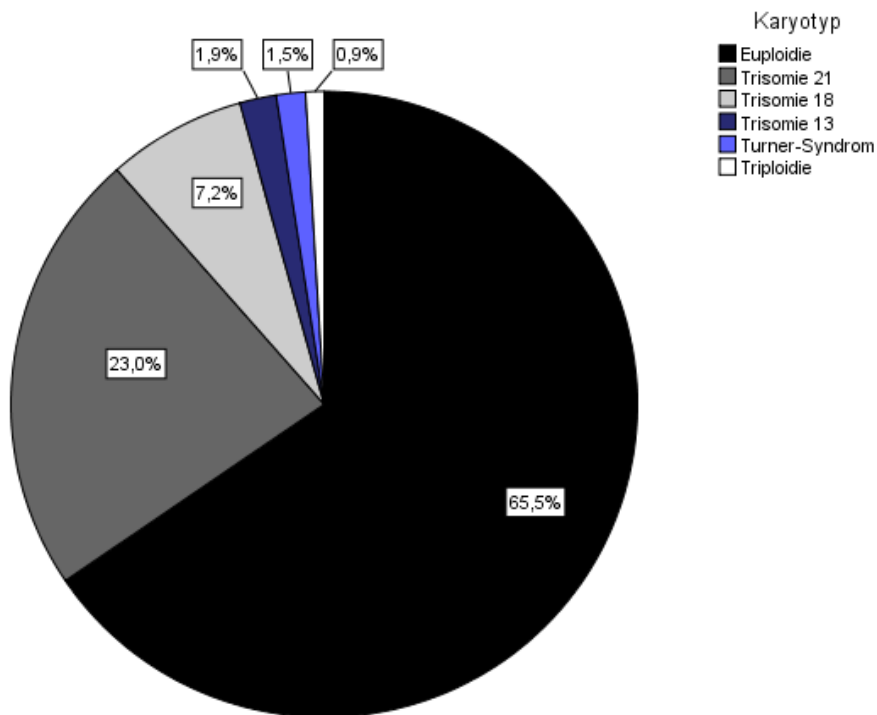


Abb. 19: Verteilung der Karyotypen in der Studienpopulation zur Untersuchung der ML, mit Angabe des prozentualen Anteils jedes Karyotyps an der Gesamtpopulation.

3.1.1 Maternales Alter

In der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD lag das Alter der Schwangeren zwischen 17,3 Jahren und 47,6 Jahren. Die Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation dieser Studie ist in Abb. 20 dargestellt.

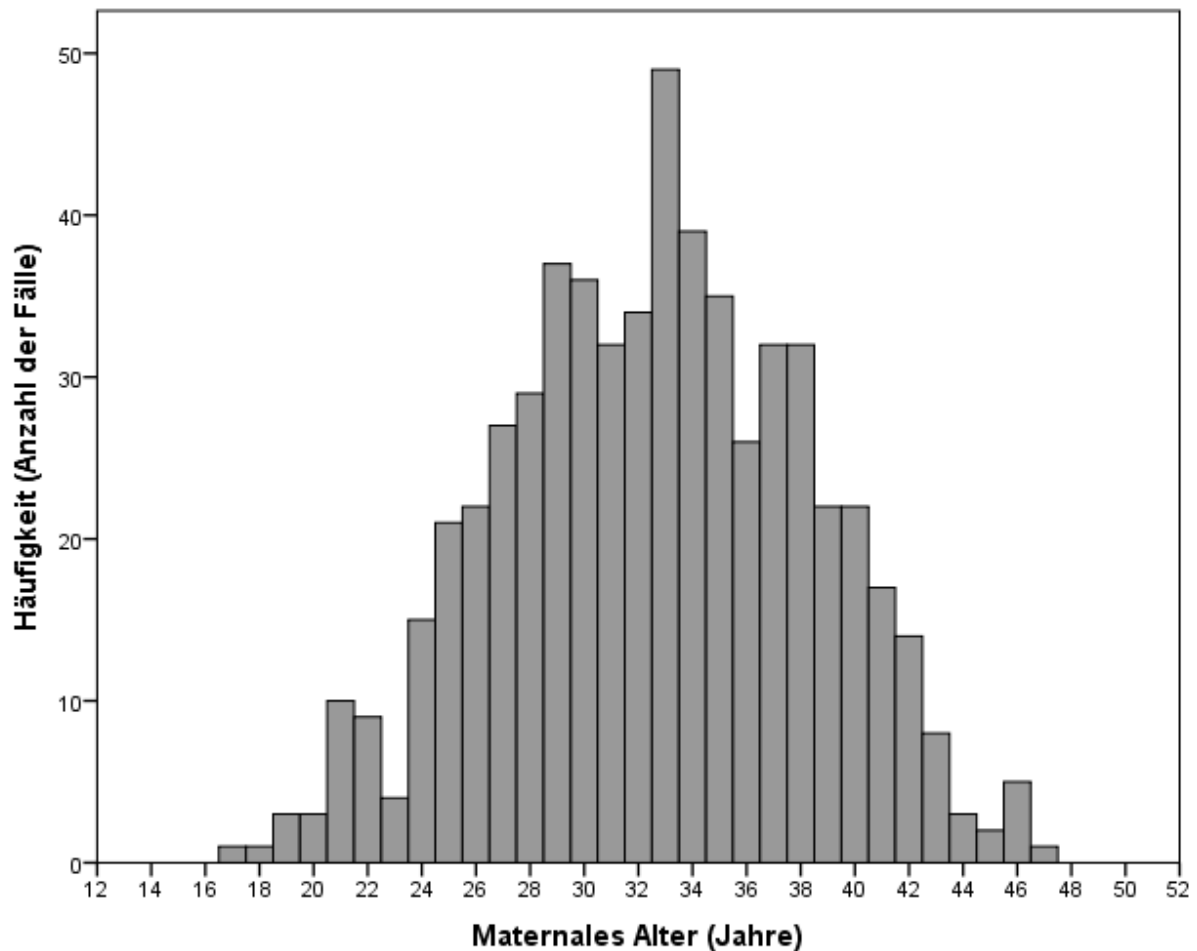


Abb. 20: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung der SFD lag das mediane maternale Alter in der Gruppe der euploiden Feten bei 32,1 (IQR 28,5-35,5) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 37,2 (IQR 32,3-40,0) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 36,1 (IQR 31,1-39,6) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 34,1 (IQR 33,0-39,1) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 28,5 (IQR 25,5-31,2) Jahren und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 28,8 (IQR 27,8-32,5) Jahren. Die Verteilung des maternalen Alters gibt, nach Karyotyp aufgeschlüsselt, Abb. 21 wieder.

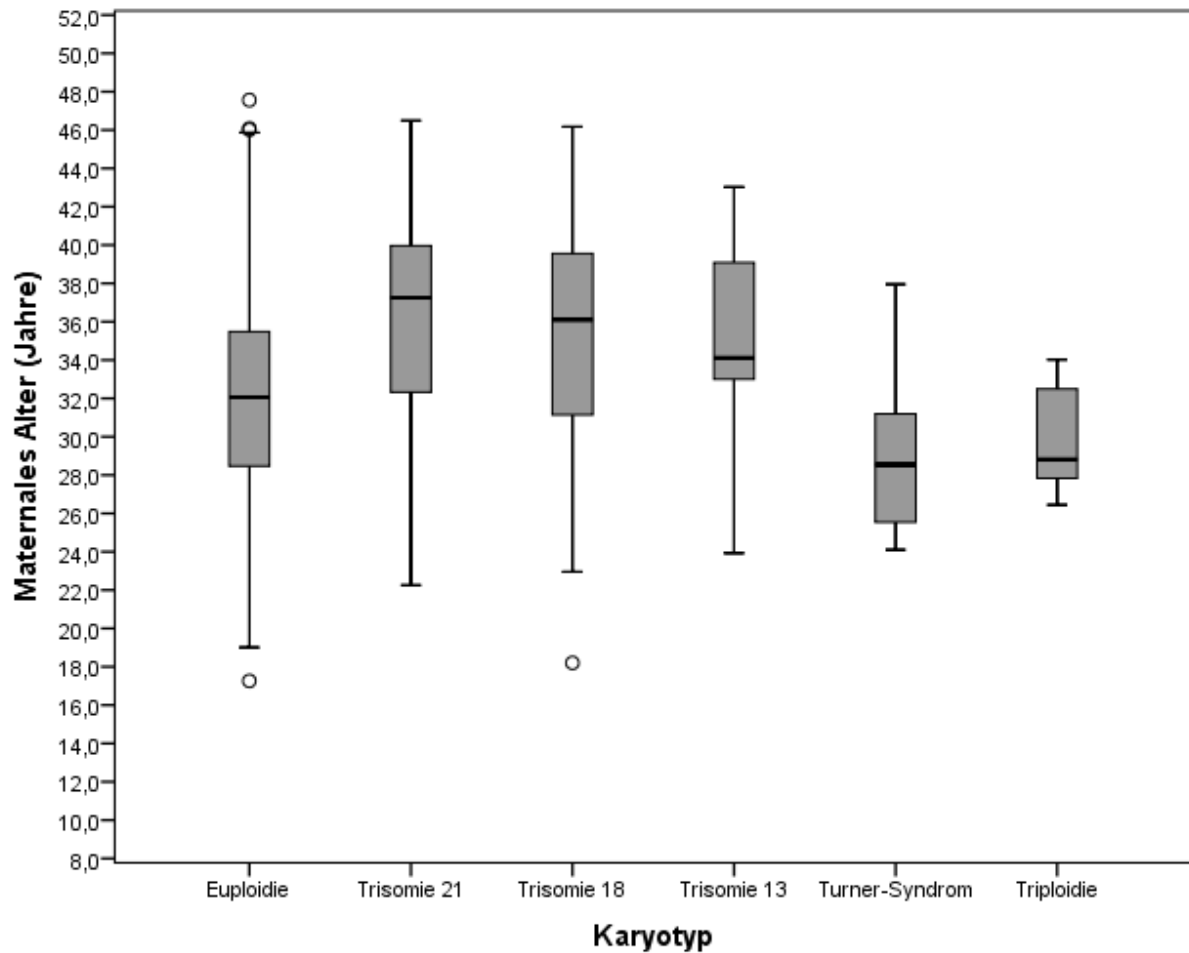


Abb. 21: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

In der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML lag das Alter der Schwangeren zwischen 17,3 und 47,6 Jahren. Die Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation dieser Studie ist in Abb. 22 dargestellt.

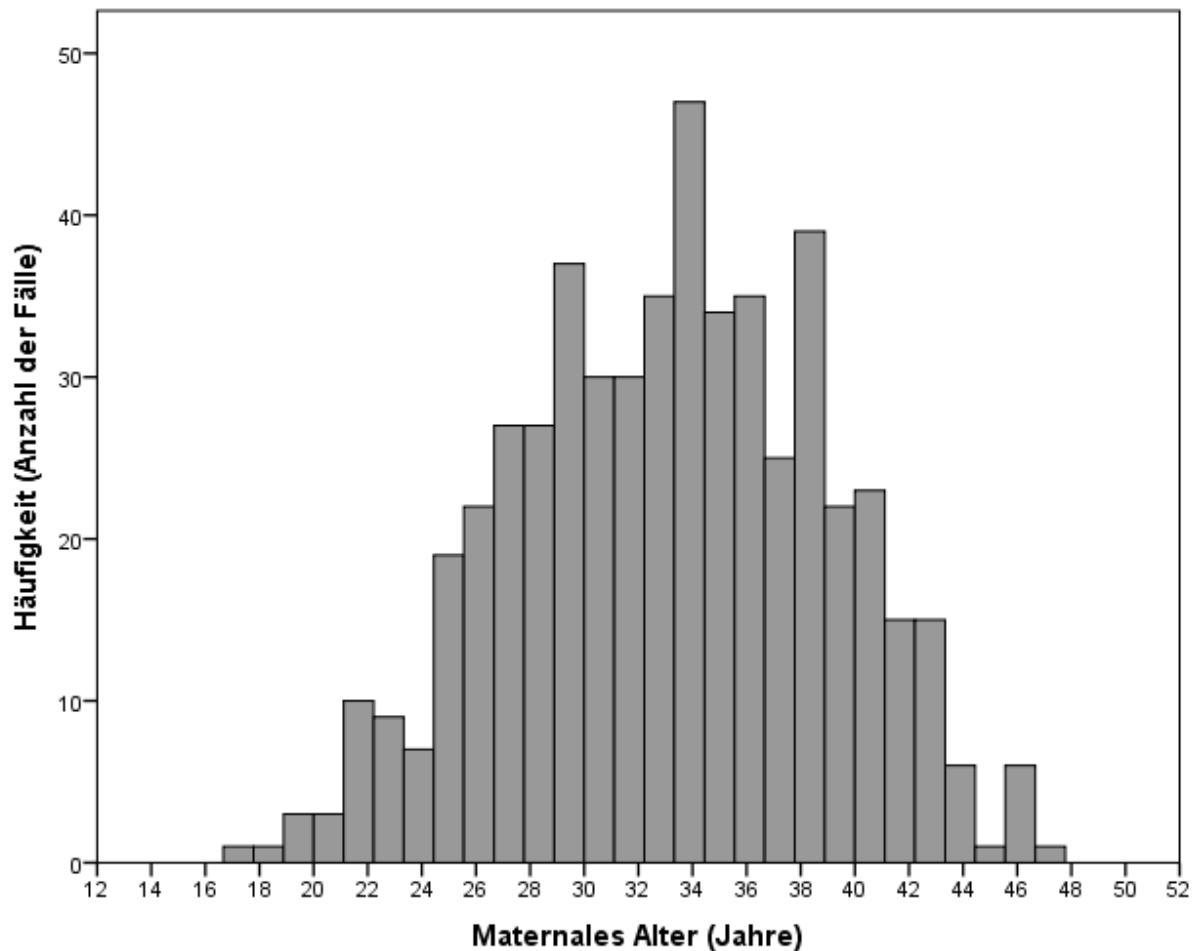


Abb. 22: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung der ML lag das mediane maternale Alter in der Gruppe der euploiden Feten bei 32,1 (IQR 28,4-35,5) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 37,2 (IQR 32,3-40,0) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 36,8 (IQR 31,1-39,9) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 34,7 (IQR 33,8-39,4) Jahren, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 28,5 (IQR 25,5-31,2) Jahren und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 28,6 (IQR 27,8-29,0) Jahren. Die Verteilung des maternalen Alters ist, nach Karyotyp aufgeschlüsselt, in Abb. 23 dargestellt.

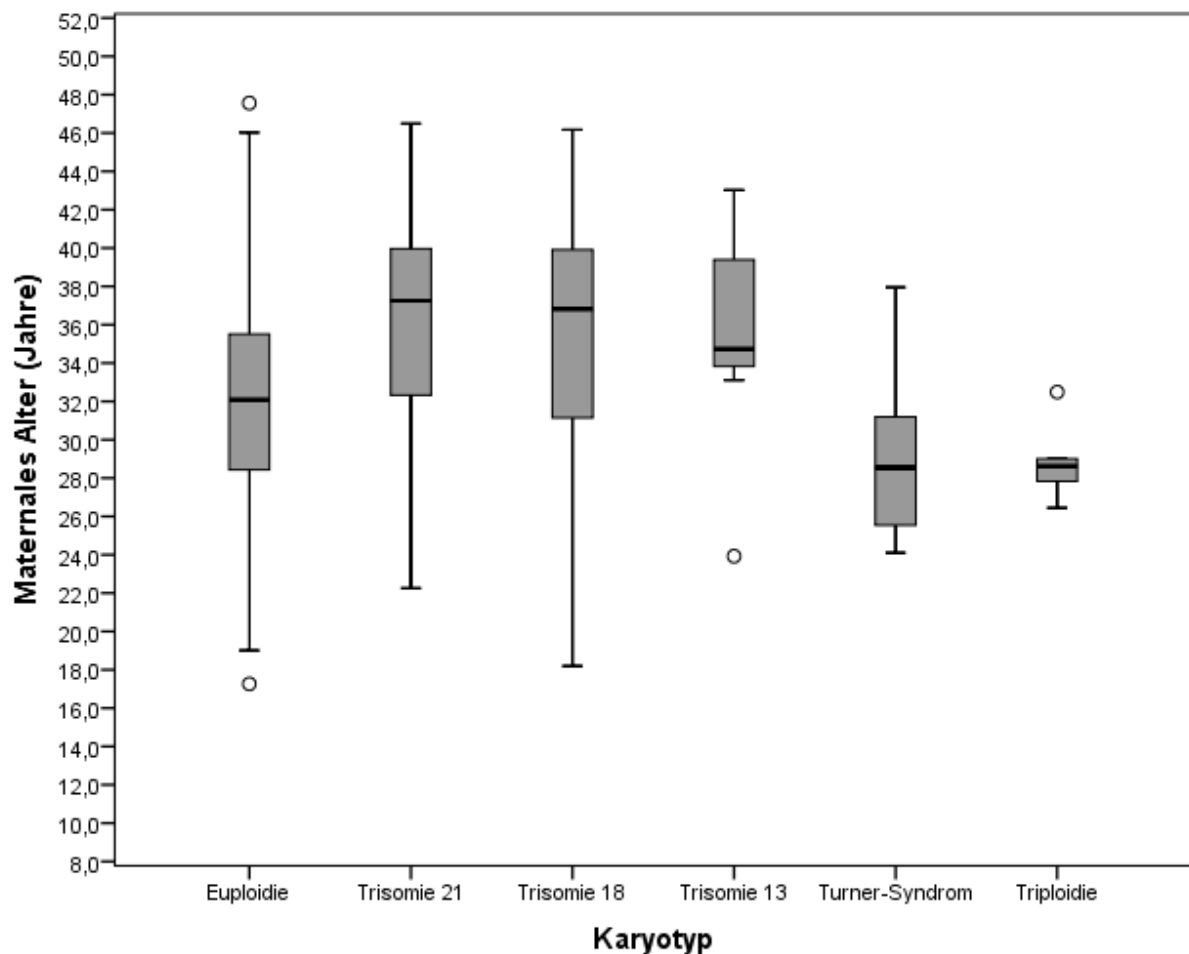


Abb. 23: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

3.1.2 Gestationsalter

In der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD lag das Gestationsalter zwischen 15,0 Wochen und 40,7 Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation dieser Studie ist in Abb. 24 dargestellt.

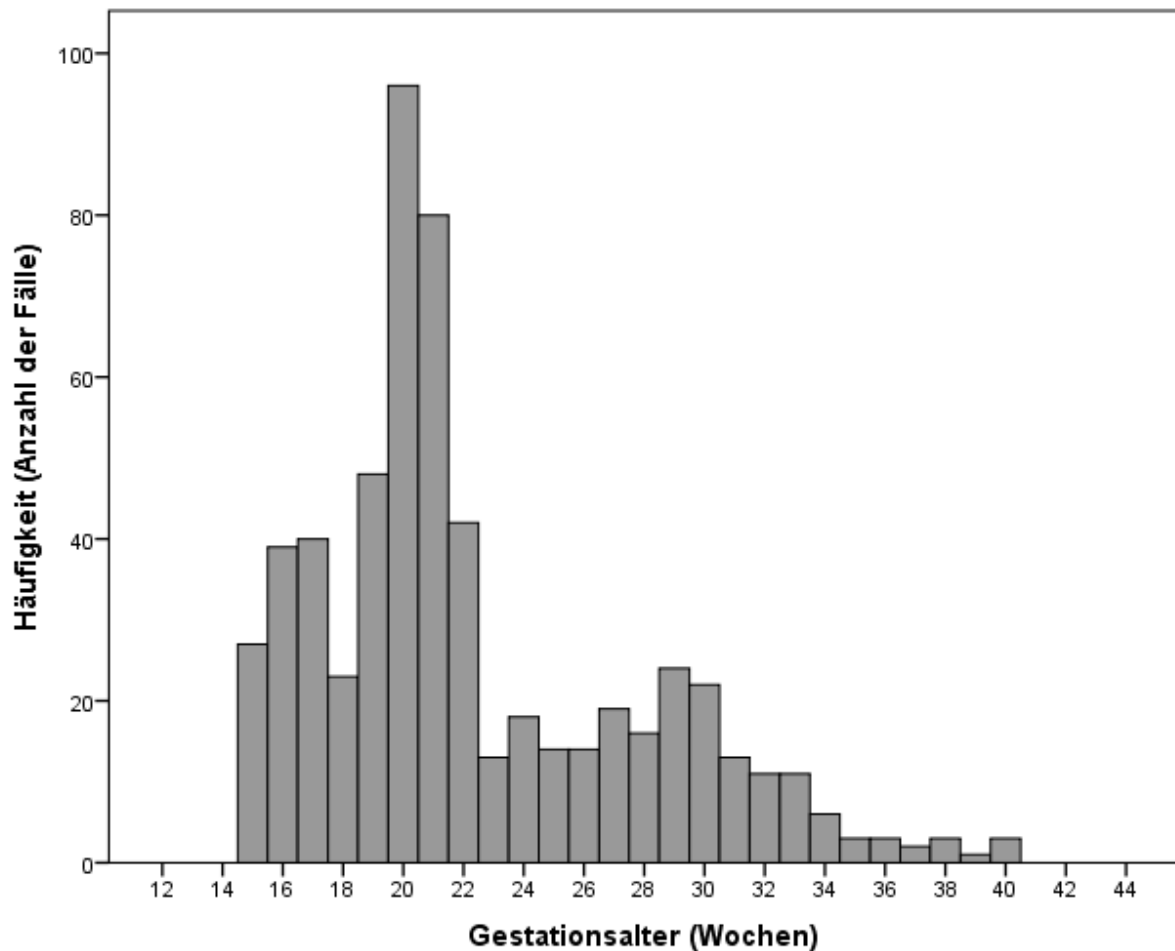


Abb. 24: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung der SFD lag das mediane Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten bei 21,1 (IQR 19,4-26,0) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 20,7 (IQR 18,3-24,9) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 24,6 (IQR 20,9-29,7) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 22,5 (IQR 20,8-25,6) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 20,2 (IQR 16,6-21,6) Wochen und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 18,4 (IQR 16,7-20,6) Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters ist, nach Karyotyp aufgeschlüsselt, in Abb. 25 dargestellt.

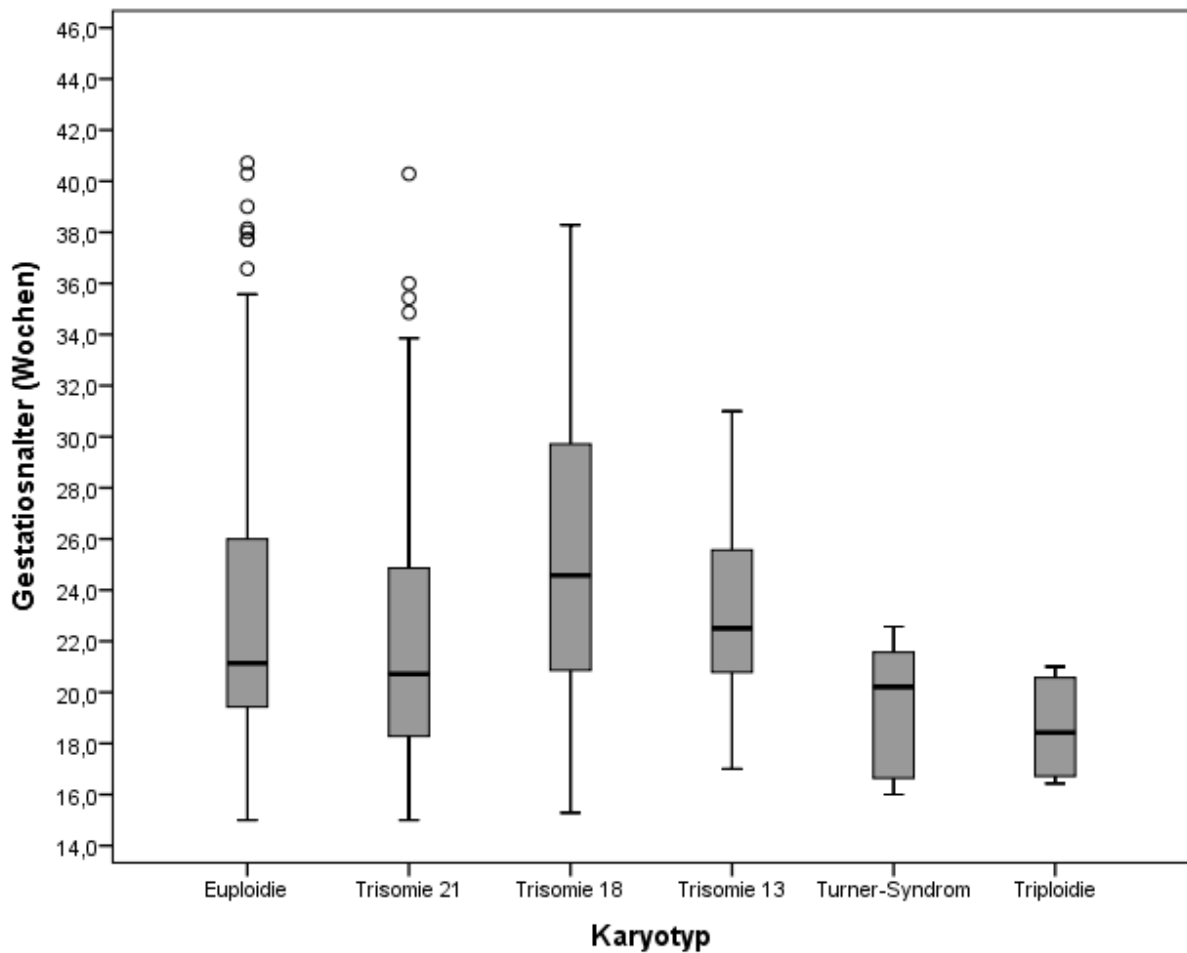


Abb. 25: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

In der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML lag das Gestationsalter zwischen 15,0 und 40,3 Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation dieser Studie zeigt Abb. 26.

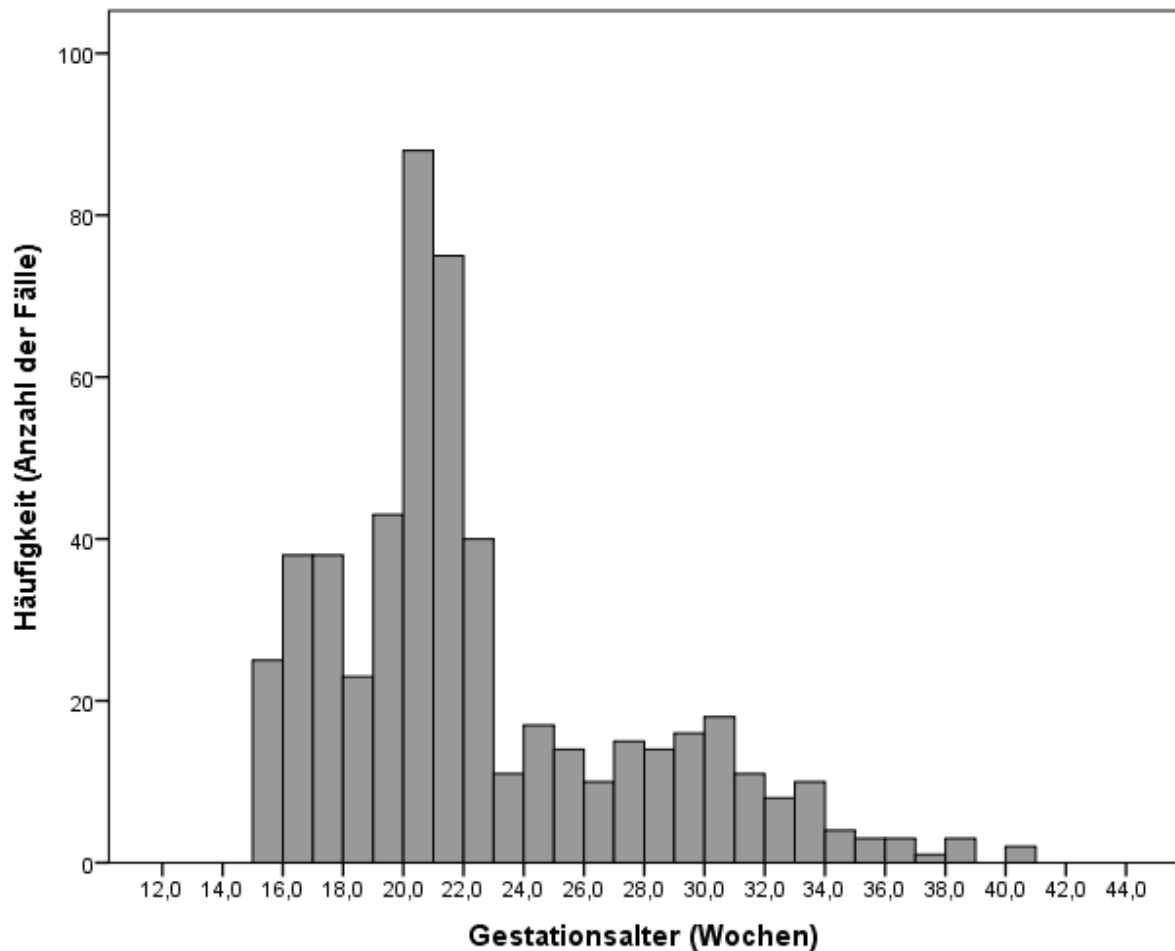


Abb. 26: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML

Zum Zeitpunkt der Untersuchung der ML lag das mediane Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten bei 21,0 (IQR 19,3-24,6) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 20,7 (IQR 18,3-24,9) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 23,4 (IQR 20,7-29,7) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 21,9 (IQR 20,4-24,7) Wochen, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 20,2 (IQR 16,6-21,6) Wochen und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 17,6 (IQR 16,7-19,3) Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters ist, nach Karyotyp aufgeschlüsselt, in Abb. 27 dargestellt.

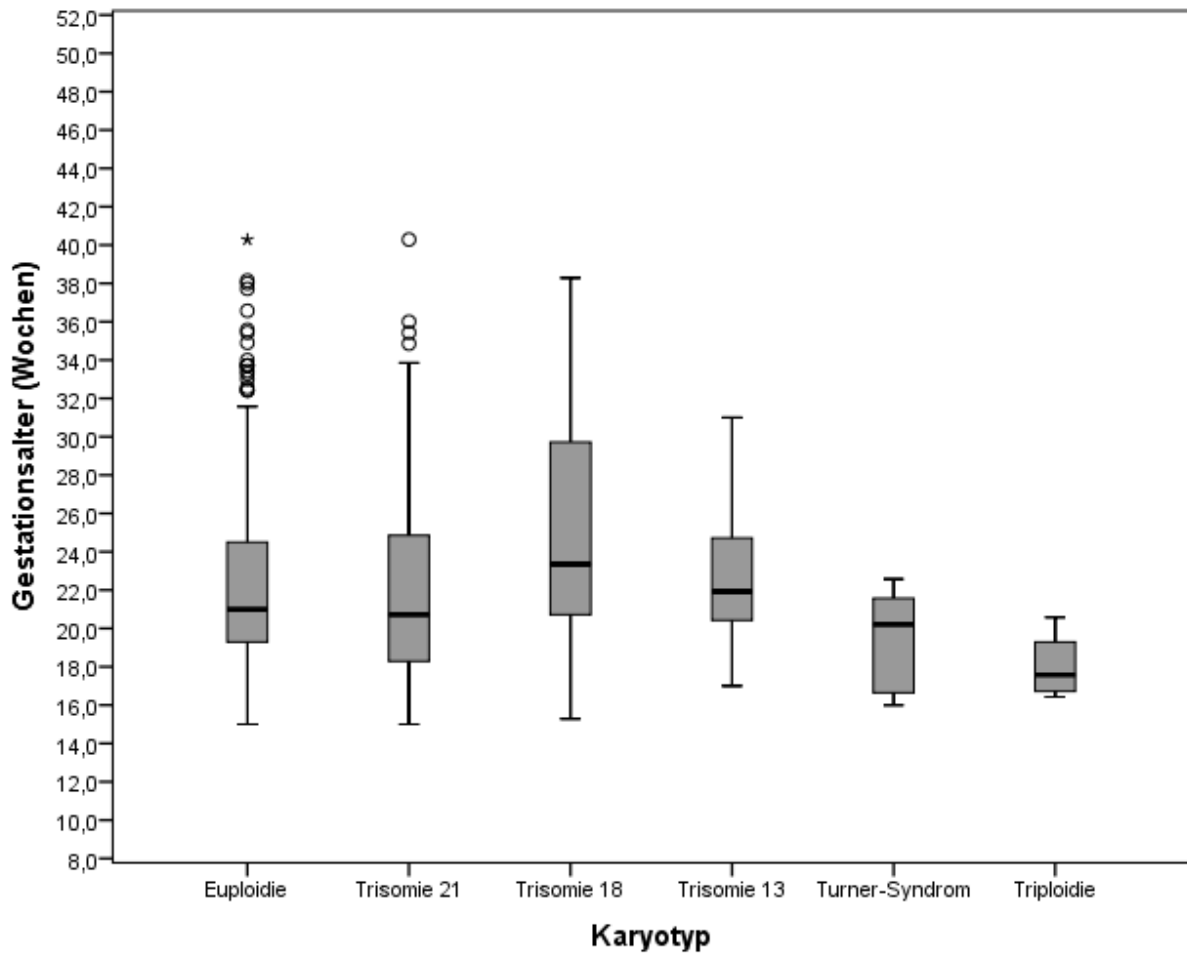


Abb. 27: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

3.1.3 Tabellarische Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in den Studienpopulationen zur Untersuchung der SFD und ML

Eine abschließende Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in den Populationen der Studien zur Untersuchung der SFD und der ML wird in Tab. 1 und Tab. 2 aufgezeigt.

Tab. 1: Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD.

Karyotyp	Maternales Alter (Jahre) Median (IQR)	Gestationsalter (Wochen) Median (IQR)
Euploidie n = 394	32,1 (28,5-35,5)	21,1 (19,4-26,0)
Trisomie 21 n = 122	37,2 (32,3-40,0)	20,7 (18,3-24,9)
Trisomie 18 n = 45	36,1 (31,1-39,6)	24,6 (20,9-29,7)
Trisomie 13 n = 16	34,1 (33,0-39,1)	22,5 (20,8-25,6)
Turner-Syndrom n = 8	28,5 (25,5-31,2)	20,2 (16,6-21,6)
Triploidie n = 6	28,8 (27,8-32,5)	18,4 (16,7-20,6)

Tab. 2: Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in der Studienpopulation zur Untersuchung der ML.

Karyotyp	Maternales Alter (Jahre) Median (IQR)	Gestationsalter (Wochen) Median (IQR)
Euploidie n = 347	32,1 (28,4-35,5)	21,0 (19,3-24,6)
Trisomie 21 n = 122	37,2 (32,3-40,0)	20,7 (IQR 18,3-24,9)
Trisomie 18 n = 38	36,8 (31,1-39,9)	23,4 (20,7-29,7)
Trisomie 13 n = 10	34,7 (33,8-39,4)	21,9 (20,4-24,7)
Turner-Syndrom n = 8	28,5 (25,5-31,2)	20,2 (16,6-21,6)
Triploidie n = 5	28,6 (27,8-29,0)	17,6 (16,7-19,3)

3.2 Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der SFD

3.2.1 Reproduzierbarkeit der Messungen

Bei der zweifachen Messung der SFD bewegten sich alle Längenwerte bei euploiden und aneuploiden Feten zwischen 0,54 cm und 2,56 cm. In der Gesamtpopulation lag der Median aller mittleren Messwerte der SFD aus den beiden Messdurchgängen bei 1,17 (IQR 0,97-1,43) cm. Die Differenz der beiden Messdurchgänge der SFD lag zwischen -0,36 cm und 0,40 cm. Die mittlere Differenz der beiden Messdurchgänge lag bei 0,01 cm. In 95% der Fälle lag die Differenz der beiden Messdurchgänge zwischen -0,12 cm und 0,14 cm. Das entsprechende Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der SFD wurde unter Berücksichtigung des 95%-Übereinstimmungsintervalls erstellt und ist in Abb. 28 dargestellt.

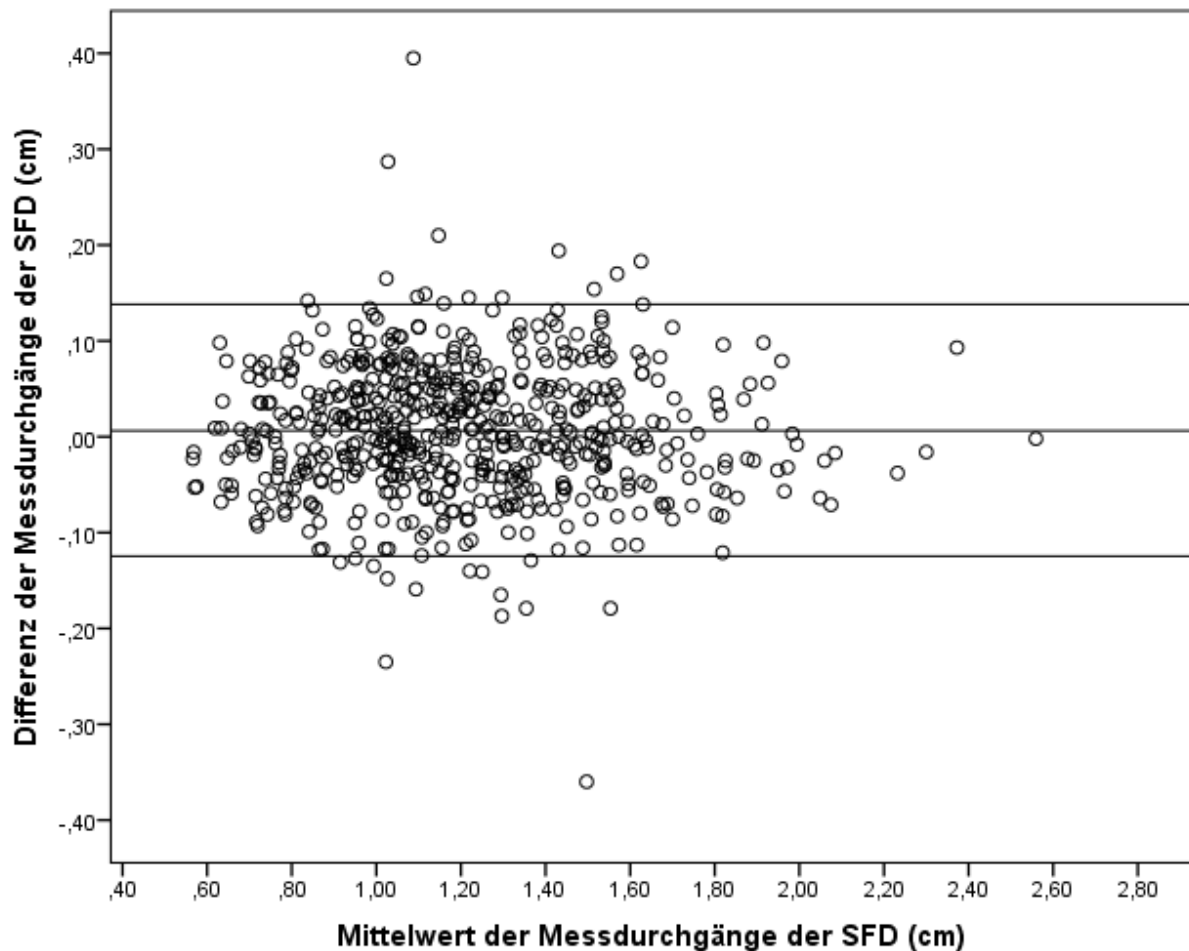


Abb. 28: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der SFD. Auf der X-Achse sind die jeweiligen Mittelwerte der beiden Messdurchgänge und auf der Y-Achse die jeweilige Differenz der beiden Messdurchgänge aufgetragen. Die zentrale horizontale Linie repräsentiert die mittlere Differenz der beiden Messdurchgänge, die beiden umrahmenden horizontalen Linien markieren das 95%-Übereinstimmungsintervall -0,12-0,14 cm.

3.2.2 Länge der SFD

In der Gruppe der euploiden Feten lag die mediane SFD bei 1,25 (IQR 1,04-1,50) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 0,97 (IQR 0,79-1,17) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 1,18 (IQR 1,04-1,45) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 1,01 (IQR 0,84-1,14) cm, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 0,91 (IQR 0,75-1,17) cm und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 0,89 (IQR 0,72-0,94) cm. Die Längenwerte der SFD in den verschiedenen Studiengruppen werden in Abb. 29 dargestellt.

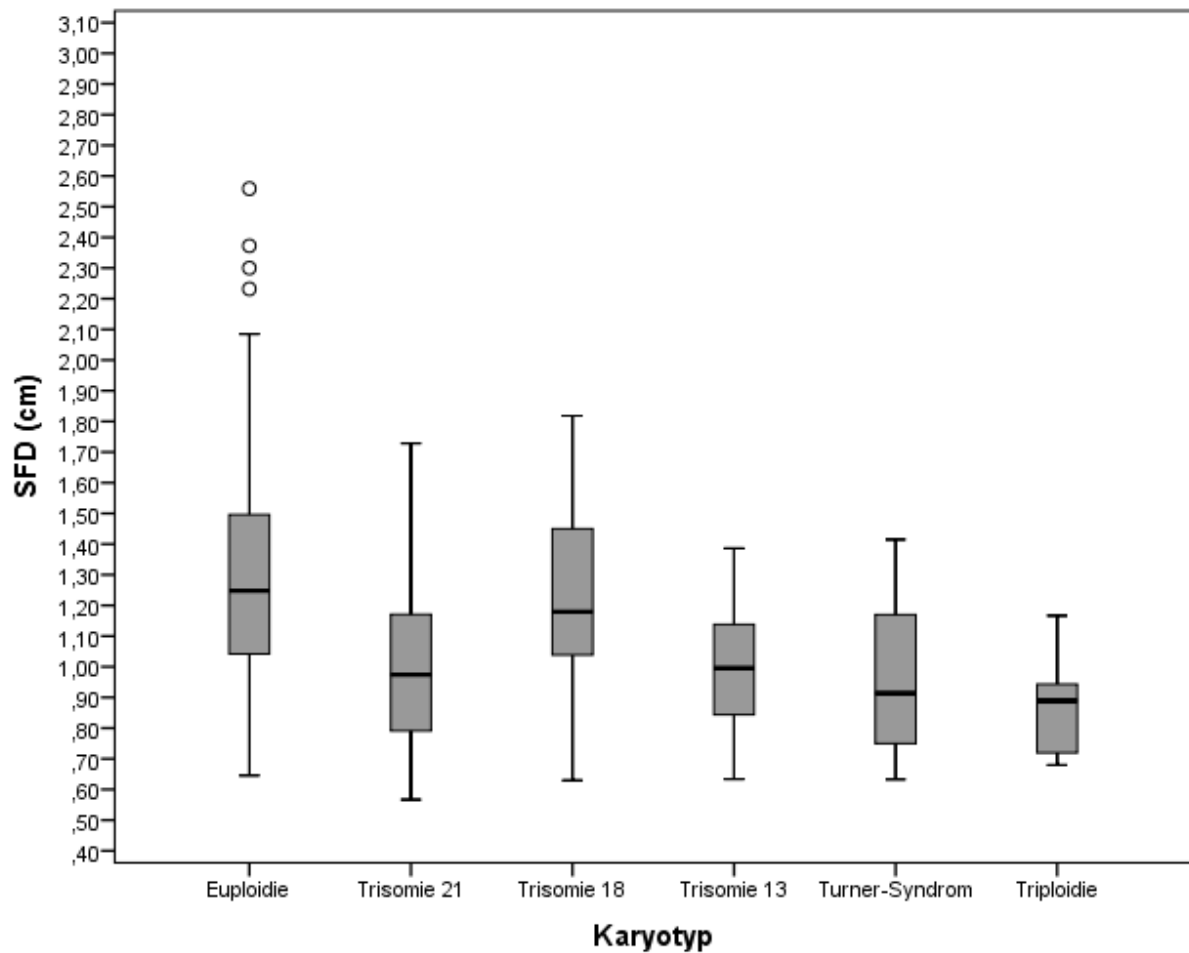


Abb. 29: Längenwerte der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

Eine abschließende Übersicht über die Längenwerte der SFD in den verschiedenen Studiengruppen ist in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: Übersicht über die Längenwerte der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.

Karyotyp	Median (IQR) (cm)	95%-Konfidenzintervall des Medians (cm)
Euploidie n = 394	1,25 (1,04-1,50)	1,22-1,29
Trisomie 21 n = 122	0,97 (0,79-1,17)	0,92-1,05
Trisomie 18 n = 45	1,18 (1,04-1,45)	1,10-1,30
Trisomie 13 n = 16	1,01 (0,84-1,14)	0,85-1,13
Turner-Syndrom n = 8	0,91 (0,75-1,17)	0,71-1,30
Triploidie n = 6	0,89 (0,72-0,94)	0,70-1,05

3.2.3 Korrelation der SFD mit dem Gestationsalter

Bei der bivariaten Korrelationsanalyse zwischen der SFD und dem Gestationsalter lag der Spearman-Korrelationskoeffizient ρ in der Gruppe der euploiden Feten bei 0,786 ($p < 0,01$), in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 0,698 ($p < 0,01$), in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 0,790 ($p < 0,01$) und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 0,565 ($p < 0,02$). Abb. 30 bis Abb. 33 zeigen die zugehörigen Streudiagramme, für die Gruppe der Feten mit euploidem Karyotyp, Trisomie 21 sowie Trisomie 18 auch mit linearer Regressionsgerade sowie zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI). Auf die Darstellung einer linearen Regressionsgeraden für das Streudiagramm der Feten mit Trisomie 13 wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. In Abb. 34 und Abb. 35 werden die Streudiagramme für die Gruppen der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie wiedergegeben. Auf Basis sachlogischer Überlegungen wird für diese beiden Studiengruppen ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der SFD und dem Gestationsalter wie bei den euploiden

Feten und den Feten mit Trisomie 21, 18 sowie 13 angenommen. In den Streudiagrammen der Gruppen der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie wurde aufgrund der geringen Fallzahl auf die Darstellung einer linearen Regressionsgerade verzichtet.

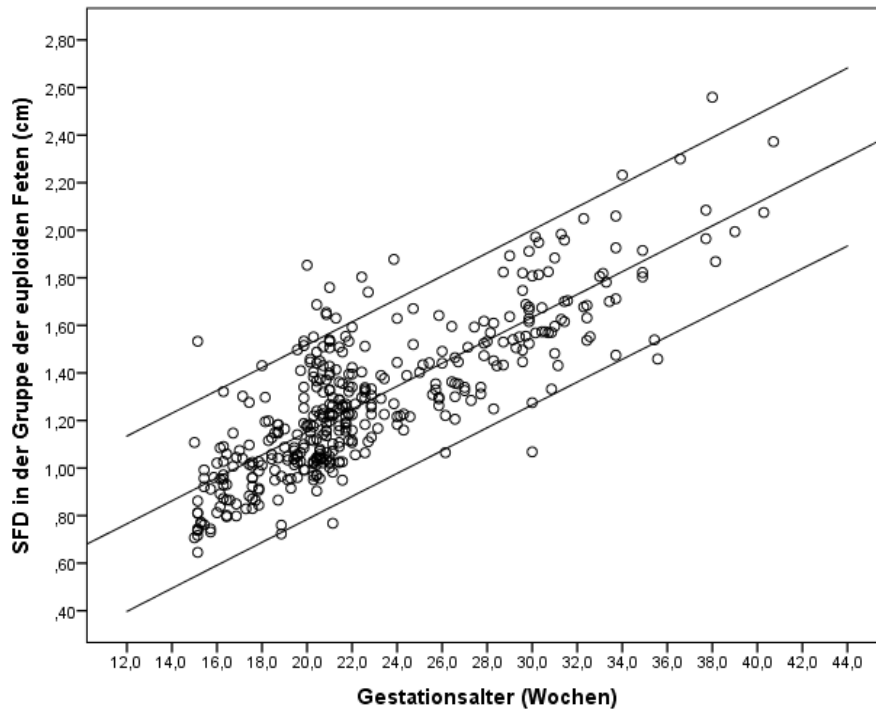


Abb. 30: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten, $\rho = 0,786$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

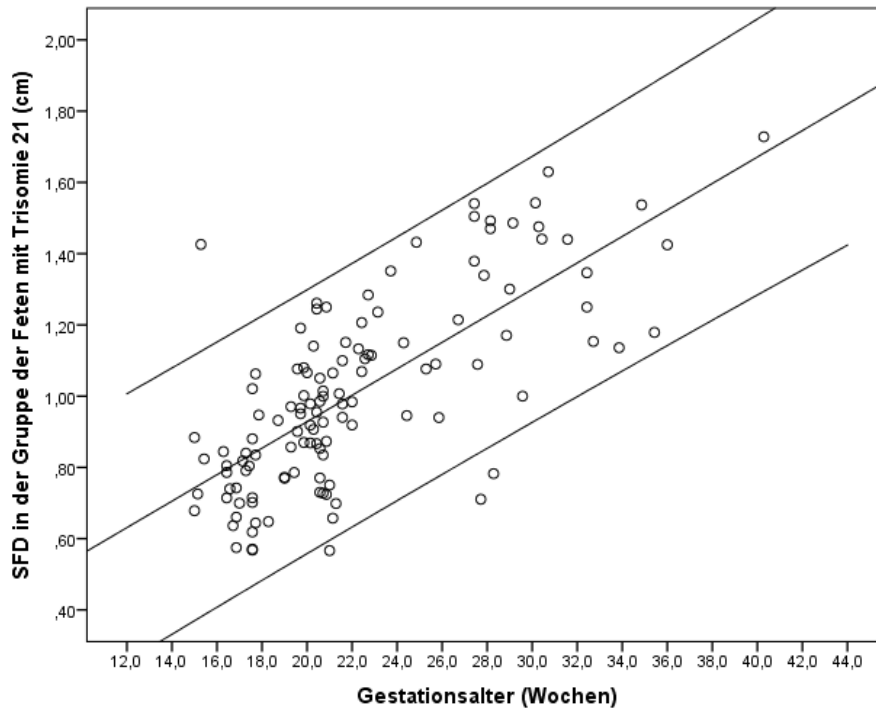


Abb. 31: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21, $\rho = 0,698$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

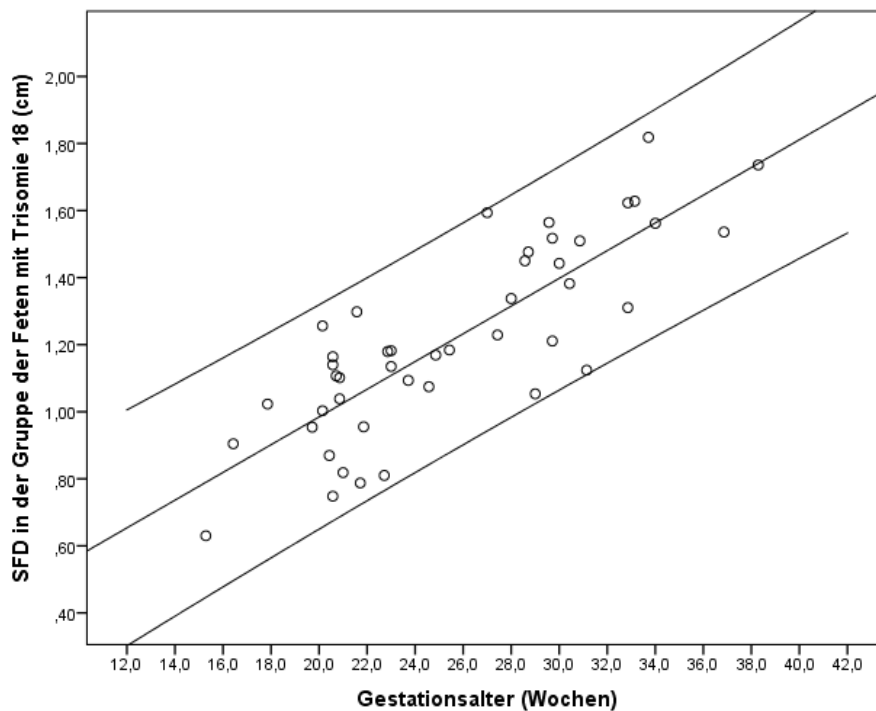


Abb. 32: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18, $\rho = 0,790$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

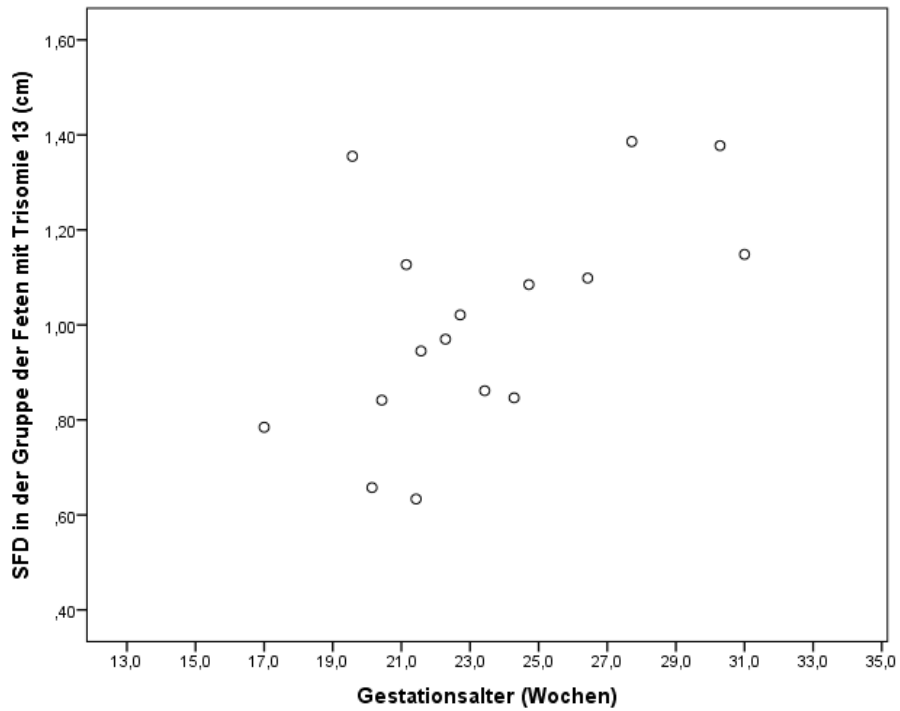


Abb. 33: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13, $\rho = 0,565$.

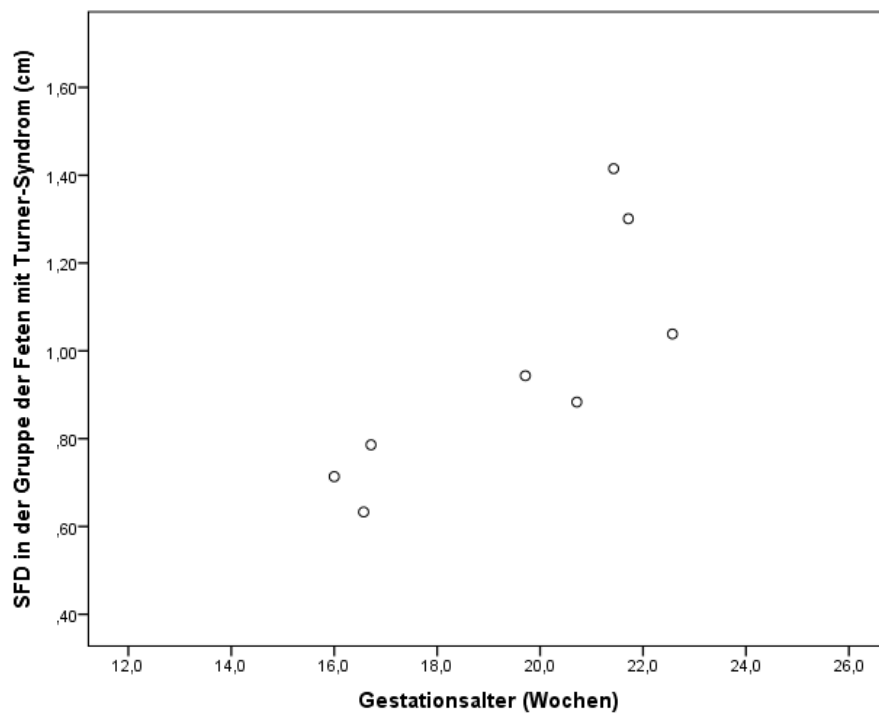


Abb. 34: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom.

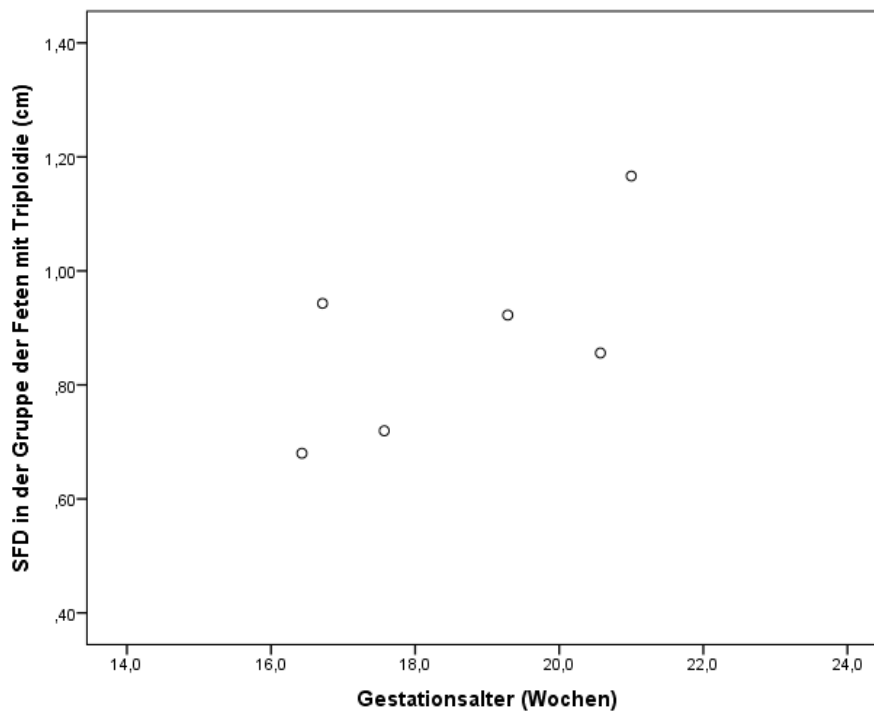


Abb. 35: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Triploidie.

3.2.4 Binär logistische Regressionsanalyse

Mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse konnte in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 in Bezug auf die euploiden Feten in 78,7% der Fälle der Karyotyp korrekt vorhergesagt werden (Nagelkerke R-Quadrat $R^2 = 0,212$; Regressionskoeffizient B der SFD $B = -3,472$; Odds-Ratio der SFD 0,031, 95%-KI der Odds-Ratio 0,013-0,076). Hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 21 erreichte dieses Verfahren eine Sensitivität von 40,2 und eine Spezifität von 90,6. Insgesamt war das Regressionsmodell, ebenso wie der Regressionskoeffizient B der SFD, auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen betrug in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 0,51. Dies entspricht einem starken Effekt.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 konnte in Bezug auf die euploiden Feten in 47,2% der Fälle der Karyotyp korrekt vorhergesagt werden (Nagelkerke R-Quadrat $R^2 = 0,009$; Regressionskoeffizient B der SFD $B = -0,738$; Odds-Ratio der SFD 0,478, 95%-KI der Odds-Ratio 0,168-1,358). Hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 18 erreichte die binär logistische Regressionsanalyse eine Sensitivität von 62,2 und eine Spezifität von 45,4. Insgesamt war das Regressionsmodell allerdings auf dem Niveau $p = 0,156$ nicht signifikant, der Regressionskoeffizient B der SFD war auf dem

Niveau $p = 0,166$ nicht signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen betrug in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 0,1. Dies entspricht einem schwachen Effekt.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 konnte in Bezug auf die euploiden Feten in 96,3% der Fälle der Karyotyp korrekt vorhergesagt werden (Nagelkerke R-Quadrat $R^2 = 0,123$; Regressionskoeffizient B der SFD $B = -3,901$; Odds-Ratio der SFD 0,020; 95%-KI der Odds-Ratio 0,002-0,203). Hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 13 erreichte die binär logistische Regressionsanalyse eine Sensitivität von 12,5 und eine Spezifität von 99,7. Insgesamt war das Regressionsmodell auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant, der Regressionskoeffizient B der SFD war auf dem Niveau $p = 0,001$ signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen betrug in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 0,37. Dies entspricht einem mittleren Effekt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4: Übersicht über die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 21, 18 und 13.

Karyotyp	Richtig vorhergesagter Karyotyp (% der Fälle)	Sensitivität	Spezifität	Signifikanzniveau p des Regressionsmodells	Effektstärke f nach Cohen
Trisomie 21	78,7	40,2	90,6	$< 0,001$	0,52
Trisomie 18	47,2	62,2	45,4	0,156	0,10
Trisomie 13	96,3	12,5	99,7	$< 0,001$	0,37

3.2.5 Gliederung in Perzentilen

Die Gleichung der Regressionsgeraden der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie die Geradengleichungen des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter können Tab. 5 entnommen werden.

Tab. 5: Übersicht über die Regressionsgerade der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie das 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentil der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.

Bezeichnung der Geraden	Geradengleichung
Regressionsgerade (R²)	$y = 0,0482x + 0,1877$ (0,6593)
1%-Perzentil	$y = 0,0482(x - 15) + 0,52718$
5%-Perzentil	$y = 0,0482(x - 15) + 0,6884$
50%-Perzentil	$y = 0,0482(x - 15) + 0,88016$
95%-Perzentil	$y = 0,0482(x - 15) + 1,256425$
99%-Perzentil	$y = 0,0482(x - 15) + 1,45142$

Insgesamt lag die SFD in der Gruppe der euploiden Feten in drei Fällen (0,76%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 19 Fällen (4,82%) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD in dieser Gruppe.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 lag die SFD in 28 Fällen (22,95%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 63 Fällen (51,64%) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 lag die SFD in acht Fällen (17,78%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 19 Fällen (42,22%) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 lag die SFD in fünf Fällen (31,25%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 12 Fällen (75,0 %) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom lag die SFD in keinem Fall (0,0%) unterhalb des 1%-Perzentils und in vier Fällen (50,0%) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Triploidie lag die SFD in keinem Fall (0,0%) unterhalb des 1%-Perzentils und in drei Fällen (50,0%) unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten.

Tab. 6 fasst die hier vorgestellten Ergebnisse zusammen.

Tab. 6: Übersicht über den absoluten und prozentualen Anteil der euploiden und aneuploiden Feten, die unterhalb des 1%- und 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lagen.

Karyotyp	Sphenofrontale Distanz			
	Unterhalb des 1% Perzentils		Unterhalb des 5%-Perzentils	
	n	%	n	%
Euploidie	3	0,76	19	4,82
Trisomie 21	28	22,95	63	51,64
Trisomie 18	8	17,78	19	42,22
Trisomie 13	5	31,25	12	75,0
Turner-Syndrom	0	0,0	4	50,0
Triploidie	0	0,0	3	50,0

Das nachfolgende Streudiagramm gibt zur Verdeutlichung der oben genannten Ergebnisse die SFD in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp wieder (siehe Abb. 36), Abb. 37 zeigt die SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der zugehörigen Regressionsgeraden. In Abb. 38 ist die SFD in Bezug zum Gestationsalter für die Gruppe der euploiden Feten inklusive des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der SFD in dieser Gruppe dargestellt. Abb. 39 zeigt die SFD in Bezug zum Gestationsalter in den aneuploiden Studiengruppen inklusive des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der SFD in der Gruppe der euploiden Feten.

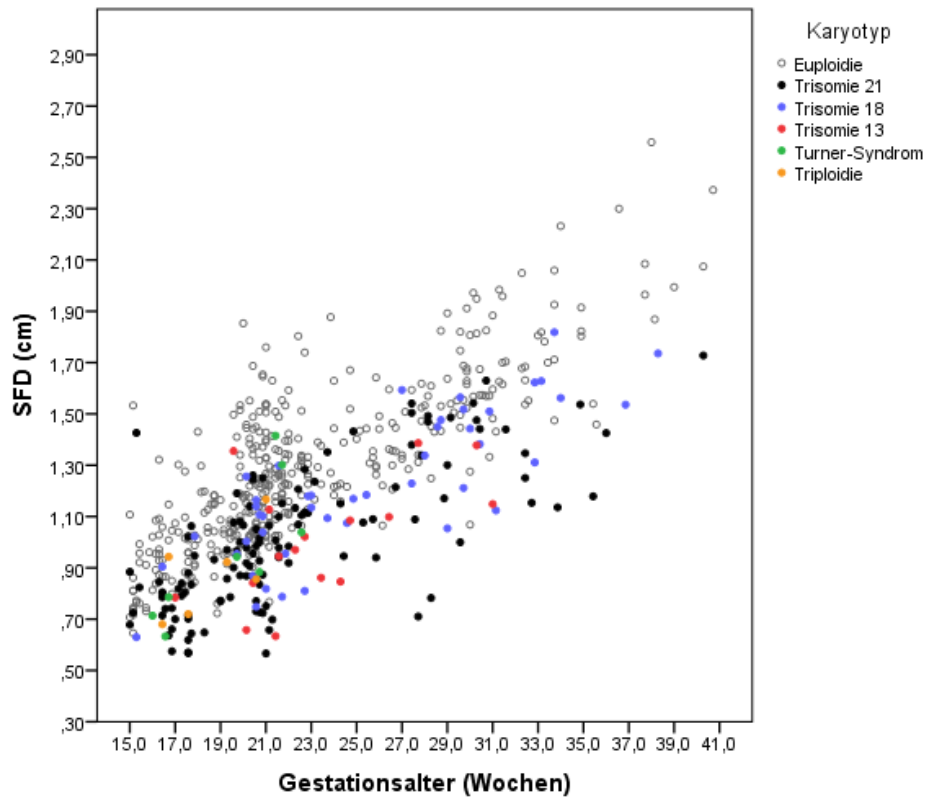


Abb. 36: SFD in den verschiedenen Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp.

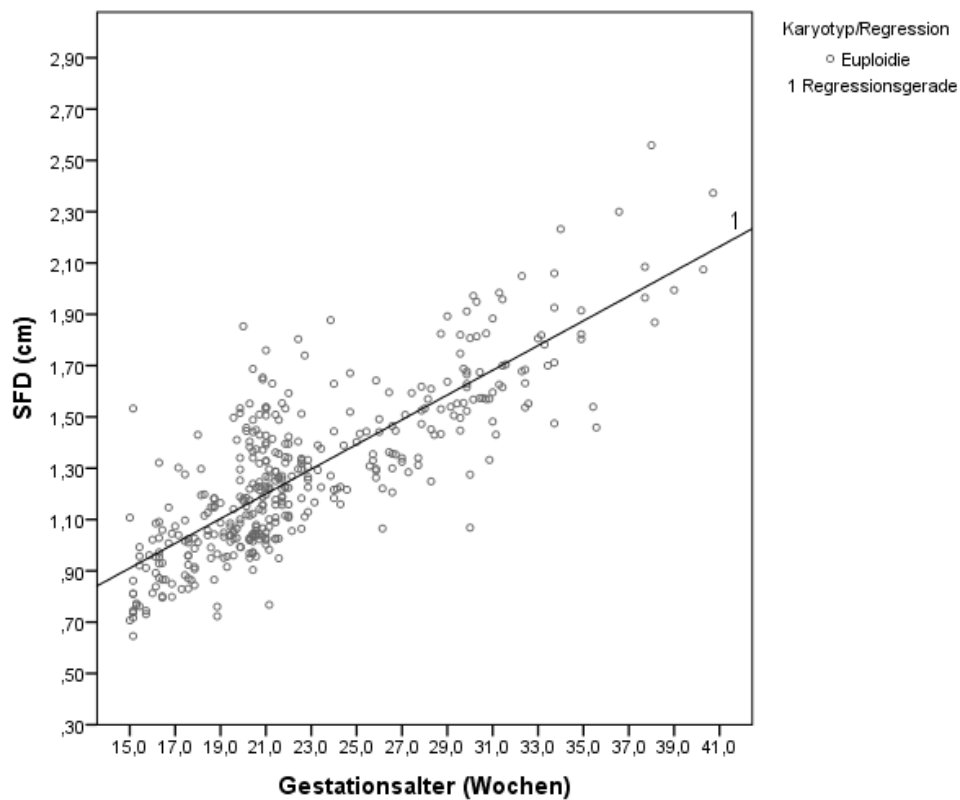


Abb. 37: SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der Regressionsgeraden $y = 0,0482 \cdot x + 0,1877$ ($R^2 = 0,6593$).

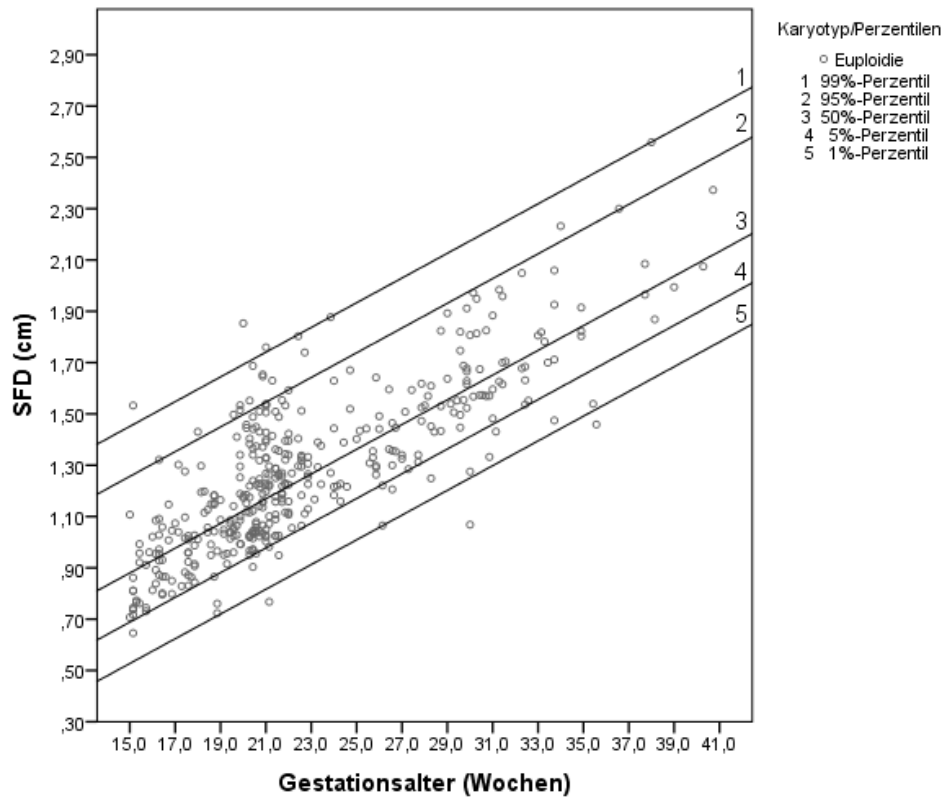


Abb. 38: SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,52718$), 5%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,6844$), 50%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,88016$), 95%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,256425$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,45142$) der SFD der Feten in dieser Gruppe in Bezug zum Gestationsalter.

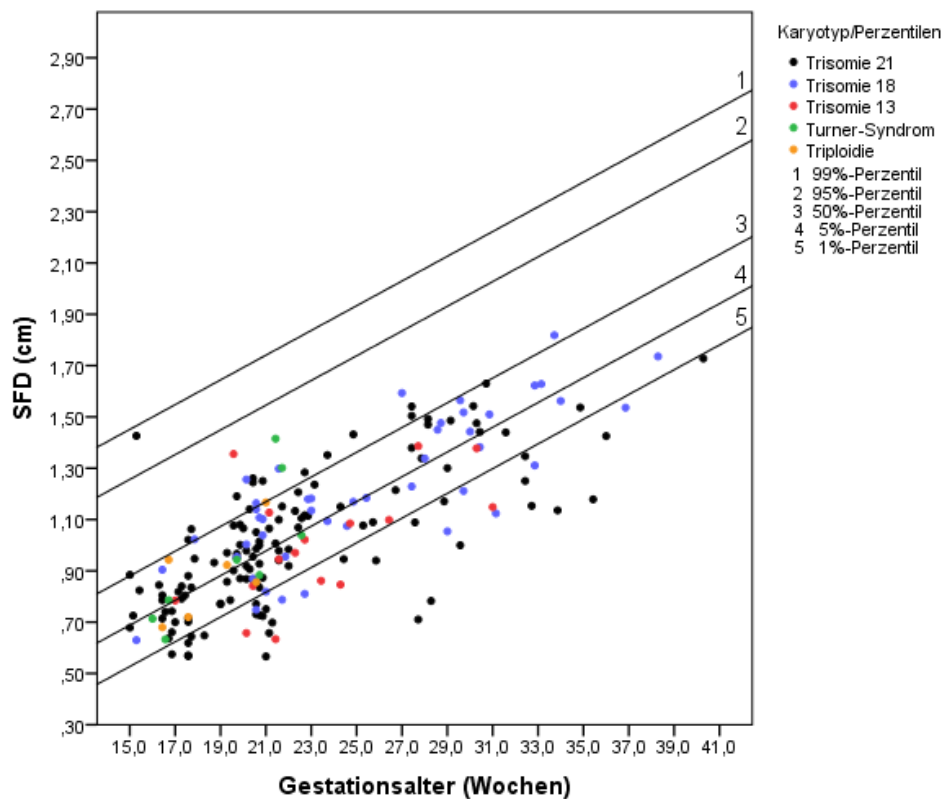


Abb. 39: SFD in den Studiengruppen der aneuploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp, mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,52718$), 5%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,6844$), 50%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,88016$), 95%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,256425$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,45142$) der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.

3.3 Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der ML

3.3.1 Reproduzierbarkeit der Messungen

Bei der zweifachen Messung der Maxilla in 50 Fällen bewegten sich alle Längswerte zwischen 1,00 cm bis 2,34 cm. Der Median der 50 mittleren Messwerte der ML aus den beiden Messdurchgängen lag hierbei bei 1,15 (IQR 0,96-1,38) cm. Die Differenz der beiden Messdurchgänge der ML lag zwischen -2,00 und 0,14 cm. Die mittlere Differenz der beiden Messdurchgänge lag bei -0,01 cm. In 95% der Fälle lag die Differenz der beiden Messdurchgänge zwischen -0,11 und 0,09 cm. Das entsprechende Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der ML wurde unter Berücksichtigung des 95%-Übereinstimmungsintervalls erstellt und in Abb. 40 abgebildet.

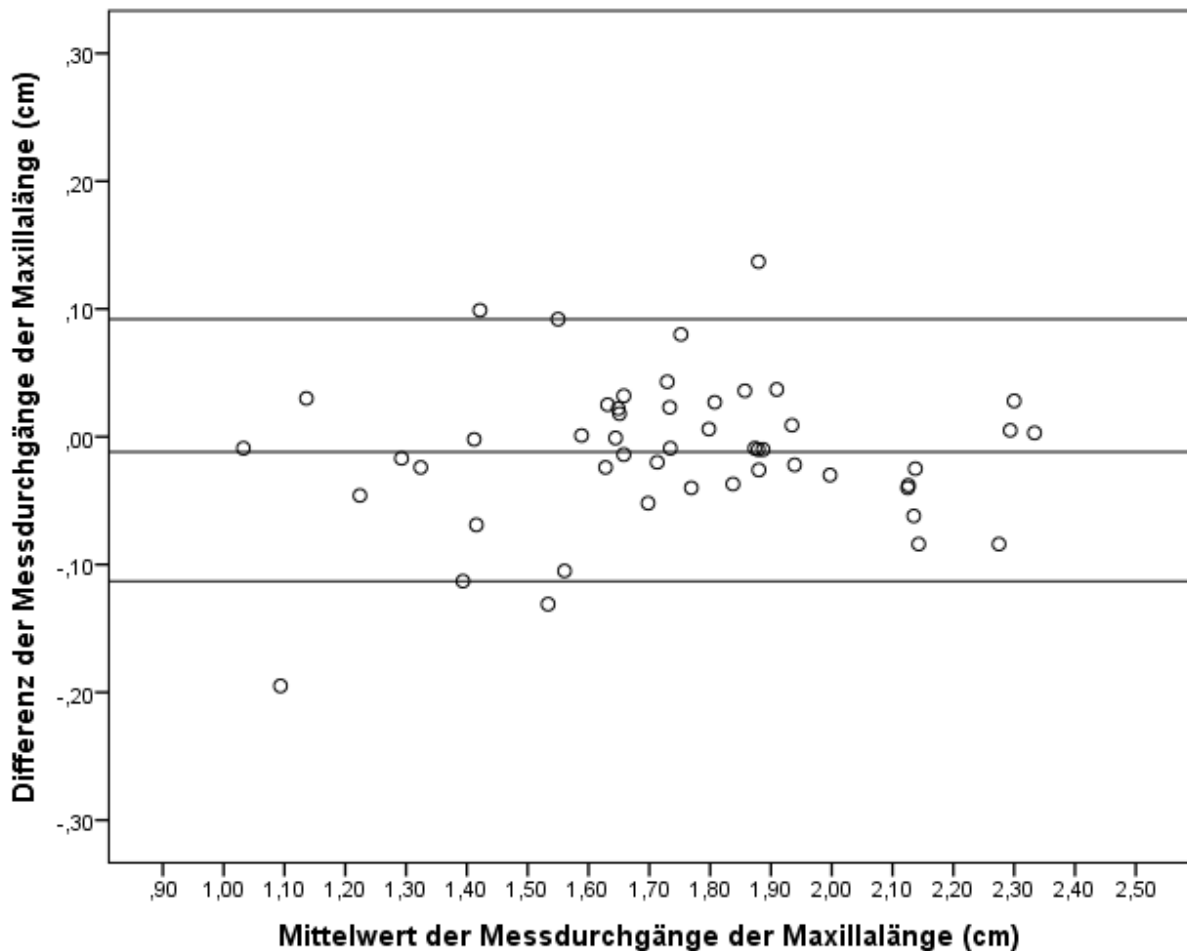


Abb. 40: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der ML. Auf der X-Achse sind die jeweiligen Mittelwerte der beiden Messdurchgänge und auf der Y-Achse die jeweilige Differenz der beiden Messdurchgänge aufgetragen. Die zentrale horizontale Linie repräsentiert die mittlere Differenz der beiden Messdurchgänge, die beiden umrahmenden horizontalen Linien markieren das 95%-Übereinstimmungsintervall -0,11-0,09 cm.

3.3.2 Länge der Maxilla

In der Gruppe der euploiden Feten lag die mediane Maxilla bei 1,85 cm (IQR 1,63-2,05) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 1,60 (IQR 1,40-1,88) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 1,77 (IQR 1,56-2,07) cm, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 bei 1,47 (IQR 1,43-1,86) cm, in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom bei 1,61 (IQR 1,23-1,90) cm und in der Gruppe der Feten mit Triploidie bei 1,22 (IQR 1,14-1,26) cm. Die Längenwerte der Maxilla in den verschiedenen Studiengruppen sind in Abb. 41 dargestellt.

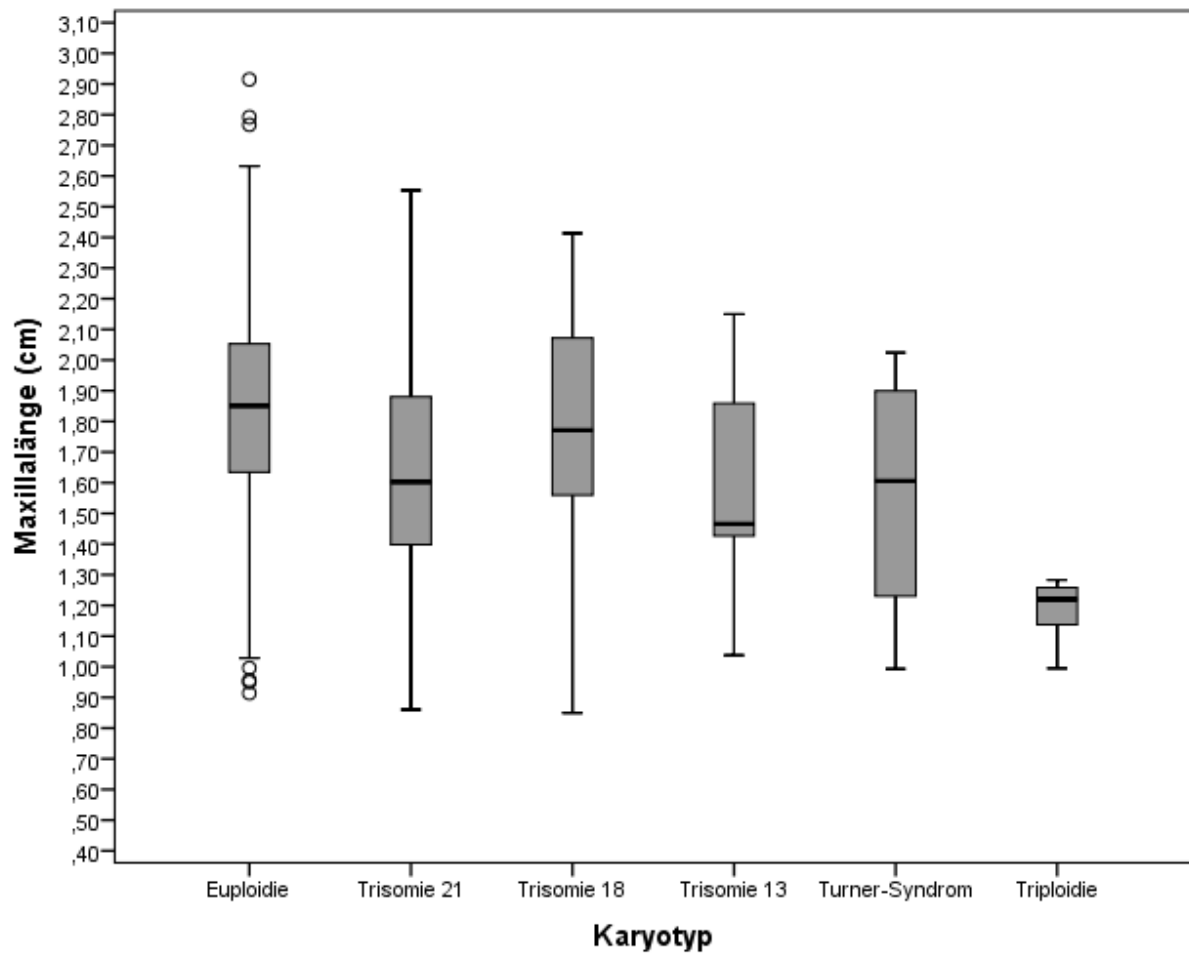


Abb. 41: Länge der Maxilla, aufgeschlüsselt nach Karyotyp. Die Länge der Whisker repräsentiert das 1,5-fache des Interquartilsabstands.

Eine abschließende Übersicht über die Längenwerte der Maxilla in den verschiedenen Studiengruppen befindet sich in Tab. 7.

Tab. 7: Übersicht über die Längenwerte der Maxilla, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.

Karyotyp	Median (IQR) (cm)	95%-Konfidenzintervall des Medians (cm)
Euploidie n = 347	1,85 (1,63-2,05)	1,80-1,89
Trisomie 21 n = 122	1,60 (1,40-1,88)	1,52-1,72
Trisomie 18 n = 38	1,77 (1,56-2,07)	1,61-1,91
Trisomie 13 n = 10	1,47 (1,43-1,86)	1,29-1,86
Turner-Syndrom n = 8	1,61 (1,23-1,90)	1,23-1,92
Triploidie n = 5	1,22 (1,14-1,26)	1,00-1,28

3.3.3 Korrelation der ML mit dem Gestationsalter

Bei der bivariaten Korrelationsanalyse zwischen der ML und dem Gestationsalter lag der Spearman-Korrelationskoeffizient ρ in der Gruppe der euploiden Feten bei 0,636 ($p < 0,01$), in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 0,741 ($p < 0,01$) und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 bei 0,584 ($p < 0,01$). Abb. 42 bis Abb. 44 zeigen die zugehörigen Streudiagramme, inklusive linearer Regressionsgerade sowie zugehörigem 95%-KI. In Abb. 45 bis Abb. 47 sind die Streudiagramme für die Gruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie dargestellt. Auf Basis sachlogischer Überlegungen kann für diese Studiengruppen ein ähnlicher Zusammenhang zwischen der ML und dem Gestationsalter, wie bei den euploiden Feten und den Feten mit Trisomie 21 sowie 18 nicht ausgeschlossen werden. Auf die Darstellung einer linearen Regressionsgerade für das Streudiagramm der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

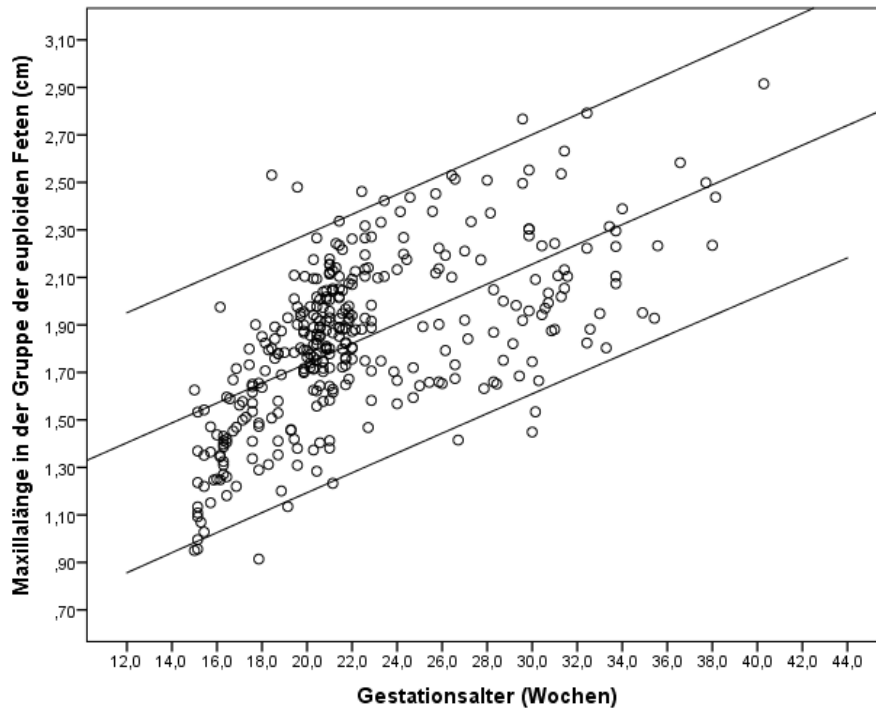


Abb. 42: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten, $\rho = 0,636$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

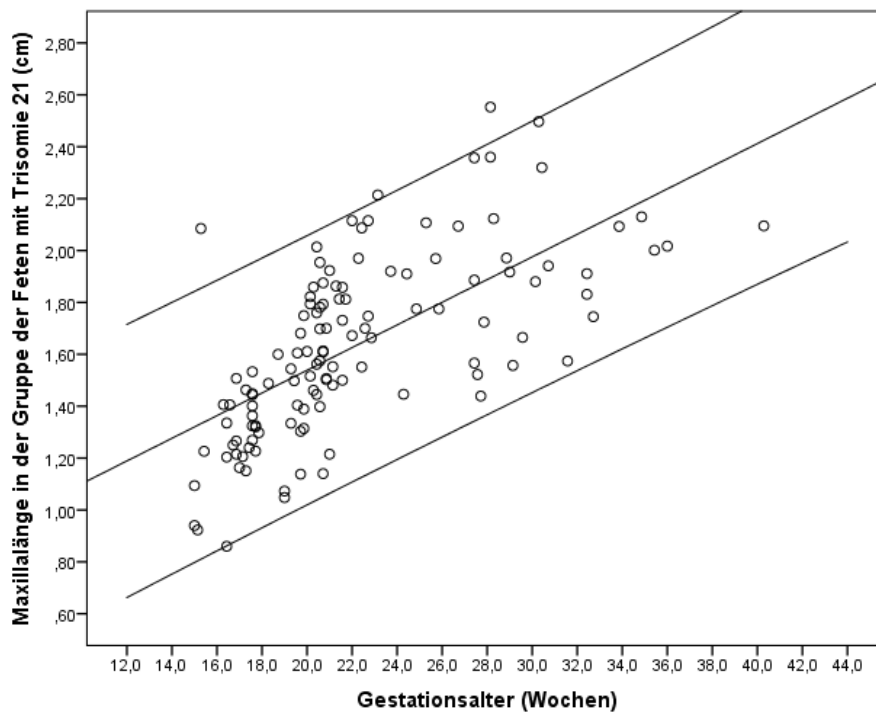


Abb. 43: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21, $\rho = 0,741$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

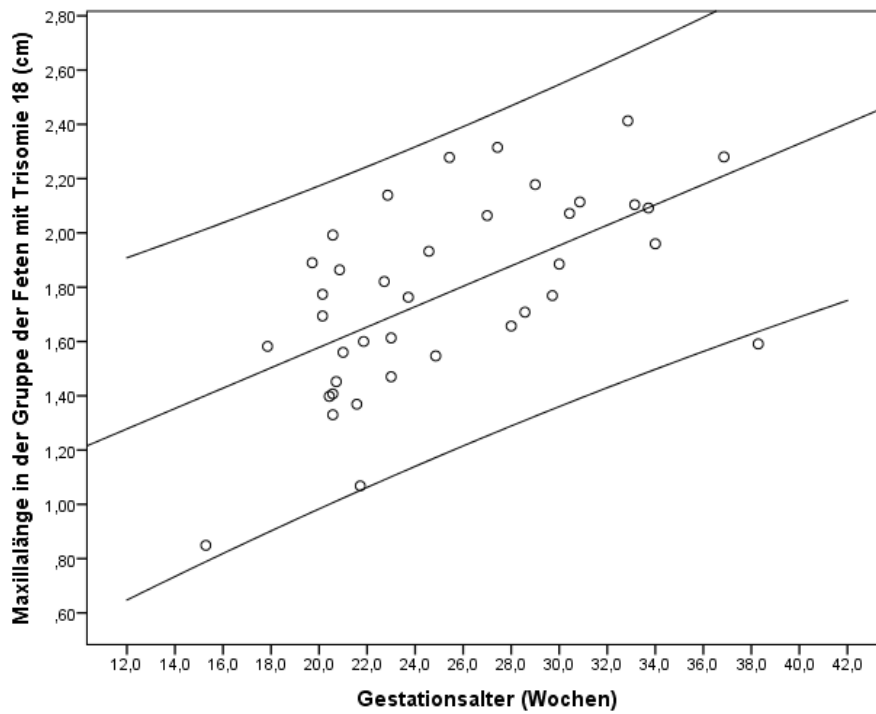


Abb. 44: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18, $\rho = 0,584$. Die zentrale Linie repräsentiert die lineare Regressionsgerade, die umrahmenden Linien markieren das zugehörige 95%-KI.

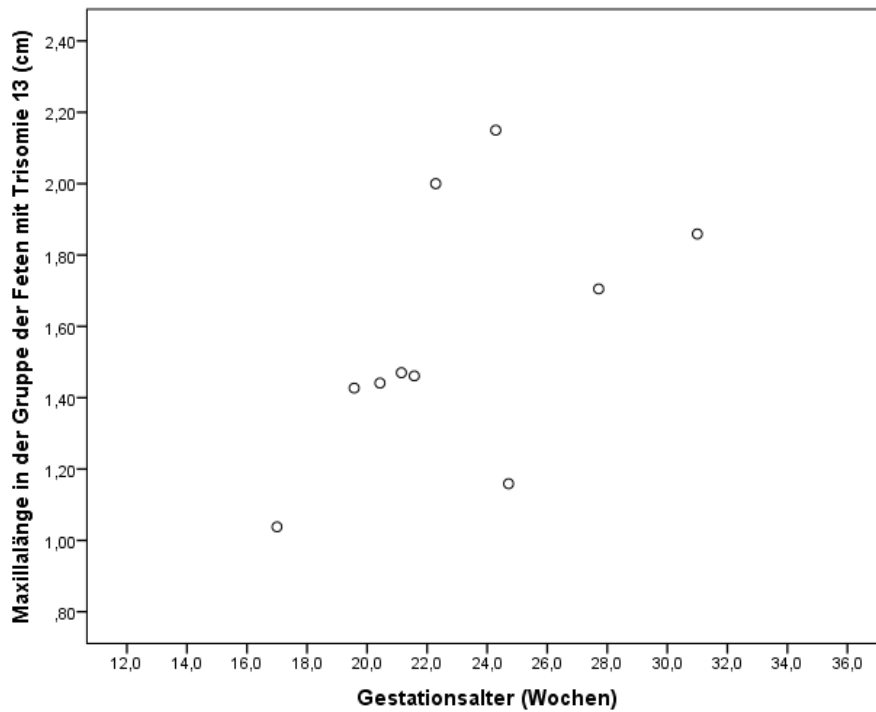


Abb. 45: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13.

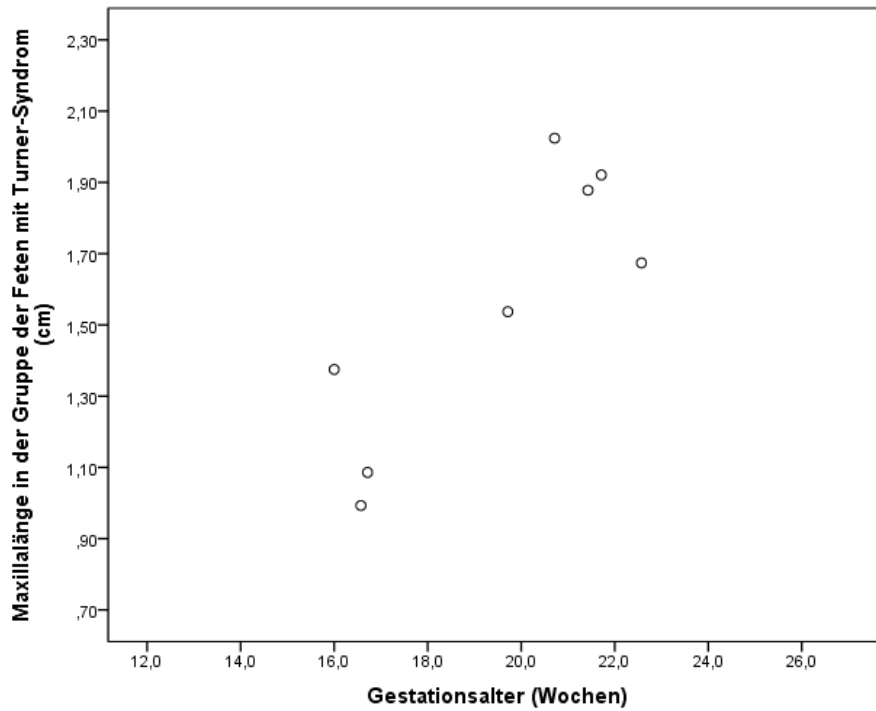


Abb. 46: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom.

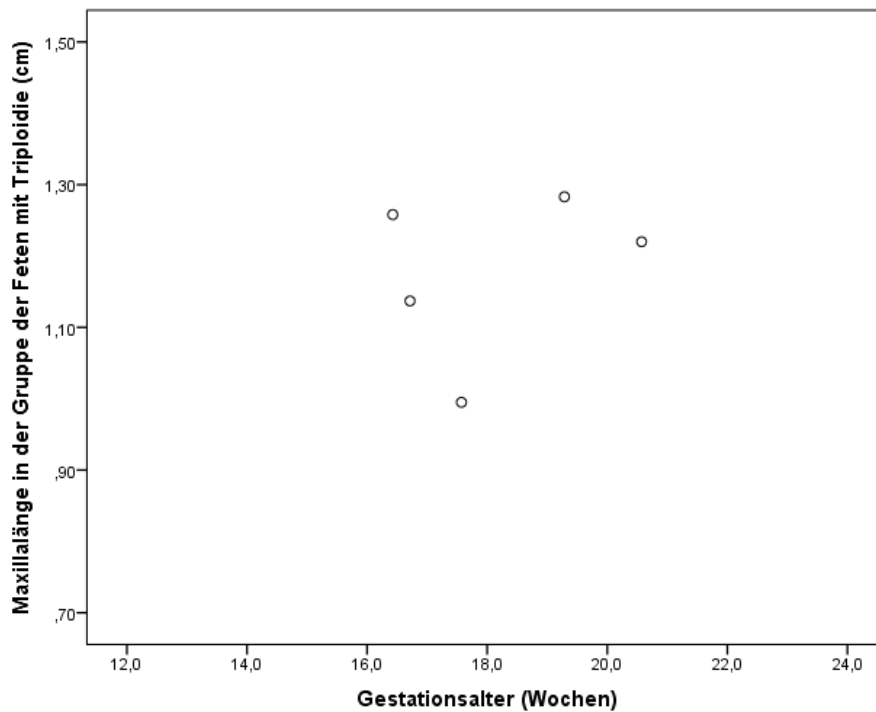


Abb. 47: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Triploidie.

3.3.4 Binär logistische Regressionsanalyse

Mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse konnte in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 in Bezug auf die euploiden Feten in 63,1% der Fälle der Karyotyp korrekt vorhergesagt werden (Nagelkerke R-Quadrat $R^2 = 0,09$; Regressionskoeffizient B der ML $B = -1,684$; Odds-Ratio der ML 0,186, 95%-KI der Odds-Ratio 0,099-0,350). Hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 21 erreichte dieses Verfahren eine Sensitivität von 60,7 und eine Spezifität von 64,0. Insgesamt war das Regressionsmodell, ebenso wie der Regressionskoeffizient B der ML, auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen betrug in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 0,31. Dies entspricht einem mittleren Effekt.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 konnte in Bezug auf die euploiden Feten in 51,9% der Fälle der Karyotyp korrekt vorhergesagt werden (Nagelkerke R-Quadrat $R^2 = 0,005$; Regressionskoeffizient B der ML $B = -0,468$; Odds-Ratio der ML 0,626, 95%-KI der Odds-Ratio 0,239-1,639). Hinsichtlich der Detektion einer Trisomie 18 erreichte die binär logistische Regressionsanalyse eine Sensitivität von 55,3 und eine Spezifität von 51,6. Insgesamt war das Regressionsmodell allerdings auf dem Niveau $p = 0,340$ nicht signifikant, der Regressionskoeffizient B der ML war ebenfalls auf dem Niveau $p = 0,340$ nicht signifikant. Die Effektstärke f nach Cohen betrug in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 0,07. Dies entspricht einem schwachen Effekt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse in der Tab. 7 dargestellt.

Tab. 8: Übersicht über die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 18 und 21.

Karyotyp	Richtig vorhergesagter Karyotyp (% der Fälle)	Sensitivität	Spezifität	Signifikanzniveau p des Regressionsmodells	Effektstärke f nach Cohen
Trisomie 21	63,1	60,7	64,0	< 0,001	0,31
Trisomie 18	51,9	55,3	51,6	0,340	0,07

3.3.5 Gliederung in Perzentilen

Die Gleichung der Regressionsgeraden der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie die Geradengleichungen des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter können Tab. 9 entnommen werden.

Tab. 9: Übersicht über die Regressionsgerade der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie das 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentil der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.

Bezeichnung der Geraden	Geradengleichung
Regressionsgerade (R^2)	$y = 0,0418x + 0,9027$ (0,3718)
1%-Perzentil	$y = 0,418(x-15) + 0,9139176$
5%-Perzentil	$y = 0,418(x-15) + 1,08498$
50%-Perzentil	$y = 0,418(x-15) + 1,5413$
95%-Perzentil	$y = 0,418(x-15) + 1,96864$
99%-Perzentil	$y = 0,418(x-15) + 2,15478$

Insgesamt lag die ML in der Gruppe der euploiden Feten in drei Fällen (0,86%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 17 Fällen (4,90%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML in dieser Gruppe.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 lag die ML in sechs Fällen (4,92%) unterhalb des 1%-Perzentils und in 19 Fällen (15,57%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 lag die ML in drei Fällen (7,89%) unterhalb des 1%-Perzentils und in ebenfalls drei Fällen (7,89%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 lag die ML in einem Fall (10,0%) unterhalb des 1%-Perzentils und in zwei Fällen (20,0%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom lag die ML in keinem Fall (0,0%) unterhalb des 1%-Perzentils und in zwei Fällen (25,0%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten.

In der Gruppe der Feten mit Triploidie lag die ML in einem Fall (20,0%) unterhalb des 1%-Perzentils und in drei Fällen (60,0%) unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten.

Zusammenfassend sind die hier genannten Ergebnisse in Tab. 10 dargestellt.

Tab. 10: Übersicht über den absoluten und prozentualen Anteil der euploiden und aneuploiden Feten, die unterhalb des 1%- und 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten lagen.

Karyotyp	Maxillalänge			
	Unterhalb des 1% Perzentils		Unterhalb des 5% Perzentils	
	n	%	n	%
Euploidie	3	0,86	17	4,90
Trisomie 21	6	4,92	19	15,57
Trisomie 18	3	7,89	3	7,89
Trisomie 13	1	10,0	2	20,0
Turner-Syndrom	0	0,0	2	25,0
Triploidie	1	20,0	3	60,0

Das nachfolgende Streudiagramm zeigt zur Verdeutlichung der oben genannten Ergebnisse die ML in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp (siehe Abb. 48), Abb. 49 gibt die ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der zugehörigen Regressionsgeraden wieder. In Abb. 50 ist die ML in Bezug zum Gestationsalter für die Gruppe der euploiden Feten inklusive des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der ML in dieser Gruppe dargestellt. Abb. 51 präsentiert die ML in Bezug zum Gestationsalter in den aneuploiden Studiengruppen inklusive des 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentils der ML in der Gruppe der euploiden Feten.

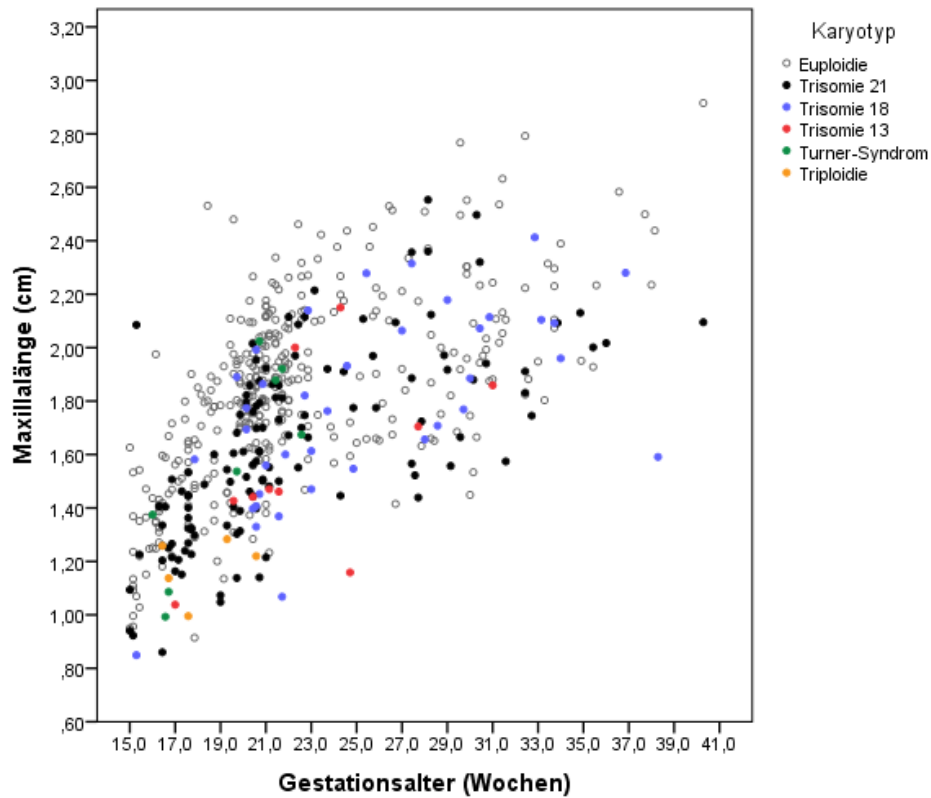


Abb. 48: ML in den verschiedenen Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp.

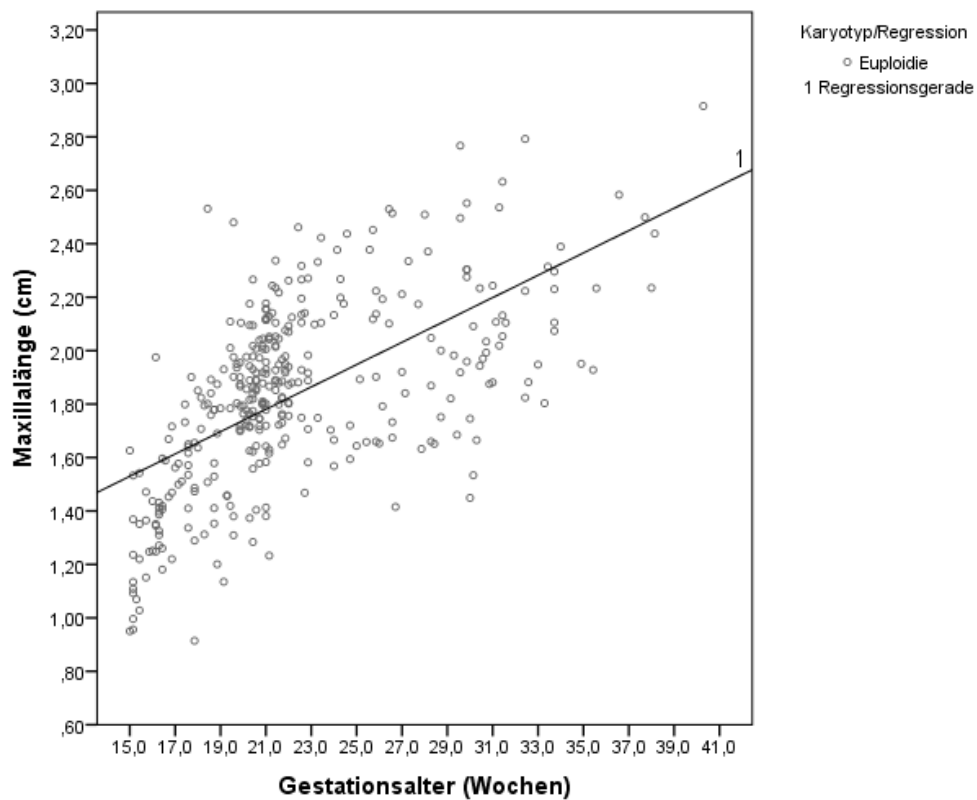


Abb. 49: ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der Regressionsgeraden $y = 0,0418x + 0,9027$ ($R^2 = 0,3718$).

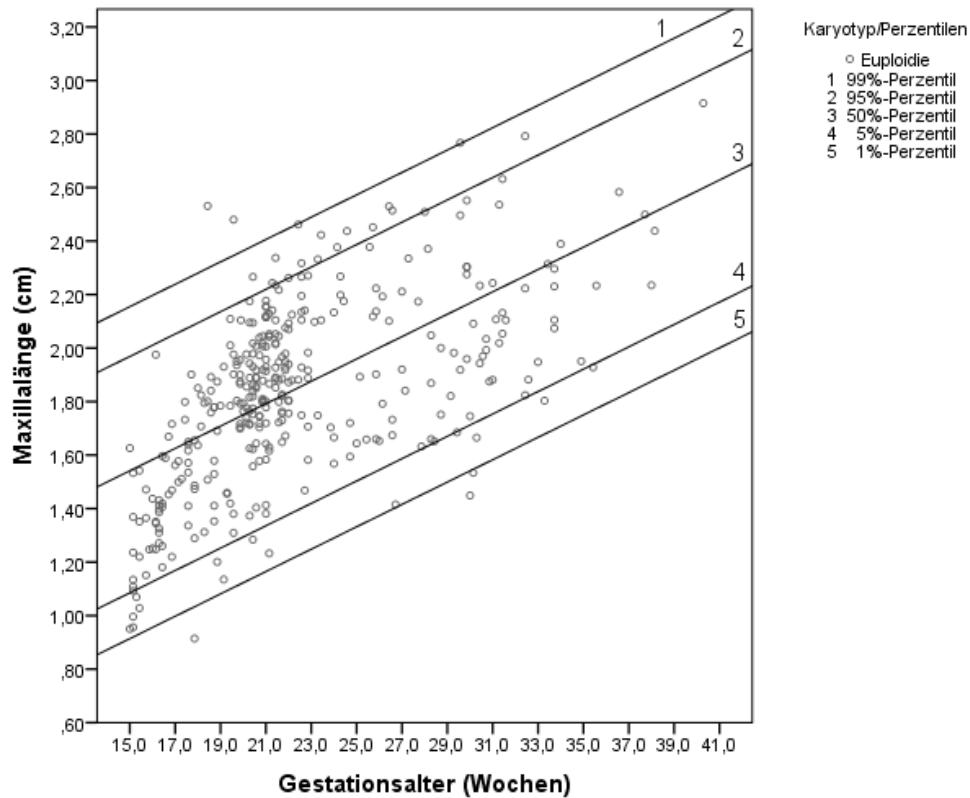


Abb. 50: ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,418(x-15)+0,9139176$), 5%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,08498$), 50%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,5413$), 95%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,96864$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+2,15478$) der ML der Feten in dieser Gruppe in Bezug zum Gestationsalter.

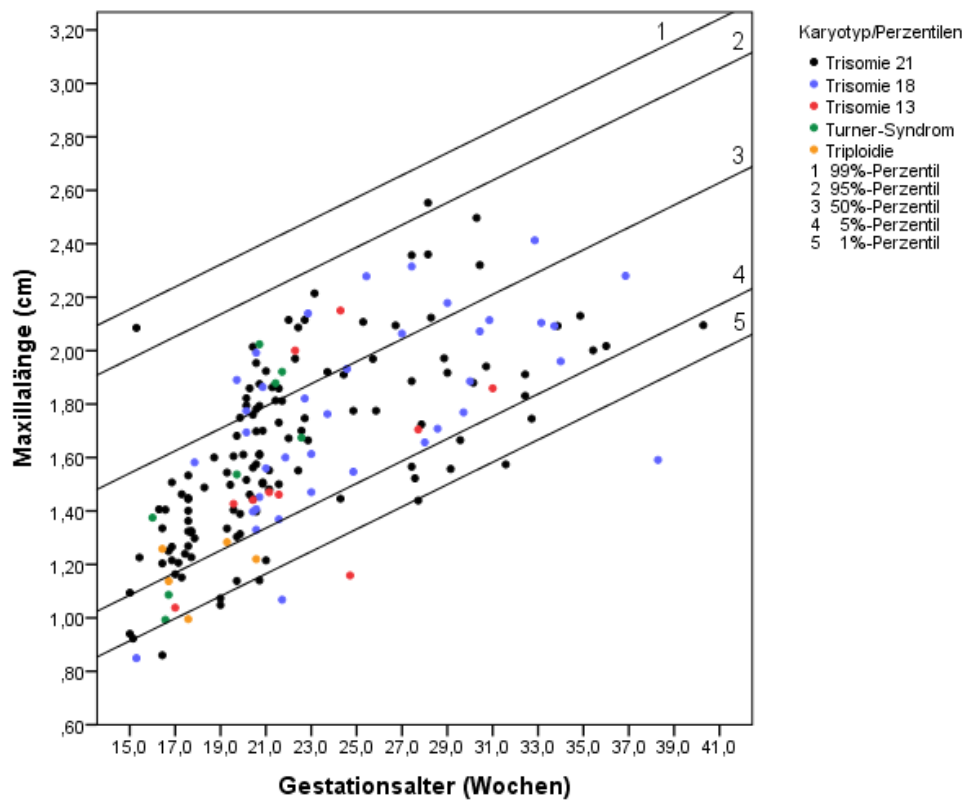


Abb. 51: ML in den Studiengruppen der aneuploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,418(x-15)+0,9139176$), 5%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,08498$), 50%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,5413$), 95%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,96864$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+2,15478$) der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.

4 Diskussion

In den hier vorliegenden Studien zur Untersuchung der SFD und ML wurde das maternale Alter und Gestationsalter jeweils einer deskriptiven statistischen Analyse unterzogen. Die Reproduzierbarkeit der Messungen der SFD und ML wurde mithilfe eines Bland-Altman-Diagramms sowie der Differenzen zwischen den einzelnen Messdurchgängen evaluiert. Eine Verteilungsanalyse der SFD und ML zeigte, dass die mediane SFD in der Gruppe der euploiden Feten bei 1,25 (IQR 1,04-1,50) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 0,97 (IQR 0,79-1,17) cm, 1,18 (IQR 1,04-1,45) cm, 1,01 (IQR 0,84-1,14) cm, 0,91 (IQR 0,75-1,17) cm und 0,89 (IQR 0,72-0,94) cm lag. Die mediane ML lag in der Gruppe der euploiden Feten bei 1,85 (IQR 1,63-2,05) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 1,60 (IQR 1,40-1,88) cm, 1,77 (IQR 1,56-2,07) cm, 1,47 (IQR 1,43-1,86), 1,61 (IQR 1,23-1,90) cm und 1,22 (IQR 1,14-1,26) cm. Eine bivariate Korrelationsanalyse zeigte teils unter Bestimmung des Spearman-Korrelationskoeffizienten bei ausreichender Fallzahl, teils auf Basis sachlogischer Überlegungen für alle Studiengruppen eine positive Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der SFD bzw. ML in der jeweiligen Studiengruppe. Die Ergebnisse für den Spearman-Korrelationskoeffizienten lagen auf signifikantem Niveau (jeweils $p < 0,01$, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 in der Studie zur Untersuchung der SFD $p < 0,02$). Die binär logistische Regressionsanalyse ergab für die SFD in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 eine Sensitivität von 40,2 und 12,5 sowie eine Spezifität von 90,6 und 99,7 bei insgesamt 78,7% und 96,3% richtig erkannten Karyotypen ($p < 0,001$ und $p < 0,001$). Die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 waren nicht signifikant ($p = 0,156$). Für die ML ergab die binär logistische Regressionsanalyse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 eine Sensitivität und Spezifität von 60,7 und 64,0 bei insgesamt 63,1% richtig erkannten Karyotypen ($p < 0,001$). Auch hier waren die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 nicht signifikant ($p = 0,340$). Insgesamt lagen die SFD und die ML in den Studiengruppen der euploiden Feten und der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom und Triploidie in 4,82%, 51,64%, 42,22%, 75,0%, 50,0% und 50,0% sowie in 4,9%, 15,57%, 7,89%, 20,0%, 25,0% und 60,0% unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten.

In der Forschung zur pränatalen Diagnostik wurde in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl sonographischer Charakteristika definiert, mit deren Hilfe Rückschlüsse über mögliche Chromosomenstörungen des Fetus gezogen werden können. [78, 80] Häufig sind diese fetalen Auffälligkeiten nicht spezifisch, sondern finden sich bei mehreren Chromosomenstörungen. In den letzten Jahren hat sich die Forschung zunehmend auf die Morphologie des fetalen Profils und ihre Unterschiede zwischen euploiden und aneuploiden Feten im Hinblick auf die Detektion von Chromosomenstörungen konzentriert. [76, 78] So erwiesen sich sonographische Marker auf Basis des fetalen Profils oder Nackens im Hinblick auf die Detektion einer Trisomie 21 sogar als effektiver als herkömmliche sonographische Marker, wie z. B. Herzfehler oder skelettale Anomalien. [81]

Cossellu et al. haben im Jahr 2016 die 3D-Volumes des fetalen Profils aus der 16. bis 24. SSW von 80 euploiden Feten und 30 Feten mit Trisomie 21 untersucht und die SFD gemessen. Hierbei lag die SFD bei den Feten mit Trisomie 21 in 96,7% und 90,0% der Fälle unterhalb des 5%- bzw. 1%-Perzentils der euploiden Feten. [75]

Cicero et al. haben im Jahr 2004 die ML von 839 euploiden Feten und 131 aneuploiden Feten, von denen 88 eine Trisomie 21 aufwiesen, zum Zeitpunkt der 11. bis 14. SSW sonographisch im Rahmen von Routineuntersuchungen vermessen. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die ML der Feten mit Trisomie 21 signifikant um 0,7 mm gegenüber der ML der euploiden Feten verkürzt war. [77]

4.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung der SFD wurden die Ultraschallbilder von insgesamt 591 euploiden und aneuploiden Feten untersucht. Allerdings ist die Verteilung der Karyotypen in der Studie nicht mit der Häufigkeitsverteilung der Chromosomenstörungen in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen. Ursächlich hierfür ist der retrospektive Charakter dieser als Case-Match-Studie angelegten Untersuchung.

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung der ML wurden die Bilder von insgesamt 530 euploiden und aneuploiden Feten untersucht. Auch hier lässt der retrospektive Charakter dieser als Case-Match-Studie angelegten Arbeit keinen

Vergleich der Verteilung der Karyotypen in der Studie mit der Häufigkeitsverteilung der Chromosomenstörung in der Allgemeinbevölkerung zu.

Mit einer Inzidenz von 1:800-1:450 Lebendgeburten stellt die Trisomie 21 die häufigste mit dem Leben vereinbare Chromosomenstörung dar. Auch in den vorliegenden Studien zur Untersuchung der SFD bzw. ML besaß die Gruppe der Feten mit Trisomie 21 mit 20,61% und 23,02% die höchste Prävalenz. Damit lag diese jeweils deutlich über der Prävalenz der Trisomie 21 in der Allgemeinbevölkerung. [82] In der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der SFD lag die Prävalenz von Feten mit Trisomie 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 7,6%, 2,7%, 1,4% und 1,0%. In der Studie zur Untersuchung der ML lag die Prävalenz von Feten mit Trisomie 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 7,17%, 1,89%, 1,51% und 0,94%. Somit lag in beiden Studien die Prävalenz dieser Chromosomenstörungen über der jeweiligen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. [68, 83, 84]

4.2 Maternales Alter

Das maternale Alter lag in der vorliegenden Studie zur Untersuchung der SFD zwischen 17,3 und 47,6 Jahren. In der Studie von Cossellu et al. zur Untersuchung der SFD lag das mediane maternale Alter in der Gruppe der euploiden Feten bei 32 (Range: 16-44) Jahren und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 bei 36 (Range: 20-44) Jahren. [75] Das mediane maternale Alter in der vorliegenden Studie bewegte sich im Falle der euploiden Feten somit auf dem gleichen Niveau wie in der Studie von Cossellu et al. In der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 lag das mediane maternale Alter hingegen leicht über dem der Feten mit Trisomie 21 bei Cossellu et al. Weitere Studien, die die SFD auch bei Feten mit anderen Chromosomenstörungen als der Trisomie 21 untersuchen, existieren nicht.

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung der ML lag das maternale Alter zwischen 17,3 und 47,6 Jahren. In der Studie von Cicero et al. zur Untersuchung der ML wurde lediglich das mediane maternale Alter in der Gesamtpopulation bestimmt; eine Differenzierung des medianen maternalen Alters nach fetalem Karyotyp fand nicht statt. Bei Cicero et al. lag das mediane maternale Alter in der Gesamtpopulation bei 37 (Range 16-48) Jahren. [77]

4.3 Gestationsalter

Das Gestationsalter lag in der vorliegenden Studie zur Untersuchung der SFD zwischen 15,0 und 40,7 Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation zeigte, dass die Ultraschallbilder der euploiden und aneuploiden Feten größtenteils aus Untersuchungen in der 19. bis 22. SSW stammten (siehe Abb. 24), diese also vor allem im Zeitraum des Zweittrimesterscreenings akquiriert wurden. Die Verteilungsanalyse des Gestationsalters in den verschiedenen Studiengruppen zeigte zudem, dass das mediane Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 deutlich um 3,9 Jahre bzw. 2,1 Jahre gegenüber dem medianen Gestationsalter in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 bzw. 13 erhöht war, worauf an dieser Stelle explizit hingewiesen werden soll. Bei Cossellu et al. lag das mediane Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten bei 20 (Range: 16-24) Wochen und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 ebenfalls bei 20 (Range: 16-24) Wochen. [75] In der vorliegenden Studie ist das mediane Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten im Vergleich zu Cossellu et al. somit leicht erhöht, liegt in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 aber auf einem vergleichbaren Niveau.

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung der ML lag das Gestationsalter zwischen 15,0 und 40,3 Wochen. Die Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation zeigte auch hier, dass die Ultraschallbilder der euploiden und aneuploiden Feten größtenteils aus Untersuchungen in der 19. bis 22. SSW stammten (siehe Abb. 26), diese also ebenfalls vor allem im Zeitraum des Zweittrimesterscreenings akquiriert wurden. Bisher existieren keine Studien, die die ML bei aneuploiden Feten sonographisch zum Zeitpunkt des Zweit- oder Dritttrimesterscreenings untersucht haben. In der Studie von Cicero et al. wurde die ML zwischen der elften und 14. SSW untersucht, das mediane Gestationsalter in der Gesamtpopulation lag hierbei bei zwölf (Range 11-14) Wochen. [77] Hermann et al. haben die ML im Zeitraum der elften bis 24. SSW vermessen, allerdings nur bei euploiden Feten. [85] Somit stellt die vorliegende Arbeit die erste Studie zur Untersuchung der ML bei euploiden und aneuploiden Feten mit Fokus auf den Zeitraum des Zweittrimesterscreenings dar.

4.4 Reproduzierbarkeit der Messungen

Die SFD eines jeden Feten wurde zweifach vermessen. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde ein Bland-Altman-Diagramm erstellt und beurteilt (siehe Abb. 28). Anhand der Verteilung der Wertpunkte im Bland-Altman-Diagramm konnten folgende Aussagen getätigt werden: Es zeigte sich, dass nur wenige Ausreißer in der Differenz der beiden Messdurchgänge vorlagen, die Schwankungsbreite der Ergebnisse somit gering war. Die Differenzen zwischen den beiden Messdurchgängen lagen in über 99% der Fälle unter 0,2 cm, die berechnete mittlere Differenz sogar bei nur 0,01 (95%-Übereinstimmungsintervall -0,12-0,14) cm. Das Messergebnis des ersten Messdurchgangs ließ sich also in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit sehr guter Näherung wiederholen. Des Weiteren konnte anhand der Verteilung der Wertpunkte aus dem Bland-Altman-Diagramm kein Zusammenhang zwischen der Länge der SFD und dem Auftreten von Ausreißern in der Differenz der Messdurchgänge abgeleitet werden. Mithilfe der gewählten Methode konnte die SFD somit mit sehr hoher intraoperativer Reproduzierbarkeit über das gesamte Spektrum der SFD-Längenwerte hinweg vermessen werden. In der Arbeit von Cossellu et al. lag die mittlere Differenz zwischen den einzelnen Messdurchgängen durch einen einzelnen Operator bei 0,113 (95%-Übereinstimmungsintervall -0,674-0,901) mm. [75] Dies verdeutlicht, dass sich bei der Vermessung der SFD eine vergleichbare Intraobserver-Reproduzierbarkeit zwischen zweidimensionalen und dreidimensionalen Ultraschallbildern erzielen lässt.

In der Studie zur Untersuchung der ML wurde in 50 Fällen eine zweifache Längenmessung der Maxilla durchgeführt. Auf dieser Basis wurde auch hier ein Bland-Altman-Diagramm erstellt und beurteilt. Anhand der Verteilung der Wertpunkte konnten auch hier wieder mehrere Aussagen getätigt werden: Bei der Vermessung der Maxilla lagen nur wenige Ausreißer in der Differenz der beiden Messdurchgänge vor, die Schwankungsbreite der Ergebnisse war somit gering. In über 95% der Fälle lagen die Differenzen innerhalb von 0,15 cm, die berechnete mittlere Differenz sogar bei nur 0,01 (95%-Übereinstimmungsintervall -0,11-0,09) cm. Bei der Vermessung der Maxilla ließen sich die Ergebnisse des ersten Messdurchgangs somit ebenfalls mit sehr guter Näherung wiederholen. Darüber hinaus konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen der Länge der Maxilla und dem Auftreten von Ausreißern in der Differenz der Messdurchgänge abgeleitet werden. Mithilfe der gewählten

Methode konnte die ML also ebenfalls mit sehr hoher intraoperativer Reproduzierbarkeit über das gesamte Spektrum der Längenwerte der Maxilla vermessen werden. In der Arbeit von Cicero et al. lag die mittlere Differenz zwischen den beiden Messdurchgängen bei -0,012 (95%- Übereinstimmungsintervall -0,42-0,40) mm und damit über dem Niveau der hier vorliegenden Arbeit. [77]

4.5 Diskussion der Ergebnisse

4.5.1 Diskussion der Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der SFD

Anhand des Boxplot-Diagramms zeigte sich, dass die Längenwerte der SFD nur in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 normalverteilt waren, nicht aber in der euploiden und den anderen aneuploiden Studiengruppen (siehe Abb. 29). In der Gruppe der euploiden Feten lag die mediane SFD bei 1,25 (IQR 1,04-1,50) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 0,97 (IQR 0,79-1,17) cm, 1,18 (IQR 1,04-1,45) cm, 1,01 (IQR 0,84-1,14) cm, 0,91 (IQR 0,75-1,17) cm und 0,89 (IQR 0,72-0,94) cm. In allen aneuploiden Studiengruppen war die mediane SFD im Vergleich zur euploiden Studiengruppe somit verkürzt. Hierbei war die mediane SFD in der Gruppe der Feten mit Triploidie relativ zur medianen ML der euploiden Feten um 0,36 cm am stärksten verkürzt, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 fiel die Verkürzung mit 0,07 cm hingegen am geringsten aus. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die mediane SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 im Vergleich zu den Feten mit Trisomie 21 und 13 um 0,21 cm bzw. 0,17 cm länger war.

Die Verkürzung der SFD bei aneuploiden Feten im Vergleich zu euploiden Feten stehen im Einklang mit den Ergebnissen postnatal durchgeführter Studien. Alio et al. unterzogen 47 Menschen mit Trisomie 21 einer computergestützten radiologischen cephalometrischen Analyse und fanden einen kürzeren Abstand zwischen Sella turcica und Nasion im Vergleich zur euploiden Kontrollgruppe. [86] Suri et al. fanden ebenfalls eine Verkürzung der kraniofazialen Verhältnisse bei 25 Menschen mit Down-Syndrom im Vergleich zur euploiden Kontrollgruppe. [87]

Bei der bivariaten Korrelationsanalyse zur Beurteilung der SFD in Bezug zum Gestationsalter lag der Spearman-Korrelationskoeffizient in der Gruppe der

euploiden Feten bei $p = 0,786$ ($p < 0,01$) und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 bei $p = 0,698$ ($p < 0,01$), $p = 0,790$ ($p < 0,01$) und $p = 0,565$ ($p < 0,02$), so dass auf dieser Basis für diese Studiengruppen eine gute positive Korrelation nachgewiesen werden konnte. Die optische Beurteilung der Streudiagramme in den Studiengruppen der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie lässt auf Basis sachlogischer Überlegungen trotz der geringen Fallzahlen eine ähnliche gute positive Korrelation zwischen SFD und Gestationsalter vermuten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Cossellu et al., die einen linearen Zusammenhang zwischen der SFD und dem medianen Gestationsalter in den Gruppen der euploiden Feten und der Feten mit Trisomie 21 gefunden haben. [75] Im Allgemeinen muss aber beachtet werden, dass nicht alle sonographischen Marker des fetalen Profils mit dem Gestationsalter korrelieren. Während in Bezug auf Feten mit Trisomie 21 die NBL und die PT zwar jeweils mit dem Gestationsalter positiv korreliert waren, konnte ein solcher Zusammenhang für die PT:NBL und PFSR nicht nachgewiesen werden. [73]

Zur Abschätzung der diagnostischen Relevanz der SFD wurde eine binär logistische Regressionsanalyse für die Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 durchgeführt. Hierbei waren nur die Ergebnisse in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 signifikant ($p < 0,001$; $p < 0,001$). In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 war die binär logistische Regressionsanalyse hingegen nicht signifikant ($p = 0,156$). Die Effektstärke f nach Cohen lag in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 auf hohem Niveau ($f = 0,52$) und in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 auf mittlerem Niveau ($f = 0,37$). Mit der in dieser Arbeit verwendeten Messmethode und den gewählten statistischen Analyseparametern konnte in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 in 78,7% bzw. 96,3% der Fälle der Karyotyp auf Basis der SFD korrekt vorhergesagt werden. Allerdings lag die Sensitivität in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 mit 40,2 und 12,5 im niedrigen Bereich. Die Spezifität bewegte sich mit 90,6 und 99,7 hingegen auf hohem Niveau.

Die binär logistische Regressionsanalyse unterliegt prinzipiell einigen Limitationen: Für robuste Ergebnisse muss eine Mindestfallzahl von $n = 25$ vorliegen. Diese wurde in der Studiengruppe der Feten mit Trisomie 13 nicht erreicht ($n = 16$). Zwar waren die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse in dieser Gruppe signifikant, sind vor diesem Hintergrund allerdings unter Vorbehalt zu interpretieren.

Dafür konnte in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 aufgrund der hohen Fallzahl ($n = 122$) eine aussagekräftige Schätzung erreicht werden. Des Weiteren muss bei einer binär logistischen Regressionsanalyse beachtet werden, dass das logistische Modell keine Ausreißer aufweist. Bei einer Überprüfung der standardisierten Residuen Z_{Resid} des binär logistischen Regressionsmodells in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 zeigte sich, dass diese in 17 von 45 Fällen außerhalb des erforderlichen Bereichs von $Z_{Resid} \in [-3,3]$ lagen. Dies dient als Erklärung dafür, weshalb die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 nicht signifikant waren. Als weitere Ursache kommt das relativ zu den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 erhöhte mediane Gestationsalter sowie die ebenfalls relativ erhöhte mediane SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 in Betracht. Es ist nicht sicher zu differenzieren, ob die mediane SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 aufgrund des erhöhten Gestationsalters oder aufgrund spezifischer anatomischer Verhältnisse im Vergleich zur medianen SFD in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 erhöht war.

Schlussendlich kann auf Basis der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 21 festgehalten werden, dass sich die SFD mit der verwendeten Messmethode und den gewählten statistischen Parametern aufgrund der niedrigen Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität vor allem zum Ausschluss und nicht zur Detektion einer Trisomie 21 eignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen für die SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13.

Die Analyse der Ergebnisse der Berechnung der Perzentilen der SFD zeigte, dass die SFD in den aneuploiden Studiengruppen stets in mehr Fällen unterhalb des 5%-Perzentils lag, als in der Gruppe der euploiden Feten. In der vorliegenden Studie befand sich die SFD in der Gruppe der euploiden Feten in 4,82% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils und in 0,76% der Fälle unterhalb des 1%-Perzentils der SFD in dieser Studiengruppe. In den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie lagen 51,64%, 42,22%, 75,0%, 50,0% und 50,0% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils und 22,95%, 17,78%, 31,25% 0,0% und 0,0% der Fälle unterhalb des 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten. Als Erklärung für die Beobachtung, dass in den Gruppen der Feten mit Turner-Syndrom und Triploidie die SFD in keinem Fall unterhalb des 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lag,

sei hier auf die geringen Fallzahlen in diesen beiden Studiengruppen (n = 8; n = 6) verwiesen.

In der Arbeit von Cossellu et al. lag die SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 in 96,7% und 90,0% der Fälle unterhalb des 5%- bzw. 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten. [75] Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weichen hiervon erheblich ab. Dieser Unterschied kann durch verschiedene Ursachen begründet sein. So wählten Cossellu et al. in ihrer Arbeit eine andere Methode für die Vermessung der SFD: In ihrer Studie wurde die SFD bei dreidimensionalen Ultraschallbildern als Strecke von der anterioren Kante des Os sphenoidale bis zur am weitesten kaudal liegenden Kante des Os frontale definiert, ungeachtet der Ausrichtung zur langen Achse der Maxilla. Auch waren die Fallzahlen in den einzelnen Studiengruppen im Verhältnis zur hier vorliegenden Studie wesentlich kleiner. [75] Anders als bei Cossellu et al. wurde in der vorliegenden Studie, um bei den verwendeten zweidimensionalen Ultraschallbildern standardisierte, reproduzierbare Messbedingungen unabhängig von den anatomischen Verhältnissen des fetalen Kopfes gewährleisten zu können, bei Bedarf die anteriore Kante des Os sphenoidale mit einer tangentialen Hilfslinie in kranialer Richtung verlängert und die SFD dann parallel zur langen Achse der Maxilla vermessen. Als weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse von Cossellu et al. und der hier vorliegenden Arbeit kommt die Möglichkeit in Betracht, dass das Os sphenoidale bei Feten mit Trisomie 21 anatomisch nicht nur näher am Os frontale liegt, sondern darüber hinaus auch noch etwas weiter kranial in der fetalen Schädelanlage positioniert ist. Dieser Umstand wird bei der Messung der SFD in paralleler Richtung zur langen Achse der Maxilla unter Verwendung der tangentialen Hilfslinie nicht berücksichtigt. [78]

Ein weiterer Erklärungsansatz für die abweichenden Ergebnisse der SFD zwischen der vorliegenden Studie und der Arbeit von Cossellu et al. liegt in der Morphologie des Os sphenoidale. Korayem und Alkofide haben die Sella turcica bei 60 Kindern und jungen Erwachsenen untersucht. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die anteriore Wand der Sella turcica bei Menschen mit Down-Syndrom häufiger schräg steht als in der Kontrollgruppe. [88] Es besteht die Möglichkeit, dass die Grundlage für diese besonderen postnatalen anatomischen Verhältnisse bereits pränatal durch eine entsprechende, von der Norm abweichende Morphologie des Os sphenoidale gelegt wird. [78] Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei einer schräg stehenden Wand

der Sella turcica auch der am weitesten anterior gelegene Punkt des Os sphenoidale im Vergleich zu euploiden Feten abweicht. Wenn nun die SFD, wie bei Cossellu et al., vom am weitesten anterior gelegenen Punkt des Os sphenoidale aus gemessen wird, kann dies zu kürzeren Messwerten führen, als wenn die SFD, wie in der vorliegenden Studie, von einer an der anterioren Kante des Os sphenoidale angelegten tangentialen Hilfslinie aus gemessen wird. [75, 78]

Im Vergleich zu den anderen aneuploiden Studiengruppen war die mediane SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 mit 0,89 (IQR 0,72-0,94) cm am kürzesten. Entsprechend war auch die Anzahl von Feten mit Trisomie 13, deren SFD unterhalb des 5%- bzw. 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lag, im Verhältnis zu den anderen aneuploiden Studiengruppen deutlich erhöht. So lag die SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 im Vergleich zu den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 18, Turner-Syndrom sowie Triploidie in 23,36%, 32,78%, 25,0% und 25,0% mehr Fällen unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten. Im Vergleich zu den Feten mit Trisomie 18 und 13 lag die SFD in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 in 8,30% und 13,47% mehr Fällen unterhalb des 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten. Als Erklärung hierfür können die Ergebnisse einer Arbeit von Kjaer et al. dienen. Diese zeigen, dass die Sella turcica bei Feten mit Holoprosencephalie malformiert ist. [89] Diese Malformation kann eine veränderte Anatomie der fetalen Anlage des Os sphenoidale bedingen, was vor dem Hintergrund der Tatsache, dass eine Holoprosencephalie häufig bei Feten mit Trisomie 13 beobachtet werden kann, auch als Erklärung für die Beobachtung fungiert, dass die SFD in der vorliegenden Studie in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 im Vergleich zu den anderen aneuploiden Studiengruppen häufiger unterhalb des 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lag. [78, 90]

Die vorliegende Studie unterliegt diversen Limitationen. So handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Auch wurden die verwendeten zweidimensionalen Ultraschallbilder aus der Datenbank von nur einem einzigen Zentrum entnommen. Es ist zu erwarten, dass die in dieser Studie angewandte Methode in einem prospektiven Studiensetting schwächere Ergebnisse hinsichtlich der Detektion von Chromosomenstörungen auf Basis der SFD produziert. Darüber hinaus sei an dieser Stelle, neben den bereits genannten Limitationen in Bezug auf die binär logistische Regressionsanalyse, auch nochmal auf die geringen Fallzahlen in den

Studiengruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie hingewiesen. Um aussagekräftige Ergebnisse für diese Studiengruppen bezüglich der Detektion von Chromosomenstörungen mithilfe der SFD zu erhalten sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

4.5.2 Diskussion der Ergebnisse der Studie zur Untersuchung der ML

Anhand des Boxplot-Diagramms zeigte sich, dass die Längenwerte der Maxilla nur in der Gruppe der euploiden Feten normalverteilt war, nicht aber in den aneuploiden Studiengruppen (siehe Abb. 41). In der Gruppe der euploiden Feten lag die mediane ML bei 1,85 (IQR 1,63-2,05) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 1,60 (IQR 1,40-1,88) cm, 1,77 (IQR 1,56-2,07) cm, 1,47 (IQR 1,43-1,86), 1,61 (IQR 1,23-1,90) cm und 1,22 (IQR 1,14-1,26) cm. In allen aneuploiden Studiengruppen war die mediane ML im Vergleich zur euploiden Studiengruppe verkürzt. Die mediane ML war in der Gruppe der Feten mit Triploidie relativ zur medianen ML der euploiden Feten um 0,63 cm am stärksten verkürzt, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 fiel die Verkürzung mit 0,08 cm hingegen am geringsten aus. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die mediane ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 im Vergleich zur Gruppe der Feten mit Trisomie 21 um 0,17 cm länger war.

Die bivariate Korrelationsanalyse zur Beurteilung der ML in Bezug zum Gestationsalter zeigte, dass der Spearman-Korrelationskoeffizient in der Gruppe der euploiden Feten bei $\rho = 0,636$ ($p < 0,01$) und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 18 bei $\rho = 0,741$ ($p < 0,01$) und $\rho = 0,584$ ($p < 0,01$) lag, so dass auf dieser Basis für diese Studiengruppen eine gute positive Korrelation nachgewiesen werden konnte. Die optische Beurteilung der Streudiagramme in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie lässt auf Basis sachlogischer Überlegungen trotz der geringen Fallzahlen eine ähnliche gute positive Korrelation zwischen ML und Gestationsalter vermuten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang zur Arbeit von Herman et al., die eine positive lineare Korrelation zwischen der ML und dem Gestationsalter bei euploiden Feten zwischen der 11. und 26. SSW nachgewiesen haben. [85]

Zur Abschätzung der diagnostischen Relevanz der ML wurde eine binär logistische Regressionsanalyse für die Gruppen der Feten mit Trisomie 21 und 18 durchgeführt. Hierbei waren nur die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 signifikant ($p < 0,001$). In der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 war die binär logistische Regressionsanalyse hingegen nicht signifikant ($p = 0,340$). Die Effektstärke f nach Cohen lag in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 auf mittlerem Niveau ($f = 0,31$). Mit der verwendeten Messmethode und den gewählten statistischen Analyseparametern konnte in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 in 63,1% der Fälle der Karyotyp auf Basis der ML korrekt vorhergesagt werden. Allerdings lag die Sensitivität mit 60,7 nur im mittelmäßigen Bereich. Die Spezifität bewegte sich mit 64,0 auf ähnlichem Niveau.

Die binär logistische Regression unterliegt auch in der Studie zur Untersuchung der ML diversen Limitationen. In der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 konnte aufgrund der hohen Fallzahl ($n = 122$) zwar eine aussagekräftige Schätzung erzielt werden. Da die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 aber nicht signifikant waren, wurde hier, wie schon in der Studie zur Untersuchung der SFD, eine Überprüfung der standardisierten Residuen $ZResid$ des binär logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Es zeigte sich, dass diese in 17 von 38 Fällen außerhalb des erforderlichen Bereichs von $ZResid \in [-3,3]$ lagen. Dies dient als Erklärung dafür, weshalb die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse bei der Untersuchung der ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 nicht signifikant waren. Darüber hinaus kommt auch hier als weitere Ursache das relativ zur Studiengruppe der Feten mit Trisomie 21 erhöhte mediane Gestationsalter sowie die ebenfalls relativ erhöhte mediane ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 in Betracht. Es ist nicht sicher zu differenzieren, ob die mediane ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 aufgrund des erhöhten Gestationsalters oder aufgrund spezifischer anatomischer Verhältnisse im Vergleich zur medianen ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 erhöht war.

Schlussendlich kann auf Basis der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 21 festgehalten werden, dass sich die ML mit der verwendeten Messmethode und den gewählten statistischen Parametern aufgrund der mittelmäßigen Sensitivität und Spezifität nur sehr eingeschränkt zur Detektion bzw. zum Ausschluss einer Trisomie 21 eignet.

Die Analyse der Ergebnisse der Berechnung der Perzentilen der ML zeigte, dass die ML in den aneuploiden Studiengruppen stets in mehr Fällen unterhalb des 5%-Perzentils lag, als in der Gruppe der euploiden Feten. In der vorliegenden Studie befand sich die ML in der Gruppe der euploiden Feten in 4,90% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils und in 0,86% der Fälle unterhalb des 1%-Perzentils der ML in dieser Studiengruppe. In den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie lagen 15,57%, 7,89%, 20,0%, 25,0% und 60,0% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils und in 4,92%, 7,89%, 10,0%, 0,0% und 20,0% der Fälle unterhalb des 1%-Perzentils der ML der euploiden Feten. Als Erklärung für die Beobachtung, dass in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom die ML in keinem Fall unterhalb des 1%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lag, sei hier auf die geringe Fallzahl in dieser Studiengruppe ($n = 8$) verwiesen. Auch muss beachtet werden, dass bei der Berechnung der Perzentilen der ML der euploiden Feten das R^2 der Regressionsgeraden entsprechend seiner Funktion als Maß für die Modellgüte lediglich bei $R^2 = 0,37$ lag. Als Ursache hierfür kann die weitaus größere Streuung der Messwerte der ML im Vergleich zu den Messwerten der SFD genannt werden. Dies muss bei der weiteren Interpretation der Daten zur ML berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stehen im Einklang mit früheren Arbeiten zur sonographischen Vermessung der Maxilla. In der Arbeit von Cicero et al. lag die ML der Feten mit Trisomie 21 in 23,9% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten. [75] Darüber hinaus haben Daklis et al. die Maxillatiefe von 862 euploiden Feten und 80 Feten mit Trisomie 21 anhand dreidimensionaler Ultraschall-Volumen untersucht. Hierbei stellten sie die fetalen Anlagen der Maxilla und der Mandibula in einer transversalen Ansicht des fetalen Kopfes unter Kontrasterhöhung dar und definierten anschließend die Maxillatiefe als Strecke zwischen dem anterior in der sagittalen Medianebene gelegenen Alveolus der Maxilla bis zur hierzu orthogonal verlaufenden Linie zwischen den beiden mandibulären Rami. In ihrer Studie lag die Maxillatiefe in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 in 10,0% der Fälle unterhalb des 5%-Perzentils der Maxillatiefe der euploiden Feten. [91] Der prozentuale Anteil der Feten mit Trisomie 21, bei denen die ML unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten lag, bewegt sich in der vorliegenden Studie somit auf einem vergleichbaren Niveau wie in den Arbeiten von Cicero et al. und Daklis et al. [80]

Auf Basis der fetalen Anatomie und der häufig bei Feten mit Trisomie 21 beobachteten Mittelgesichtshypoplasie kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es sich bei der SFD und der ML um Surrogatparameter handelt. [80] Diese Theorie wird aber durch die Messergebnisse der SFD bei Feten mit Trisomie 21 in der Arbeit von Cossellu et al. und der vorliegenden Studie zur SFD im Vergleich zu den Ergebnissen der ML in dieser Arbeit widerlegt. So liegt die SFD in den beiden genannten Arbeiten im Vergleich zur ML in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 mit 96,7% und 51,64% deutlich häufiger unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten. [75]

Auch die Studie zur Untersuchung der ML unterliegt diversen Limitationen. So handelt es sich hier ebenfalls um ein retrospektives Studiendesign. Auch wurden die verwendeten zweidimensionalen Ultraschallbilder aus der Datenbank von nur einem einzigen Zentrum entnommen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass die Ultraschallbilder, anhand denen die ML vermessen wurde, initial nicht zu diesem Zweck akquiriert wurden. Daher war es in einigen Fällen schwierig, die posteriore Kante der Maxilla eindeutig zu identifizieren. Wie die Auswertung der Daten zur Intraobserver-Reliabilität jedoch zeigte, hatte dies keinen wesentlichen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Messung. [80] Darüber hinaus sei an dieser Stelle, neben den bereits genannten Limitationen in Bezug auf die binär logistische Regressionsanalyse, auch nochmal auf die geringen Fallzahlen in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 13, Turner-Syndrom und Triploidie hingewiesen. Um aussagekräftige Ergebnisse für diese Studiengruppen bezüglich der Detektion von Chromosomenstörungen mithilfe der ML zu erhalten sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

4.6 Relevanz der SFD und ML als Marker für Chromosomenstörungen im Vergleich zu anderen sonographischen Markern

Im Rahmen des pränatalen Screenings liegt der Fokus auf der Detektion häufiger Chromosomenstörungen, wie der Trisomie 21, 18 und 13. Ein jedes dieser Krankheitsbilder weist einen typischen, hinweisgebenden Symptomkomplex in der pränatalen Sonographie auf. In den letzten Jahren sind bei der sonographischen Untersuchung auch zunehmend charakteristische Veränderungen des fetalen Profils in den Fokus der Forschung gerückt.

Auf Basis der Ergebnisse der beiden vorliegenden Studien sollen die SFD und die ML vergleichend anderen ausgewählten sonographischen Markern zur Detektion einer Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie gegenübergestellt werden. Hierbei sollen vor allem auch sonographische Marker des fetalen Profils Beachtung finden.

4.6.1 Trisomie 21

Nachfolgend werden einige typische sonographische Marker zur Detektion einer Trisomie 21 dargestellt. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.

Ventrikulomegalie: Standardmäßig wird der laterale Ventrikel auf Höhe des Atriums vermessen. Der Ventrikeldurchmesser zeigt sich während des zweiten und frühen dritten Trimesters stabil. Im Mittel liegt der Durchmesser des lateralen Ventrikels in diesem Schwangerschaftsabschnitt zwischen 6 bis 8 mm; Durchmesser kleiner als 10 mm gelten noch als normwertig. [92, 93] Ab einem Ventrikeldurchmesser von 10 mm liegt eine Ventrikulomegalie vor, bis zu einem Durchmesser von 15 mm wird diese als milde bzw. Borderline-Ventrikulomegalie bezeichnet. [93] Laut Agathokleous et al. liegt eine Ventrikulomegalie in 7,5% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 vor. [94]

Hypoplasie bzw. Aplasie des Os nasale: Gemäß der Definition einer früheren Studie liegt eine Hypoplasie des Os nasale vor, wenn dieses weniger als 2,5 mm misst. [95] Eine Aplasie liegt vor, wenn das Os nasale nicht vorhanden ist. Laut Agathokleous et al. liegt eine Hypoplasie oder Aplasie des Os nasale in 59,5% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 vor. [94]

Verdickte Nackenfalte, Nackenödem: In früheren Studien wurde die fetale Nackenfalte als verdickt definiert, wenn sie im zweiten Trimenon sonographisch mehr als 6 mm maß. [96, 97] Nach einer Definition von Nicolaidis et al. liegt dann ein Nackenödem vor, wenn sonographisch ein subkutanes Ödem von mindestens 7 mm in der Mitte der Sagittalebene des fetalen Halses sichtbar ist, welches bei einem Ballottement des fetalen Kopfes ein sog. „wobbling“ zeigt. [15, 98] Benacerraf et al. haben das Nackenödem hingegen so definiert, dass auf Höhe der Schädelbasis im sog. suboccipito-bregmatischen Schnitt eine Hautfaltendicke im Transversalschnitt

von mehr als 5 mm vorliegen muss. [15, 99] Laut Agathokleous et al. liegt ein Nackenödem in 26,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 vor. [94]

Kardiale Anomalien: Herzfehler und Missbildungen der großen Gefäße finden sich in 5:1000 bis 10:1000 Lebendgeburten und in 30:1000 Totgeburten. [15] In einer Studie von Huggon et al. wurde bei Feten mit pränatal diagnostiziertem atrioventrikulärem Septumdefekt oder ventrikulärem Septumdefekt in 53,65% bzw. 20,0% der Fälle eine Trisomie 21 diagnostisch gesichert. [100] Darüber hinaus fanden Agathokleous et al. in 30,7% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 eine aberrante rechte Arteria subclavia. [94]

Duodenalatresie: Eine Duodenalatresie findet sich bei ca. 1:5000 Geburten. [15] Bei der sonographischen Untersuchung zeigt sich das sog. „Double-Bouble-Sign“. Dieses entsteht durch eine Atresie des proximalen Duodenum mit konsekutiver Dilatation dieses Darmabschnitts sowie des fetalen Magens. Häufig gehen diese Befunde auch mit einem Polyhydramnion einher. [93] Ca. 40,0% der Feten mit Trisomie 21 weisen eine Duodenalatresie auf. [93, 101]

Hyperechogener Darm: Bei vorliegendem hyperechogenem Darm erhöht sich das Risiko für eine Trisomie 21 des Fetus. Sonographisch liegt ein hyperechogener Darm vor, wenn seine Echogenität der fetalen Knochen entspricht. Als Ursache hierfür wird ein verminderter Muskeltonus und eine reduzierte Peristaltik des Darms angesehen. In der Folge kommt es zu einer verlängerten Passagezeit des Darminhalts, wodurch mehr Flüssigkeit durch die Darmwand resorbiert wird, was schlussendlich ihre sonographische Echogenität erhöht. [93] Ein hyperechogener Darm kann auch aufgrund einer intraamnialen Blutung entstehen, bei der der Fetus bluthaltige Amnionflüssigkeit trinkt. [93, 102] Laut Agathokleous et al. wird ein hyperechogener Darm bei 16,7% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 beobachtet. [94]

Fetale Hydronephrose: Die Inzidenz einer fetalen Hydronephrose liegt bei ca. 2,2%. Sonographisch wird eine Hydronephrose ab einem Durchmesser des fetalen Nierenbeckens von 0,4 bis 0,7 cm diagnostiziert. [103] Laut Agathokleous et al. liegt eine milde Hydronephrose in 13,9% der Fälle mit Trisomie 21 vor. [94]

Länge des Os nasale, sog. Nasal Bone Length (NBL): In einer früheren Studie wurde die Länge des Os nasale in der sagittalen Medianebene des fetalen Kopfes vom am weitesten anterior gelegenen Punkt des Nasions, also der Kreuzung des Os frontale mit dem Os nasale, bis zum distalen Ende der Ossifikationslinie des Os nasale gemessen. Für den Fall, dass eine Lücke zwischen den Ossa frontale und nasale sichtbar war, wurde das Os nasale vom proximalen bis zum distalen Ende der Ossifikationslinie vermessen (siehe auch Abb. 52). Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils wurden als pathologisch klassifiziert. Bei Feten mit Trisomie 21 findet sich in 61,9% der Fälle ein verkürztes Os nasale. [73]

Pränasale Weite, sog. Prenasal Thickness (PT): Die Prenasal Thickness wird in der sagittalen Medianebene des fetalen Kopfes ausgehend vom am weitesten anterior gelegenen Punkt des Nasions bis zur am weitesten anterior gelegenen Kante der Haut in paralleler Richtung zur Maxilla gemessen (siehe auch Abb. 52). Messwerte oberhalb des 95%-Perzentils werden als pathologisch klassifiziert. Eine erhöhte Prenasal Thickness findet sich in 63,4% der Fälle von Feten mit Trisomie 21. [73]

Verhältnis der Prenasal Thickness zur Nasal Bone Length, sog. Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio (PT:NBL): Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Marker, bei dem der Quotient aus der Prenasal Thickness und der Nasal Bone Length gebildet wird (siehe auch Abb. 52). Werte oberhalb des 95%-Perzentils werden als pathologisch klassifiziert. Eine erhöhte PT:NBL wird in 86,2% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 beobachtet. [73]

Präfrontales Raumverhältnis, sog. Prefrontal Space Ratio (PFSR): Um diesen Parameter zu bestimmen, wird in der sagittalen Medianebene des fetalen Kopfes zunächst eine sog. Maxilla-Mandibula-Linie (MM-Linie) tangential an die anteriore Kante der Mandibula sowie an die anteriore Kante der Maxilla angelegt und in kranialer Richtung verlängert. Anschließend wird die Prenasal Thickness nach oben beschriebenem Verfahren gemessen. Ausgehend von jenem Punkt der anterioren Kante der Haut, an dem die Messlinie der Prenasal Thickness endet, wird in Verlängerung hierzu eine zweite Linie, die hier d genannt sei, bis zur MM-Linie gezogen und ihre Länge gemessen. Für den Fall, dass die MM-Linie posterior der anterioren Kante der Haut verläuft, wird für d der Abstand zwischen der MM-Linie und der anterioren Kante der Haut bestimmt und dieser mit -1 multipliziert, während

die Prenasal Thickness normal ermittelt wird. Zur schlussendlichen Berechnung der PFSR wird der Quotient aus d und der Prenasal Thickness gebildet (siehe auch Abb. 52). Werte unterhalb des 5%-Perzentils werden als pathologisch klassifiziert. Eine erniedrigte PFSR liegt in 79,7% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 vor. [73]

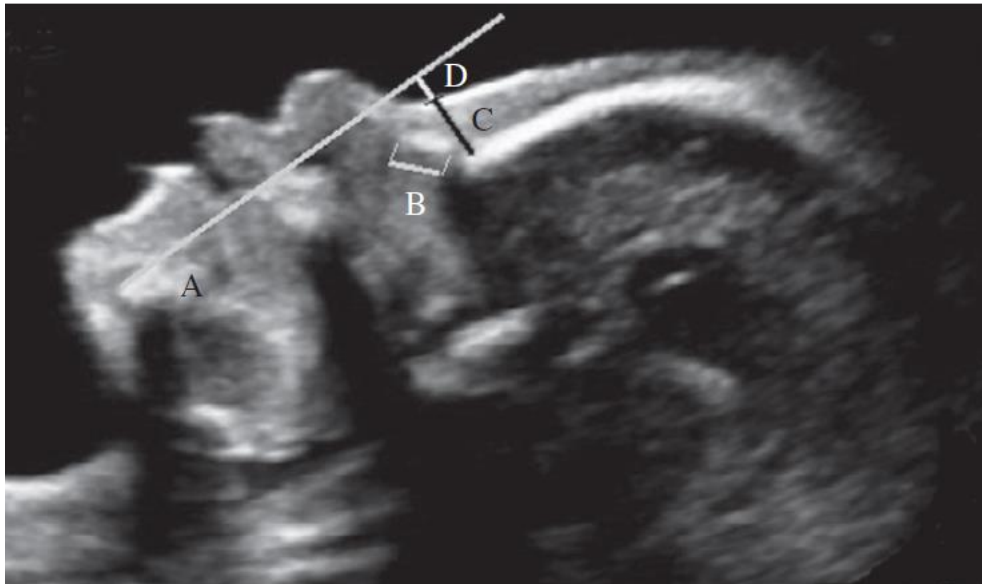


Abb. 52: Darstellung des fetalen Kopfes eines Fetus mit Trisomie 21 in der 21+3 SSW in der sagittalen Medianebene inklusive der Darstellung der Nasal Bone Length, Prenasal Thickness sowie weiterer Parameter. *Quelle: Vos FI, Jong-Pleij EA de, Bakker M, Tromp E, Pajkrt E, Kagan KO, Bilardo CM. Nasal bone 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;45:211–6. doi:10.1002/uog.13391. A: MM-Linie. B: Nasal Bone Length. C: Prenasal Thickness. D: Messstrecke d. Berechnung der Prefrontal Space Ratio: Quotient aus D/C. Berechnung der PT:NBL: Quotient aus C/B.*

Vorausgesetzt, dass Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten als pathologisch klassifiziert werden, liegt in den hier vorliegenden Studien in 51,64% und in 15,57% der Fälle von Feten mit Trisomie 21 eine pathologische SFD bzw. ML vor. Somit kann die SFD als weiterer hinweisgebender Marker für die Detektion einer Trisomie 21 verwendet werden, während der ML aufgrund der schwächeren Performance hier insgesamt nur eine untergeordnete Rolle zukommt. Die Zuverlässigkeit der SFD und ML liegen im Vergleich zu einigen anderen sonographischen Markern teilweise sogar höher. Auffallend ist jedoch, dass die Performance der SFD und der ML im Vergleich zu anderen sonographischen

Markern des fetalen Profils, insbesondere im Vergleich zu den kombinierten Markern, auf niedrigerem Niveau liegt (siehe Abb. 53 und Abb. 54).

In der nachfolgenden Tabelle sind die vorgestellten sonographischen Marker und ihre Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 21 tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 21 unter Darstellung der Quellenangabe.

Sonographischer Marker	Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 21 (%)	Quelle
Hypoplasie/Aplasie des Os nasale	59,5	[94]
Duodenalatresie	40,0	[93, 101]
Aberrante rechte Arteria subclavia	30,7	[94]
Verdickte Nackenfalte, Nackenödem	26,0	[94]
Hyperechogener Darm	16,7	[94]
Milde Hydronephrose	13,9	[94]
Ventrikulomegalie	7,5	[94]
Prenasal Thickness	63,4	[73]
Nasal Bone Legth	61,9	[73]
Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio	86,2	[73]
Prefrontal Space Ratio	79,7	[73]
Sphenofrontale Distanz	51,6	Studie
Maxillalänge	15,6	Studie

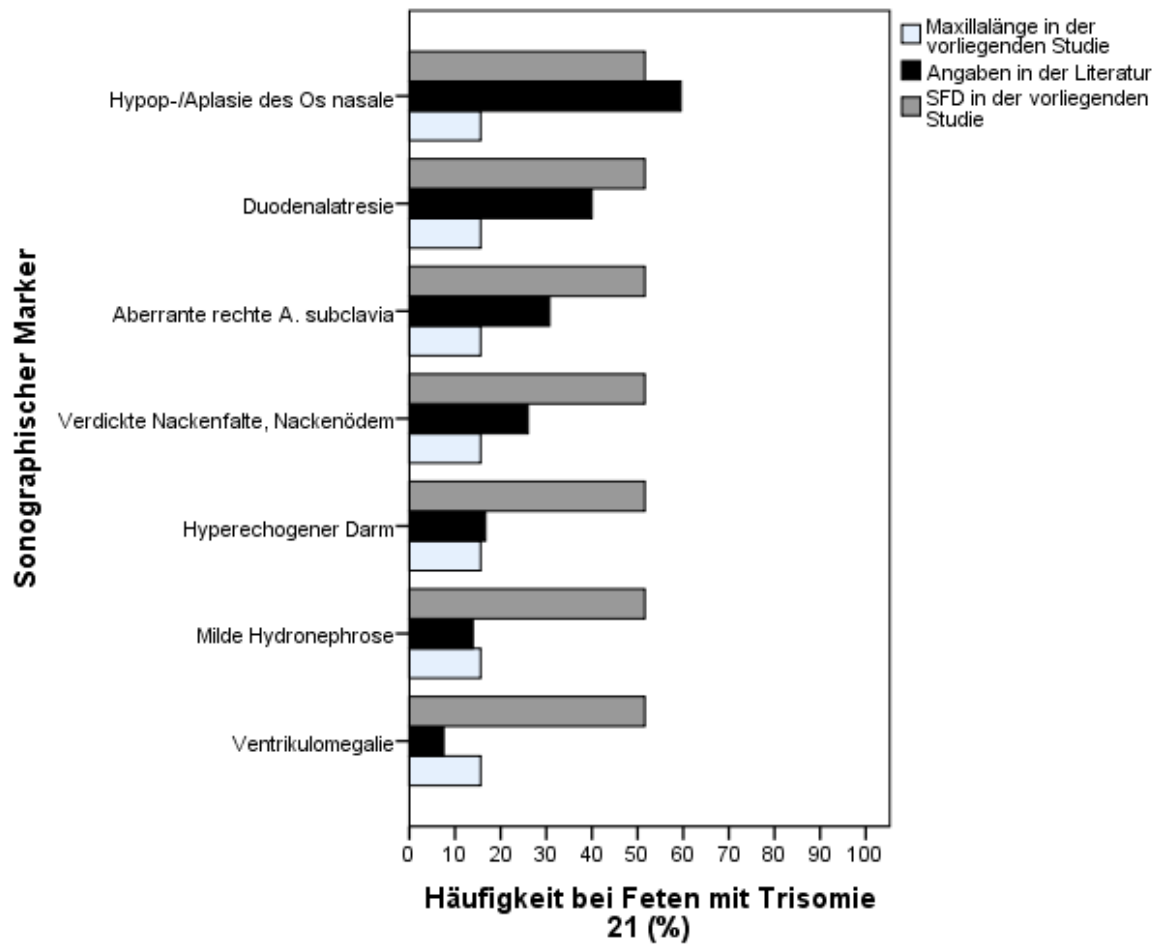


Abb. 53: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 21.

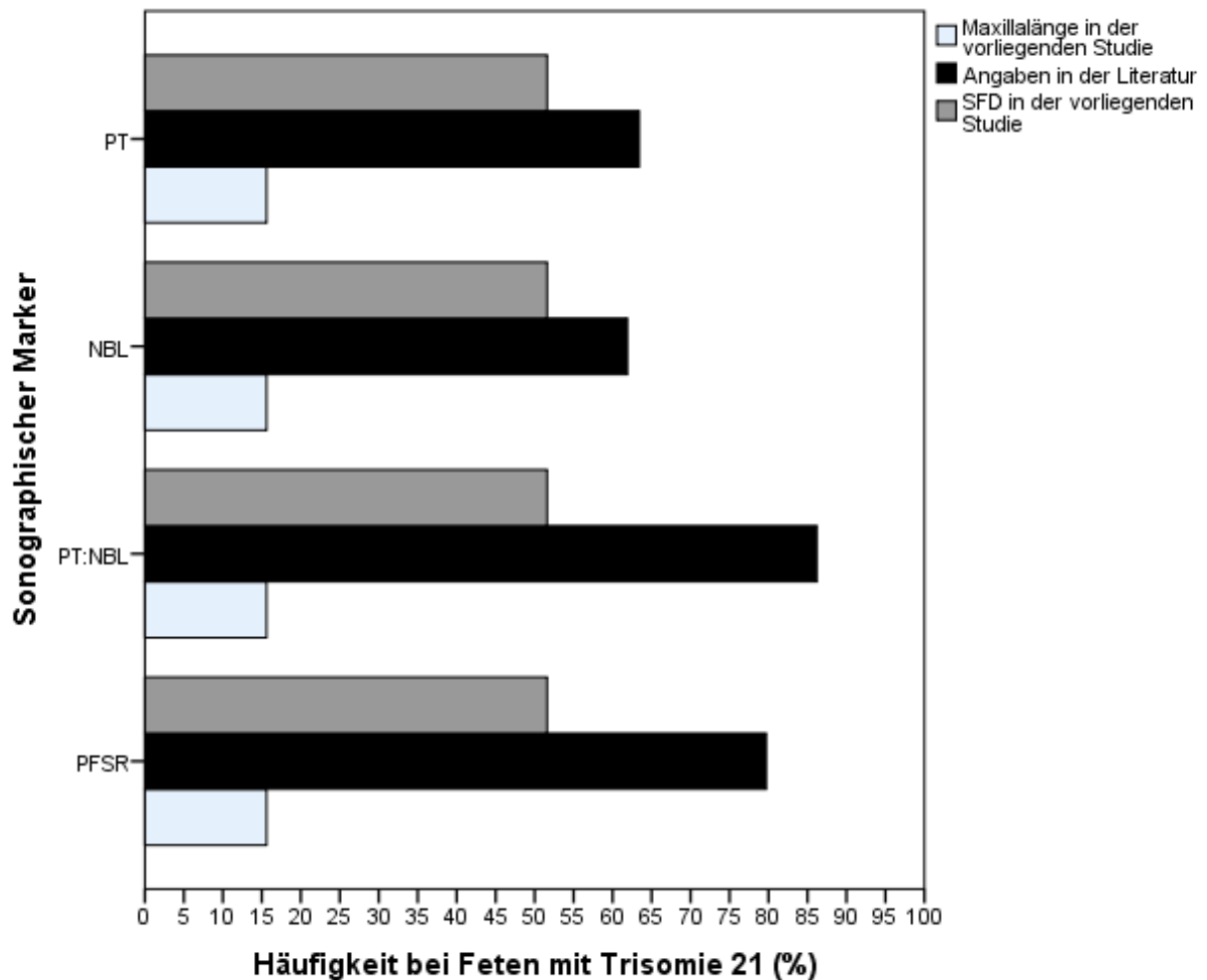


Abb. 54: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 21.

4.6.2 Trisomie 18

Im Folgenden sollen auch einige charakteristische sonographische Marker zur Detektion einer Trisomie 18 dargestellt werden. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird hier nicht erhoben.

Fehlbildungen der oberen Extremität: Unter dieser Bezeichnung werden hier skelettale fetale Anomalien wie eine Radiusaplasie, überlappende Finger und Klumpfüße zusammengefasst. Als Radiusaplasie bezeichnet man die uni- oder bilaterale Abwesenheit des Radius, die sich sonographisch häufig als radiale Deviation der Hand (auch als Klumphand bezeichnet) darstellt. [102, 104] Häufig geht eine Radiusaplasie mit einer Hypoplasie oder Aplasie des ersten Metacarpalknochens der Hand sowie des Daumens einher. [105] In einer Studie von

Yeo et al. wiesen Feten mit Trisomie 18 in 95,0% der Fälle Fehlbildungen der oberen Extremität und der Hände auf. [104]

Zysten des Plexus choroideus: Hierunter versteht man zystische Strukturen, die in einem oder beiden Plexus choroidei auftreten können. In der Sonographie zeigen sie sich als echoleere, teils scharf, teils unscharf begrenzte zystische Strukturen, die in singulärer oder multipler Form vorliegen können. [102] In der Literatur variiert die Prävalenz von Zysten des Plexus choroideus bei Feten mit Trisomie 18. Während sie bei Cho et al. bei 51,2% liegt, wiesen in einer anderen Studie von Benacerraf et al. lediglich 30,0% der Feten mit Trisomie 18 Zysten des Plexus choroideus auf. [106, 107]

Wachstumsretardierung, Intrauterine Growth Retardation (IUGR): Eine IUGR liegt vor, wenn sich das Wachstum des Fetus unterhalb des 10%-Perzentils des prognostizierten fetalen Gewichts für das vorliegende Gestationsalter bewegt. [102] Nyberg et al. fanden eine IUGR in 89,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 nach der 24. SSW. [108]

Ösophagusatresie: Die Prävalenz einer Ösophagusatresie liegt bei 8% bei Neugeborenen mit Trisomie 18. [83] Unter einer Ösophagusatresie versteht man den Verlust eines Ösophagussegments mit oder ohne gleichzeitigem Vorliegen einer ösophagotrachealen Fistel. [102] Sonographisch fällt eine kleine oder nicht vorhandene Magenblase auf, dazu besteht ein Polyhydramnion. [109] In einer Studie von Stringer et al. lag bei 44,0% der Feten mit pränatal diagnostizierter Ösophagusatresie eine Trisomie 18 vor. [109]

Kardiale Anomalien: Bei Lebendgeborenen mit Trisomie 18 liegen laut einer Studie von Springett et al. in 80% der Fälle Herzfehler vor. In 55,0% der Fälle handelt es sich hierbei um einen ventrikulären Septumdefekt, in 15,0% der Fälle um einen atrialen Septumdefekt, in 9,0% um einen atrioventrikulären Septumdefekt und in 3,0% der Fälle um eine Fallot-Tetralogie. [83]

Singuläre Umbilicalarterie: Die Umbilicalarterie des Fetus ist in der Regel paarig angelegt. Befindet sich in der Nabelschnur des Fetus nur eine Arterie, liegt eine sog. singuläre Umbilicalarterie vor. [102] Diese Fehlbildung findet sich bei ca. 1:200 Lebendgeborenen. Wird pränatal eine singuläre Umbilicalarterie detektiert, erhöht

sich hierdurch das Risiko für eine Chromosomenstörung. [110] Sonographisch lassen sich die Umbilicalarterien im Querschnitt mittels Farbdoppler auf Höhe der fetalen Harnblase darstellen. Kann nur ein einzelnes Gefäß auf einer der beiden Seiten der Harnblase dargestellt werden, entspricht dies dem Nachweis einer singulären Umbilicalarterie. [102] Laut Lubusky et al. liegt eine singuläre Umbilicalarterie in 50,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 vor. [111]

Länge des Os nasale, sog. Nasal Bone Length (NBL): Kagan et al. haben die Nasal Bone Length in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 18 untersucht. [73, 76] Werte unterhalb des 5%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Die Ergebnisse von Kagan et al. zeigen, dass in 50,8% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 das Os nasale entweder nicht vorhanden oder dessen Länge vermindert ist. [76]

Pränasale Weite, sog. Prenasal Thickness (PT): Die Prenasal Thickness bei Feten mit Trisomie 18 war in Analogie zu Vos et al. auch Gegenstand der Untersuchung von Kagan et al. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Laut Kagan et al. ist die Prenasal Thickness in 18,2% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 erhöht. [76]

Verhältnis der Prenasal Thickness zur Nasal Bone Length, sog. Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio (PT:NBL): Kagan et al. haben die PT:NBL in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 18 untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils oder ein nicht vorhandenes Os nasale wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Eine erhöhte PT:NBL wird in 54,5% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 beobachtet. [76]

Präfrontales Raumverhältnis, sog. Prefrontal Space Ratio (PFSR): Kagan et al. haben die PFSR in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 18 untersucht. [73, 76] Hier wurden nun aber Werte unterhalb des 5%-Perzentils und oberhalb des 95%-Perzentils als pathologisch klassifiziert. Auf dieser Basis zeigten Kagan et al., dass die PFSR in 54,5% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 pathologische Werte annimmt. [76]

Vorausgesetzt, dass Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten als pathologisch klassifiziert werden, liegt in den hier vorliegenden Studien in 42,22%

und in 7,89% der Fälle von Feten mit Trisomie 18 eine pathologische SFD bzw. ML vor. Somit kann die SFD als weiterer hinweisgebender Marker für die Detektion einer Trisomie 18 verwendet werden, während der ML aufgrund der schwachen Performance auch hier insgesamt nur eine untergeordnete Rolle zukommt. Im Vergleich zu den anderen sonographischen Markern des fetalen Profils ist die ML ebenfalls von geringer Bedeutung. Die Zuverlässigkeit der SFD ist im Vergleich zu anderen sonographischen Markern dafür aber teilweise sogar höher. Allerdings fällt im Vergleich zu den anderen sonographischen Markern des fetalen Profils auf, dass die Performance der SFD, außer im Vergleich zur Prenasal Thickness, auf niedrigerem Niveau liegt. Dieser Unterschied wird vor allem im Hinblick auf die kombinierten Marker des fetalen Profils deutlich (siehe Abb. 55 und Abb. 56).

In der nachfolgenden Tabelle sind die vorgestellten sonographischen Marker und ihre Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 18 tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 18 unter Darstellung der Quellenangabe.

Sonographischer Marker	Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 18 (%)	Quelle
Fehlbildungen der oberen Extremität	95,0	[104]
Wachstumsretardierung	89,0	[108]
Zysten des Plexus choroideus	51,2	[106]
Singuläre Umbilicalarterie	50,0	[111]
Ösophagusatresie	44,0	[109]
Nasal Bone Length	50,8	[76]
Prenasal Thickness	18,2	[76]
Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio	54,5	[76]
Prefrontal Space Ratio	54,5	[76]
Sphenofrontale Distanz	42,2	Studie
Maxillallänge	7,9	Studie

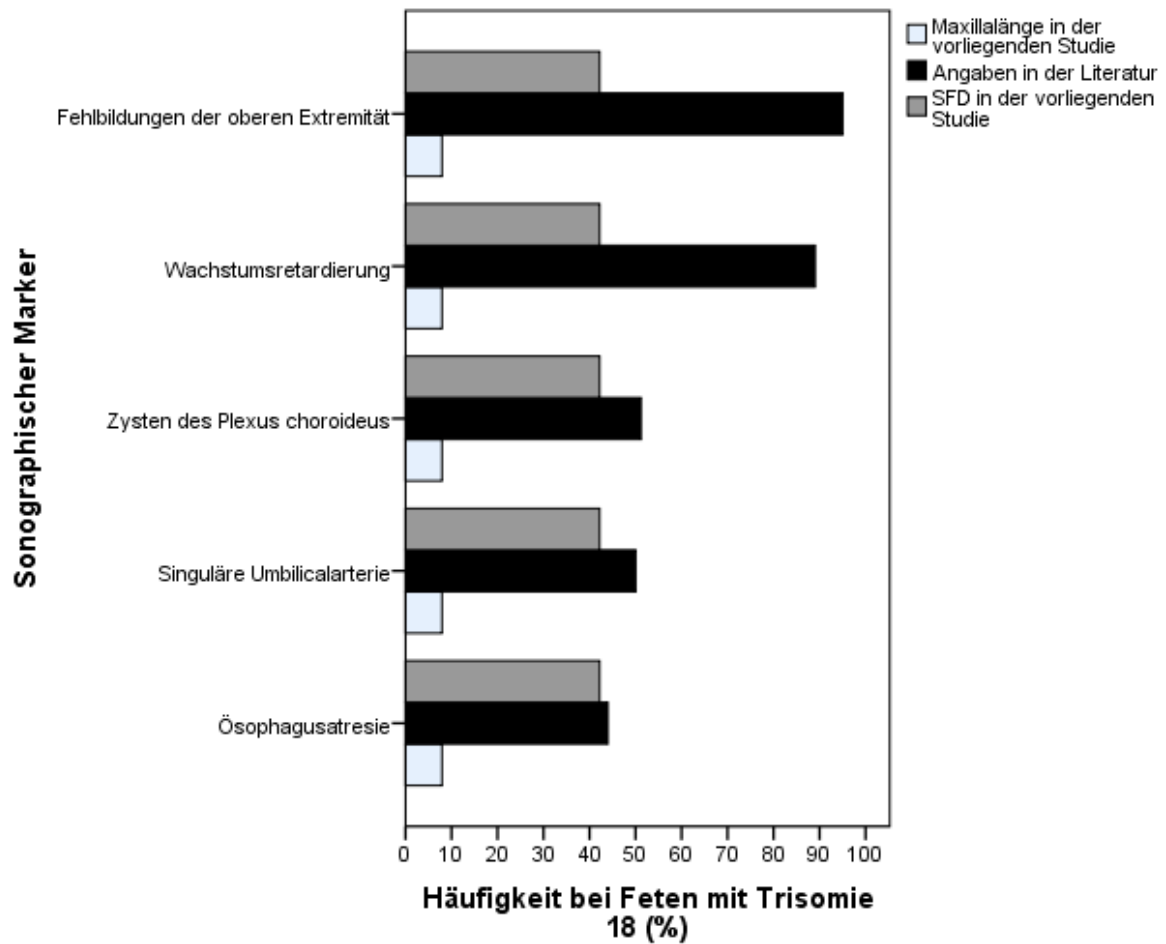


Abb. 55: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 18.

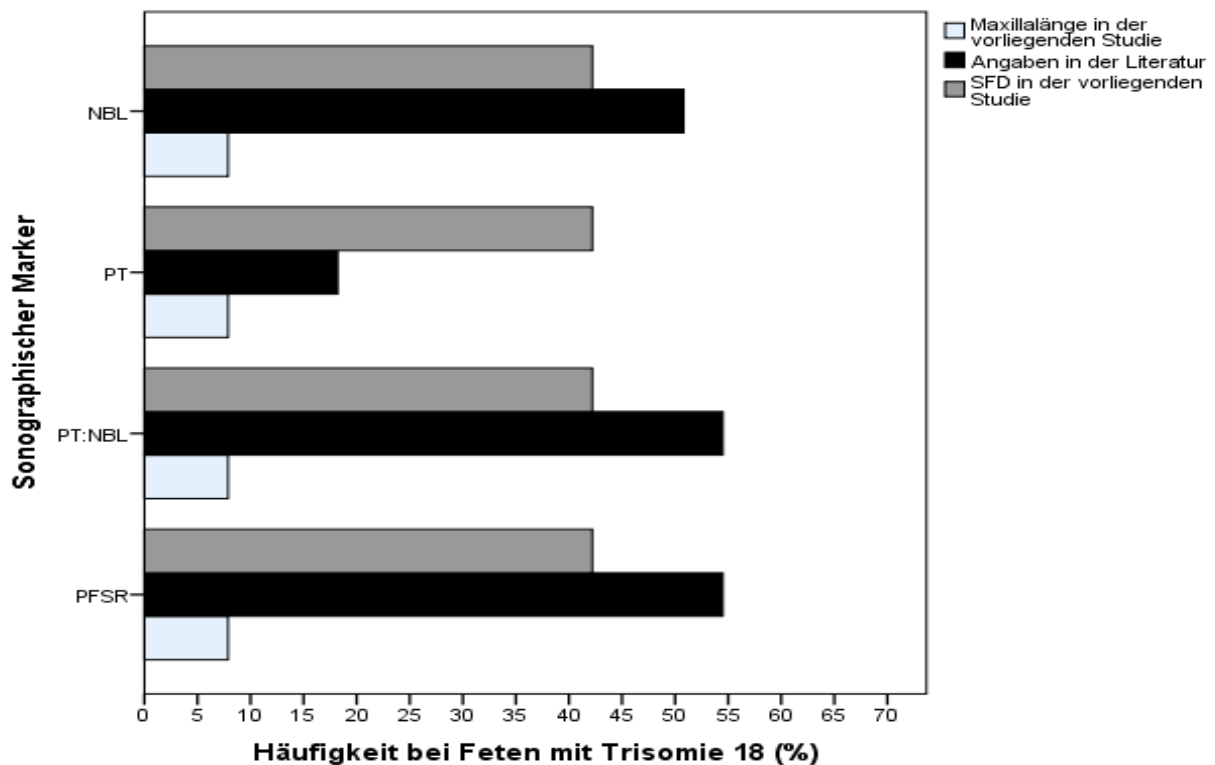


Abb. 56: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 18.

4.6.3 Trisomie 13

Nachfolgend werden verschiedene sonographische Marker, die bei der Detektion einer Trisomie 13 eingesetzt werden, vorgestellt. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird hier ebenfalls nicht erhoben.

Holoprosencephalie: Die Holoprosencephalie ist die häufigste Hirnfehlbildung des Menschen und weist eine Prävalenz von weniger als 1:10000 Tot- und Lebendgeburten auf. Die Prävalenz bei Aborten liegt bei bis zu 50:10000. [112] Im zweiten Trimenon beträgt sie ca. 1:8000. [113] Die Holoprosencephalie ist die Folge einer zerebralen Teilungsstörung. Man unterscheidet eine alobäre, semilobäre und lobäre Form. Hierbei liegt die Verschmelzung der beiden zerebralen Hemisphären jeweils zu einem unterschiedlichen Grad vor. [102] Die Angaben zur Prävalenz der Trisomie 13 bei Feten mit Holoprosencephalie variieren in der Literatur. Bullen et al. fanden in 15,6% der Fälle von Feten mit Holoprosencephalie eine Trisomie 13. [114] Berry et al. hingegen fanden bei 5,26% der Fälle von Feten mit Holoprosencephalie eine Trisomie 13. Die Ergebnisse von Whiteford et al. zeigen, dass in 65,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 eine Holoprosencephalie vorliegt. [90]

Mikrocephalie: Die Mikrocephalie besitzt eine Prävalenz von ca. 1:1000 Geburten. Die Definition einer Mikrocephalie ist in der Literatur nicht einheitlich. In der Regel liegt eine Mikrocephalie vor, wenn der occipitofrontale Umfang mehr als zwei Standardabweichungen von den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten abweicht. [115] Auch finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Prävalenz der Mikrocephalie bei Feten mit Trisomie 13. So bewegt sie sich bei dieser Chromosomenstörung zwischen 9,7% und 24,0%. [113, 116, 117]

Kardiale Anomalien: Laut Springett et al. kommen bei 57,0% der Fälle von lebendgeborenen Kindern mit Trisomie 13 kardiale Anomalien vor. Mit 27,0% und 18,0% sind ventrikuläre und atriale Septumdefekte hierbei am häufigsten, während eine Fallot-Tetralogie und eine Linksherz-Hypoplasie mit 5,0% und 3,0% seltener detektiert werden. [83] Darüber hinaus können auch eine hypoplastische Aorta, Pulmonalarterienstenose, atretische Mitral- oder Pulmonalklappe sowie ein persistierender Ductus arteriosus auftreten. [118]

Fehlbildungen des Harntrakts: Fehlbildungen des Harntrakts kommen bei ca. 2-3:1000 Schwangerschaften vor. Zu den häufig bei Feten mit Trisomie 13 beobachteten Fehlbildungen gehören vergrößerte, echogene Nieren, zystische Nierendysplasien, multizystische Nieren sowie Duplikationen und Obstruktionen der Ureteren. Pränatal werden im zweiten und dritten Trimenon bei Feten mit Trisomie 13 im Mittel in 32,2% der Fälle Fehlbildungen des Harntrakts detektiert. [118] Eine andere Studie zeigte eine milde Hydronephrose in 37,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13. [118]

Gesichtsspalten: Gesichtsfehlbildungen, wie Lippen-, Kiefer- oder Lippen-Kiefer-Spalten treten mit einer Prävalenz von 1:700 Lebendgeburten auf. In der Literatur variieren die Angaben bezüglich der Prävalenz von Gesichtsspalten bei Feten mit Trisomie 13. Im Mittel liegt sie bei 35,4%. [113]

Omphalozele: Hierbei handelt es sich um einen median gelegenen Prolaps von Bauchorganen unter Einbeziehung des Nabelschnuransatzes in einem von Peritoneum und Amnion umgebenen Bruchsack. Im Transversal- und Sagittalschnitt findet sich sonographisch auf Höhe des Nabelschnuransatzes eine meist runde, echodichte Struktur, die der vorderen Bauchwand aufgelagert ist. [102] Die Prävalenz

der Omphalozele bei Feten mit Trisomie 13 variiert in der Literatur, liegt im Mittel aber bei 15,5%. [118]

Länge des Os nasale, sog. Nasal Bone Length (NBL): Kagan et al. haben die Nasal Bone Length in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 13 untersucht. [73, 76] Werte unterhalb des 5%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Laut Kagan et al. ist das Os nasale in 50,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 entweder nicht vorhanden oder dessen Länge vermindert. [76]

Pränasale Weite, sog. Prenasal Thickness (PT): Kagan et al. haben die Prenasal Thickness in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 13 untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Die Ergebnisse von Kagan et al. zeigen, dass die Prenasal Thickness in 15,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 erhöht ist. [76]

Verhältnis der Prenasal Thickness zur Nasal Bone Length, sog. Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio (PT:NBL): Kagan et al. haben die PT:NBL in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 13 untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils oder ein nicht vorhandenes Os nasale wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Eine erhöhte PT:NBL wird in 50,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 beobachtet. [76]

Präfrontales Raumverhältnis, sog. Prefrontal Space Ratio (PFSR): Kagan et al. haben die PFSR in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Trisomie 13 untersucht. [73, 76] Hier wurden nun aber Werte unterhalb des 5%-Perzentils und oberhalb des 95%-Perzentils als pathologisch klassifiziert. Auf dieser Basis wiesen Kagan et al. nach, dass die PFSR in 72,5% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 pathologische Werte annimmt. [76]

Vorausgesetzt, dass Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten als pathologisch klassifiziert werden, liegt in den hier vorliegenden Studien in 75,0% und in 20,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 13 eine pathologische SFD bzw. ML vor. Somit können sowohl die SFD als auch die ML als weitere hinweisgebende Marker für die Detektion einer Trisomie 13 verwendet werden. Vor allem die Performance der SFD muss in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 beachtet werden. Ihre Zuverlässigkeit liegt auf hohem Niveau und deutlich über den anderen hier

vorgestellten sonographischen Markern. Im Vergleich zu anderen sonographischen Markern des fetalen Profils weist die SFD ebenfalls eine höhere Zuverlässigkeit auf. Die ML nimmt im Vergleich zur SFD auch in dieser Studiengruppe eine untergeordnete Rolle ein, weist als sonographischer Marker aber eine höhere Performance als die Omphalozele und Prenasal Thickness auf. (siehe auch Abb. 57 und 58).

In der nachfolgenden Tabelle sind die vorgestellten sonographischen Marker und ihre Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 13 tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 13 unter Darstellung der Quellenangabe.

Sonographischer Marker	Häufigkeit bei Feten mit Trisomie 13 (%)	Quelle
Holoprosencephalie	65,0	[90]
Gesichtsspalten	35,4	[113]
Fehlbildungen des Harntrakts	32,2	[118]
Mikrocephalie	24,0	[113]
Omphalozele	15,5	[118]
Nasal Bone Length	50,0	[76]
Prenasal Thickness	15,0	[76]
Prefrontal Space Ratio	72,5	[76]
Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio	50,0	[76]
Sphenofrontale Distanz	75,0	Studie
Maxillalänge	20,0	Studie

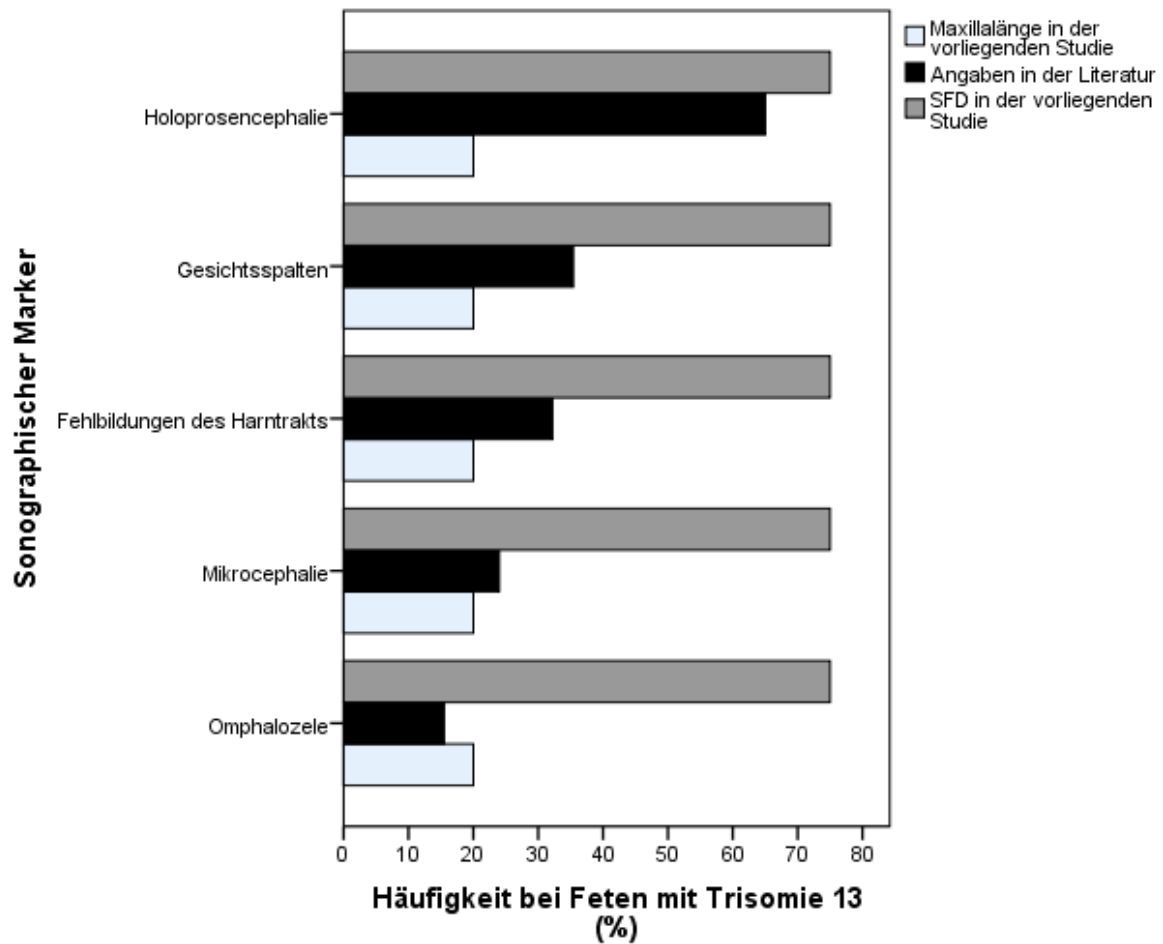


Abb. 57: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 13.

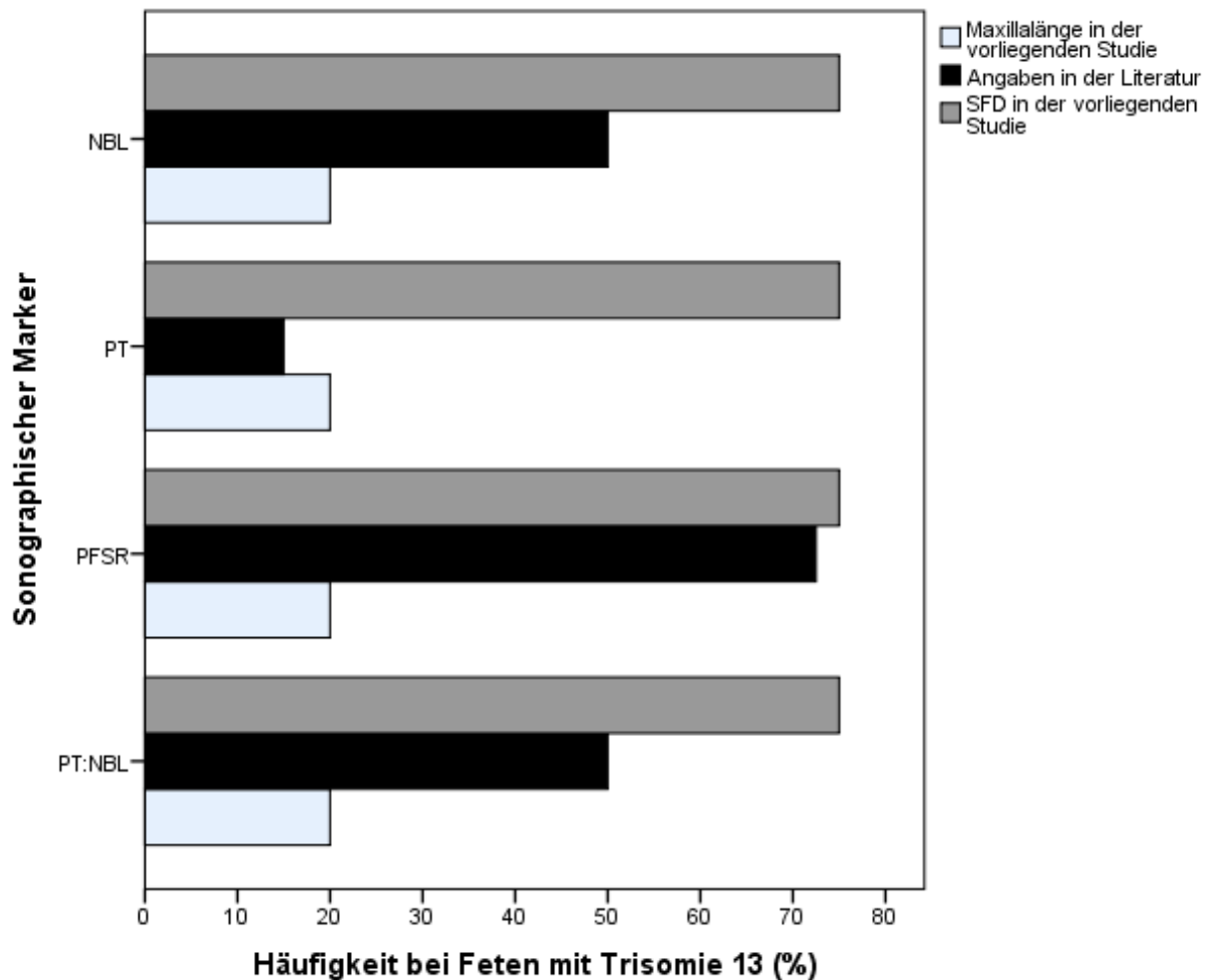


Abb. 58: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 13.

4.6.4 Turner-Syndrom

Nachfolgend werden verschiedene sonographische Marker zur Detektion eines Turner-Syndroms, vorgestellt. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird hier ebenfalls nicht erhoben.

Septiertes zystisches Nackenhygrom: Bronshtein et al. definieren ein septiertes zystisches Nackenhygrom als sonographisch darstellbare Zyste am Occiput und am posterioren Aspekt des fetalen Nackens, deren Durchmesser größer als der biparietale Durchmesser ist. Dieses war in ihrer Studie in 100,0% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom vorhanden (n = 13). [119]

Subkutane Ödeme: Laut Bronshtein et al. zeigen sich fetale Ödeme als signifikante Flüssigkeitsansammlungen im subkutanen Gewebe, die dem Fetus eine

charakteristische Gestalt geben („Michelin-Fetus“). Subkutane Ödeme fanden sich in ihrer Studie bei 100,0% der untersuchten Feten mit Turner-Syndrom (n = 13). [119]

Hydrops fetalis: Ein Hydrops fetalis tritt bei ca. 1:1000 Geburten auf. [118] Sonographisch zeigen sich intrakavitäre Flüssigkeitsansammlungen unter Einbezug von z. B. Pleura, Perikard und Peritoneum. [119] In der Studie von Bronshtein et al. wiesen 100,0% der Feten mit Turner-Syndrom einen Hydrops fetalis auf (n = 13). [119] In einer größeren Studie zeigte sich ein Hydrops fetalis in 80,0% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom (n = 65). [118]

Brachycephalie: Eine Brachycephalie zeigt sich durch eine relative Verkürzung des occipitalen Durchmessers. [113] Die Prävalenz der Brachycephalie bei Feten mit Turner-Syndrom liegt bei 32,0%. [113]

Länge des Os nasale, sog. Nasal Bone Length (NBL): Kagan et al. haben die Nasal Bone Length in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Turner-Syndrom untersucht. [73, 76] Werte unterhalb des 5%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Die Ergebnisse von Kagan et al. zeigen, dass in 28,6% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom das Os nasale entweder nicht vorhanden oder dessen Länge vermindert ist. [76]

Pränasale Weite, sog. Prenasal Thickness (PT): Kagan et al. haben die Prenasal Thickness in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Turner-Syndrom untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Laut Kagan et al. ist die Prenasal Thickness in 14,3% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom erhöht. [76]

Verhältnis der Prenasal Thickness zur Nasal Bone Length, sog. Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio (PT:NBL): Kagan et al. haben die PT:NBL in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Turner-Syndrom untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils oder ein nicht vorhandenes Os nasale wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Eine erhöhte PT:NBL wird in 57,1% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom beobachtet. [76]

Präfrontales Raumverhältnis, sog. Prefrontal Space Ratio (PFSR): Kagan et al. haben die PFSR in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Turner-Syndrom untersucht. [73, 76] Hier wurden nun aber Werte unterhalb des 5%-Perzentils und

oberhalb des 95%-Perzentils als pathologisch klassifiziert. Auf dieser Basis fanden Kagan et al., dass die PFSR in 57,2% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom pathologische Werte annimmt. [76]

Vorausgesetzt, dass Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten als pathologisch klassifiziert werden, liegt in den hier vorliegenden Studien in 50,0% und in 25,0% der Fälle von Feten mit Turner-Syndrom eine pathologische SFD bzw. ML vor. Somit können sowohl die SFD als auch die ML als weitere hinweisgebende Marker für die Detektion eines Turner-Syndroms verwendet werden, wobei letzterer aufgrund der schwächeren Performance hierbei nur eine untergeordnete Rolle zukommt. Die Zuverlässigkeit der SFD ist im Vergleich zu anderen sonographischen Markern dafür aber teilweise sogar höher. Auch im Vergleich zu den singulären Markern des fetalen Profils ist die SFD zuverlässiger, nicht aber im Vergleich zu den kombinierten Markern des fetalen Profils. Die ML ist hinsichtlich der Detektion eines Turner-Syndroms nur der Prenasal Thickness überlegen. (siehe auch Abb. 59 und Abb. 60)

In der nachfolgenden Tabelle sind die vorgestellten sonographischen Marker und ihre Häufigkeit bei Feten mit Turner-Syndrom tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Turner-Syndrom unter Darstellung der Quellenangabe.

Sonographischer Marker	Häufigkeit bei Feten mit Turner-Syndrom (%)	Quelle
Septiertes zystisches Nackenhygrom	100,0	[119]
Subkutane Ödeme	100,0	[119]
Hydrops fetalis	80,0	[118]
Brachycephalie	32,0	[113]
Nasal Bone Length	28,6	[76]
Prenasal Thickness	14,3	[76]
Prefrontal Space Ratio	57,2	[76]
Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio	57,1	[76]
Sphenofrontale Distanz	50,0	Studie
Maxillallänge	25,0	Studie

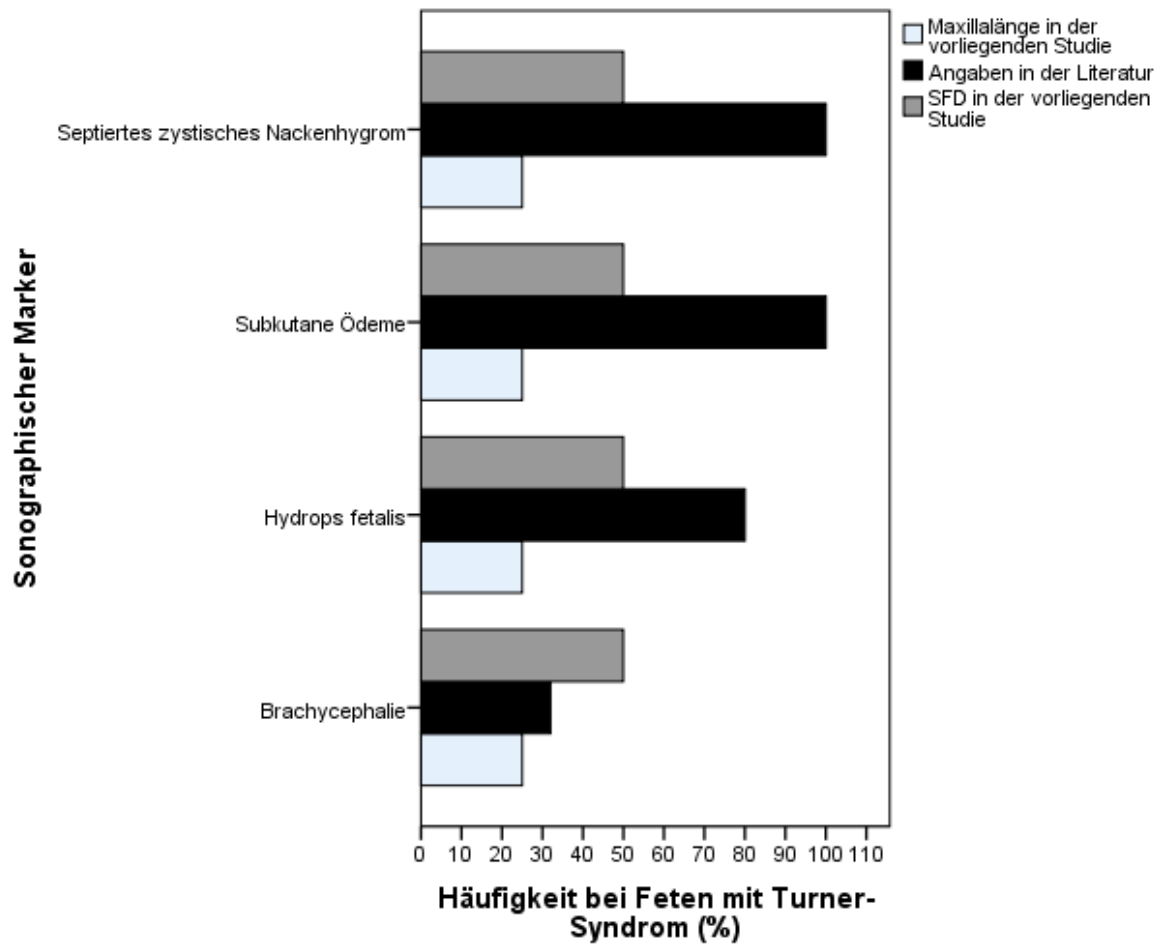


Abb. 59: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Turner-Syndrom.

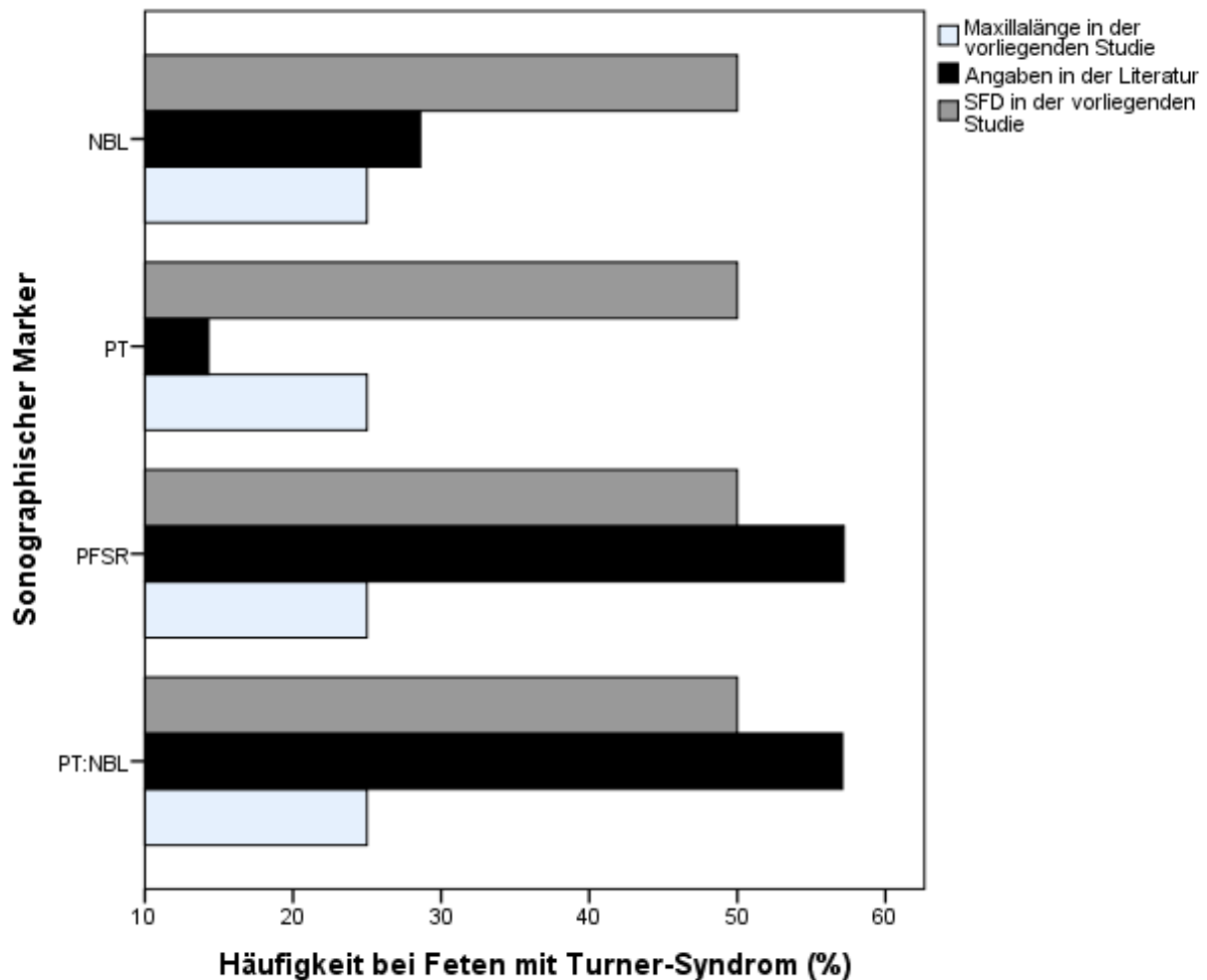


Abb. 60: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Turner-Syndrom.

4.6.5 Triploidie

Nachfolgend werden verschiedene sonographische Marker, die bei der Detektion einer Triploidie zum Einsatz kommen, aufgeführt. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird erneut nicht erhoben.

Anomalien der Hände: Strukturelle Anomalien der Hände wurden in einer Studie von Jauniaux et al. bei Feten mit Triploidie zwischen der 13. und 29. SSW in 52,3% der Fälle nachgewiesen. Fehlbildungen der Hände gehen gehäuft mit einer fetalen Ventrikulomegalie einher. [120]

Kardiale Anomalien: Kardiale Anomalien kommen bei 33,8% der Feten mit Triploidie zwischen der 13. und 29. SSW vor. [120]

Bilaterale Ventrikulomegalie: Dieses Krankheitsbild weist bei Feten mit triploidem Karyotyp zwischen der 13. und 29. SSW eine Prävalenz von 36,9% auf. Eine Ventrikulomegalie wird gehäuft gemeinsam mit Anomalien der Hände beobachtet. [120]

Mikrognathie: Eine Mikrognathie wird bei Feten mit Triploidie zwischen der 13. und 29. SSW in 26,2% der Fälle beobachtet. [120]

Anomalien des zentralen Nervensystems (ZNS): Eine Studie von Mittal et al. zeigte, dass bei Feten mit Triploidie in 45,0% der Fälle Anomalien des ZNS auftreten. Hierzu zählen unter anderem offene Neuralrohr-Defekte, die isolierte Ventrikulomegalie, eine Agenesie des Corpus callosum sowie interhemisphärische Zysten. [121]

Oligohydramnion: In 60,0% der Fälle von Feten mit Triploidie wird ein Oligohydramnion beobachtet. [121]

Anomalien der Plazenta: In 55,0% der Fälle von Feten mit Triploidie wird eine fehlgebildete Plazenta beobachtet. Zu den typischen Anomalien gehört hierbei eine sonographische Hyperechogenität mit Hinweisen auf das Vorliegen von hydatidiformen Partialmolen (sog. Partial Hydatidiform Moles, PHM). Anomalien der Plazenta können isoliert oder gemeinsam mit einer fetalen Wachstumsretardierung oder Anomalien des ZNS auftreten. [121]

Wachstumsretardierung (Intrauterine Growth Retardation, IUGR): Eine fetale Wachstumsretardierung tritt bei 55,0% der Fälle von Feten mit Triploidie auf. Hierbei kann diese asymmetrisch, z. B. durch eine Verringerung des abdominalen Umfangs, oder symmetrisch sein. [121]

Länge des Os nasale, sog. Nasal Bone Length (NBL): Kagan et al. haben die Nasal Bone Length in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Triploidie untersucht. [73, 76] Werte unterhalb des 5%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Die Ergebnisse von Kagan et al. zeigen, dass in 50,0% der Fälle von Feten mit Triploidie das Os nasale entweder nicht vorhanden oder dessen Länge vermindert ist. [76]

Pränasale Weite, sog. Prenasal Thickness (PT): Kagan et al. haben die Prenasal Thickness in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Triploidie untersucht. [73, 76]

Werte oberhalb des 95%-Perzentils wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Eine Erhöhung der Prenasal Thickness wird in 10,0% der Fälle von Feten mit Triploidie beobachtet. [76]

Verhältnis der Prenasal Thickness zur Nasal Bone Length, sog. Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio (PT:NBL): Kagan et al. haben die PT:NBL in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Triploidie untersucht. [73, 76] Werte oberhalb des 95%-Perzentils oder ein nicht vorhandenes Os nasale wurden hierbei als pathologisch klassifiziert. Kagan et al. fanden eine erhöhte PT:NBL in 60,0% der Fälle von Feten mit Triploidie. [76]

Präfrontales Raumverhältnis, sog. Prefrontal Space Ratio (PFSR): Kagan et al. haben die PFSR in Analogie zu Vos et al. auch bei Feten mit Triploidie untersucht. [73, 76] Hier wurden nun aber Werte unterhalb des 5%-Perzentils und oberhalb des 95%-Perzentils als pathologisch klassifiziert. Laut Kagan et al. nimmt die PFSR in 70,0% der Fälle von Feten mit Triploidie pathologische Werte an. [76]

Vorausgesetzt, dass Messwerte unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten als pathologisch klassifiziert werden, liegt in den hier vorliegenden Studien in 50,0% und in 60,0% der Fälle von Feten mit Triploidie eine pathologische SFD bzw. ML vor. Somit können sowohl die SFD als auch die ML als weitere hinweisgebende Marker für die Detektion einer Triploidie verwendet werden. Insbesondere die Performance der ML muss an dieser Stelle beachtet werden. Sie liegt nicht nur über der Zuverlässigkeit der SFD in dieser Studiengruppe, sondern auch auf gleichem Niveau oder sogar höher als die Performance der anderen hier vorgestellten sonographischen Marker. Im Vergleich zu den anderen sonographischen Markern des fetalen Profils ist die ML hinsichtlich der Zuverlässigkeit nur der Prefrontal Space Ratio unterlegen. Die Performance der SFD ist im Vergleich zu den anderen hier vorgestellten sonographischen Markern teilweise ebenfalls überlegen. Auch liegt sie höher oder zumindest auf dem gleichen Niveau wie die singulären sonographischen Marker des fetalen Profils, ist allerdings im Vergleich zu den kombinierten Markern des fetalen Profils in dieser Studiengruppe unterlegen (siehe auch Abb. 61 und Abb. 62).

In der nachfolgenden Tabelle sind die vorgestellten sonographischen Marker und ihre Häufigkeit bei Feten mit Turner-Syndrom tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 15).

Tab. 15: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Triploidie unter Darstellung der Quellenangabe.

Sonographischer Marker	Häufigkeit bei Feten mit Triploidie (%)	Quelle
Oligohydramnion	60,0	[121]
Anomalien der Plazenta	55,0	[121]
Wachstumsretardierung	55,0	[121]
Anomalien der Hände	52,3	[120]
Anomalien des ZNS	45,0	[121]
Bilaterale Ventrikulomegalie	36,9	[120]
Kardiale Anomalien	33,8	[120]
Mikrognathie	26,2	[120]
Nasal Bone Length	50,0	[76]
Prenasal Thickness	10,0	[76]
Prefrontal Space Ratio	70,0	[76]
Prenasal-Thickness-to-Nasal-Bone-Length-Ratio	60,0	[76]
Sphenofrontale Distanz	50,0	Studie
Maxillallänge	60,0	Studie

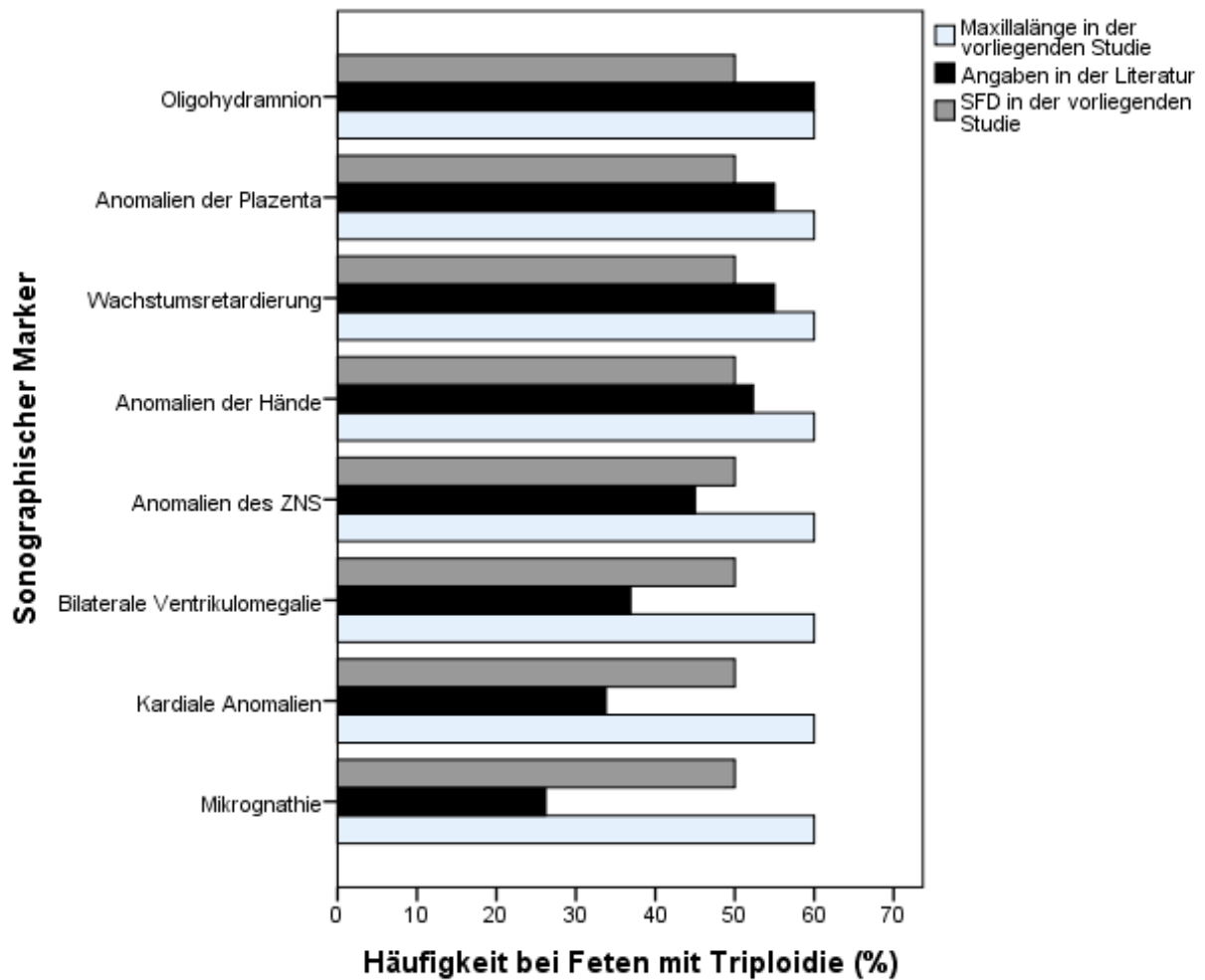


Abb. 61: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Triploidie.

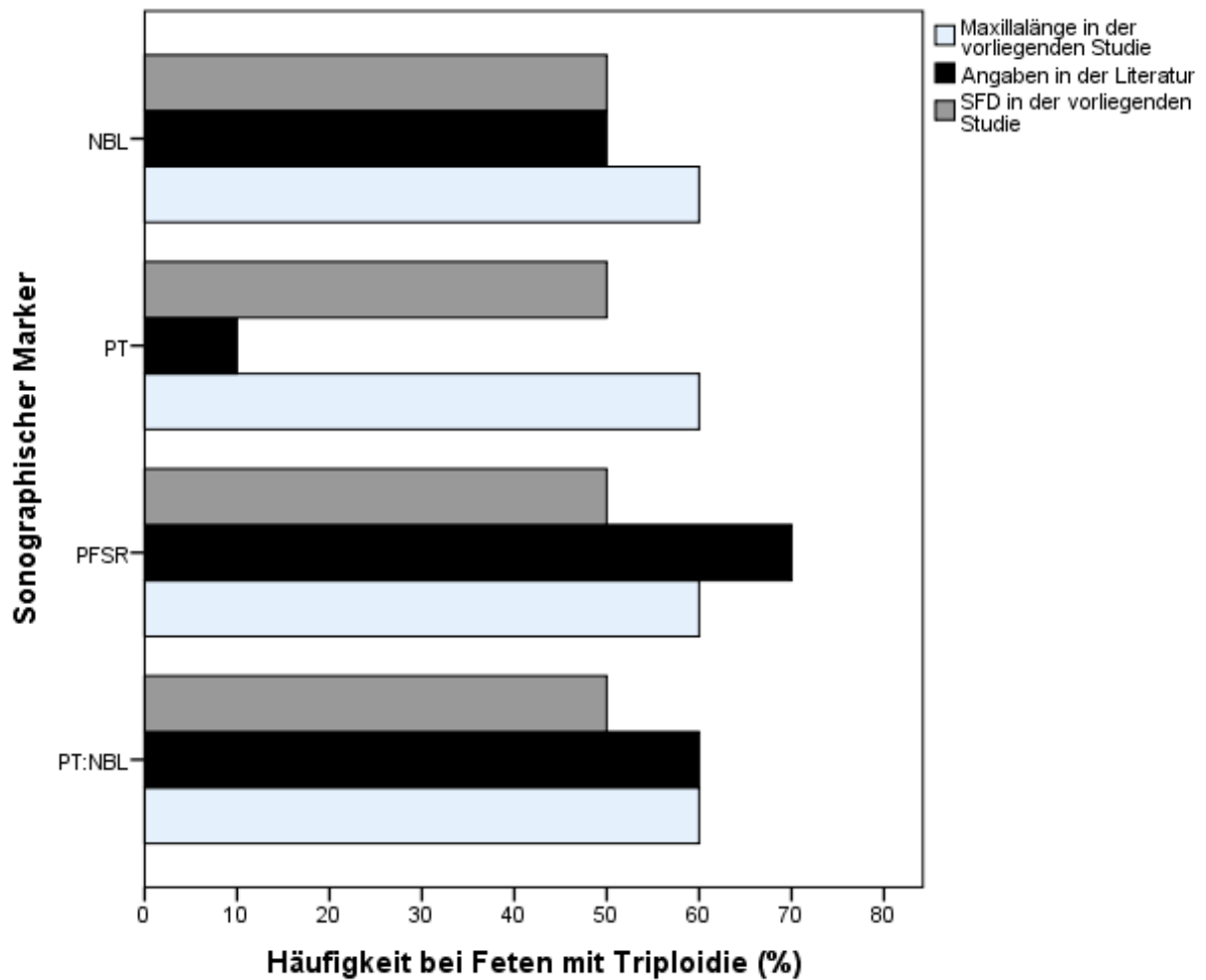


Abb. 62: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Triploidie.

4.7 Klinische Relevanz der SFD und ML

Wie bereits eingangs dargestellt, wurde der pränatalen Sonographie mit der seit dem Jahr 2011 verfügbaren Technik zur Analyse der cell-free DNA ein effizientes Werkzeug zur Detektion fetaler Chromosomenanomalien zur Seite gestellt. Hiermit kann heute in bis zu 99,7%, 97,9% und 99,0% der Fälle von Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 die Diagnose korrekt gestellt werden. [19, 23] Weitere Aspekte der Analyse der cell-free DNA stehen derzeit gemeinsam mit dem Ersttrimester-screening im Fokus der aktuellen Forschung. [23, 76, 122] Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Mehrheit der schwangeren Frauen weltweit noch keinen Zugang zu diesen Diagnosemöglichkeiten hat. [76] Um es auch diesen Frauen zu ermöglichen, Informationen über die Gesundheit ihres ungeborenen Kindes zu erhalten, kommt der Verbesserung der Diagnostik von Chromosomenstörungen mittels sonographischer Untersuchung im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft eine umso größere Bedeutung zu. [76]

Vor diesem Hintergrund ist auch die vorliegende Arbeit zur Sphenofrontalen Distanz und Maxillallänge einzuordnen. Zunächst muss festgehalten werden, dass die SFD und die ML sonographische Marker des fetalen Profils darstellen, die basierend auf den Erkenntnissen dieser Arbeit jeweils für sich alleine genommen keine klinische Relevanz in der Detektion von Chromosomenstörungen besitzen. Auf Basis der Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse kommt der SFD als alleiniger sonographischer Marker allenfalls eine Bedeutung beim Ausschluss einer Trisomie 21 und, mit Einschränkungen, auch der Trisomie 13 zu. Sowohl die SFD als auch die ML können dafür aber im Zusammenspiel mit anderen sonographischen Markern ergänzend dazu beitragen, Chromosomenstörungen wie eine Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom oder Triploidie in Zukunft sonographisch im zweiten und dritten Trimenon besser zu charakterisieren. Teilweise lag die Performance der SFD und der ML in den unterschiedlichen Studiengruppen sogar über der Zuverlässigkeit anderer sonographischer Parameter. Diese Arbeit stellt somit einen Beitrag zur Vielfalt sonographisch auffälliger Parameter bei Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom und Triploidie dar.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

In dieser retrospektiven Arbeit wurde die Länge der SFD sowie der Maxilla bei euploiden und aneuploiden Feten im zweiten und dritten Trimenon untersucht. Hierbei wurde beurteilt, wie sich die SFD und die ML unter Berücksichtigung zerebraler und kranialer Entwicklungsfaktoren bei euploiden Feten sowie Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom und Triploidie verhalten und ob in diesem Zusammenhang Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen bestehen. Von besonderem Interesse war die Frage, ob sich die SFD und die ML zur sonomorphologischen Diagnostik einer Trisomie 21, 18 und 13 eignen.

Material und Methoden:

Die Studienpopulation in der Studie zur Untersuchung der SFD umfasste insgesamt 591 Feten. In 394 Fällen handelte es sich um euploide Feten. In 122, 45 und 16 Fällen wiesen die Feten eine Trisomie 21, 18 oder 13 auf, in acht und sechs Fällen lag ein Turner-Syndrom oder eine Triploidie vor. Die Studienpopulation zur Untersuchung der ML umfasste insgesamt 530 Feten. Hier handelte es sich in 347 Fällen um euploide Feten. In 122, 38 und 10 Fällen wiesen die Feten eine Trisomie 21, 18 und 13 auf, in acht und fünf Fällen lag ein Turner-Syndrom oder eine Triploidie vor. Die SFD und die ML wurden retrospektiv anhand von zweidimensionalen DICOM-Bildern aus der Datenbank der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vermessen. Die verwendeten Bilder stammten aus Ultraschalluntersuchungen aus dem Zeitraum 2004 bis 2016. Die SFD wurde in der fetalen sagittalen Medianebene mithilfe einer virtuellen Messfunktion bestimmt. Hierbei wurde sie von der anterioren Wand des Os sphenoidale, gegebenenfalls unter Verwendung einer nach kranial verlängerten tangentialen Hilfslinie, bis zur am weitesten kaudal liegenden Kante des Os frontale gemessen. Es wurde darauf geachtet, dass die Messstrecke zwischen diesen beiden Punkten parallel zur langen Achse der Maxilla verläuft. Die Länge der Maxilla wurde ebenfalls unter Verwendung einer virtuellen Messfunktion bestimmt. Sie wurde als eine zur langen Achse der Maxilla parallel verlaufende, gerade Linie zwischen der am weitesten anterior liegenden ventralen Kante bis zur am weitesten anterior liegenden dorsalen Kante der Maxilla gemessen. Die SFD wurde in jedem Fall von einem einzelnen Operator zweimal vermessen, die ML wurde von einem einzelnen Operator in 50 Fällen zweifach vermessen.

Ergebnisse:

Das maternale Alter und das Gestationsalter wurden in den Studien zur Untersuchung der SFD und ML jeweils einer deskriptiven statistischen Analyse unterzogen. Anhand der Beurteilung eines Bland-Altman-Diagramms sowie der Differenzen zwischen den einzelnen Messdurchgängen konnte sowohl für die SFD, als auch für die ML eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nachgewiesen werden. Die Verteilungsanalyse der SFD und ML zeigte, dass die mediane SFD in der Gruppe der euploiden Feten bei 1,25 (IQR 1,04-1,50) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 0,97 (IQR 0,79-1,17) cm, 1,18 (IQR 1,04-1,45) cm, 1,01 (IQR 0,84-1,14) cm, 0,91 (IQR 0,75-1,17) cm und 0,89 (IQR 0,72-0,94) cm lag. Die mediane ML lag in der Gruppe der euploiden Feten bei 1,85 (IQR 1,63-2,05) cm und in den Gruppen der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie bei 1,60 (IQR 1,40-1,88) cm, 1,77 (IQR 1,56-2,07) cm, 1,47 (IQR 1,43-1,86), 1,61 (IQR 1,23-1,90) cm und 1,22 (IQR 1,14-1,26) cm. Eine bivariate Korrelationsanalyse zeigte teils unter Bestimmung des Spearman-Korrelationskoeffizienten bei ausreichender Fallzahl, teils auf Basis sachlogischer Überlegungen für alle Studiengruppen eine positive Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der SFD bzw. ML in der jeweiligen Studiengruppe. Die Ergebnisse für den Spearman-Korrelationskoeffizienten lagen auf signifikantem Niveau (jeweils $p < 0,01$, in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13 in der Studie zur Untersuchung der SFD $p < 0,02$). Die binär logistische Regressionsanalyse ergab für die SFD in den Studiengruppen der Feten mit Trisomie 21 und 13 eine Sensitivität von 40,2 und 12,5 sowie eine Spezifität von 90,6 und 99,7 bei insgesamt 78,7% und 96,3% richtig erkannten Karyotypen ($p < 0,001$ und $p < 0,001$). Die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 waren nicht signifikant ($p = 0,156$). Für die ML ergab die binär logistische Regressionsanalyse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21 eine Sensitivität und Spezifität von 60,7 und 64,0 bei insgesamt 63,1% richtig erkannten Karyotypen ($p < 0,001$). Auch hier waren die Ergebnisse in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18 nicht signifikant ($p = 0,340$). Insgesamt lagen die SFD und die ML in den Studiengruppen der euploiden Feten und der Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom und Triploidie in 4,82%, 51,64%, 42,22%, 75,0%, 50,0% und 50,0% sowie in 4,9%, 15,57%, 7,89%, 20,0%, 25,0% und 60,0% unterhalb des 5%-Perzentils der euploiden Feten.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend kann man sagen, dass für sich allein genommen weder die SFD noch die ML auf Basis der Ergebnisse in den hier vorliegenden Studien eine klinische Relevanz hinsichtlich der Detektion von Chromosomenstörungen besitzt. Der SFD als alleiniger sonographischer Marker kommt allenfalls eine Bedeutung beim Ausschluss einer Trisomie 21 und, mit Einschränkungen, auch der Trisomie 13 zu. In Kombination mit anderen sonographischen Markern können die SFD und die ML aber dazu beitragen, Feten mit Trisomie 21, 18 und 13, Turner-Syndrom sowie Triploidie in Zukunft besser sonographisch zu charakterisieren.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der knorpeligen Anlage der fetalen Schädelbasis in der siebten SSW. Quelle: modifiziert nach Catala M. <i>Embryology of the sphenoid bone. J Neuroradiol. 2003;30:196–200.</i>	4
Abb. 2: Darstellung der knorpeligen Anlage der fetalen Schädelbasis in der elften SSW. Quelle: modifiziert nach Catala M. <i>Embryology of the sphenoid bone. J Neuroradiol. 2003;30:196–200.</i>	4
Abb. 3: Aplasie des Os nasale.	12
Abb. 4: Atrioventrikulärer Septumdefekt.	12
Abb. 5: Agenesie des Corpus callosum.	15
Abb. 6: Zyste des Plexus choroideus.	16
Abb. 7: Spina bifida.	18
Abb. 8: Semilobäre Holoprosencephalie.	18
Abb. 9: Zystisches Nackenhygrom.	20
Abb. 10: Milde Hydronephrose.	21
Abb. 11: Ventrikulomegalie.	23
Abb. 12: Flaches fetales Profil, Mikrognathie.	24
Abb. 13: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines euploiden Fetus.	28
Abb. 14: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 21.	29
Abb. 15: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der SFD, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 18.	29
Abb. 16: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der ML, am Beispiel eines euploiden Fetus.	34
Abb. 17: Verdeutlichung der Methode zur Vermessung der ML, am Beispiel eines Fetus mit Trisomie 21.	34
Abb. 18: Verteilung der Karyotypen in der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD, mit Angabe des prozentualen Anteils jedes Karyotyps an der Gesamtpopulation.	37
Abb. 19: Verteilung der Karyotypen in der Studienpopulation zur Untersuchung der ML, mit Angabe des prozentualen Anteils jedes Karyotyps an der Gesamtpopulation.	39
Abb. 20: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD.	40
Abb. 21: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.	41
Abb. 22: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML.	42

Abb. 23: Verteilung des maternalen Alters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	43
Abb. 24: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD.....	44
Abb. 25: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	45
Abb. 26: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML.....	46
Abb. 27: Verteilung des Gestationsalters in der Gesamtpopulation der Studie zur Untersuchung der ML, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	47
Abb. 28: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der SFD.....	51
Abb. 29: Längenwerte der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	52
Abb. 30: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten, $\rho = 0,786$	54
Abb. 31: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21, $\rho = 0,698$	55
Abb. 32: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18, $\rho = 0,790$	55
Abb. 33: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13, $\rho = 0,565$	56
Abb. 34: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom.....	56
Abb. 35: Darstellung der SFD in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Triploidie.....	57
Abb. 36: SFD in den verschiedenen Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	61
Abb. 37: SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der Regressionsgeraden $y = 0,0482 \cdot x + 0,1877$ ($R^2 = 0,6593$).....	61
Abb. 38: SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,52718$), 5%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,6844$), 50%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,88016$), 95%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,256425$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,45142$) der SFD der Feten in dieser Gruppe in Bezug zum Gestationsalter.....	62
Abb. 39: SFD in den Studiengruppen der aneuploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp, mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,52718$), 5%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,6844$), 50%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 0,88016$), 95%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,256425$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0482 \cdot (x-15) + 1,45142$) der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.....	63
Abb. 40: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Intraobserver-Reliabilität bei der Messung der ML.....	64

Abb. 41: Länge der Maxilla, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	65
Abb. 42: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der euploiden Feten, $\rho = 0,636$	67
Abb. 43: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 21, $\rho = 0,741$	67
Abb. 44: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 18, $\rho = 0,584$	68
Abb. 45: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Trisomie 13.....	68
Abb. 46: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Turner-Syndrom.....	69
Abb. 47: Darstellung der ML in Bezug zum Gestationsalter in der Gruppe der Feten mit Triploidie.....	69
Abb. 48: ML in den verschiedenen Studiengruppen in Bezug zum Gestationsalter, farblich aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	73
Abb. 49: ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung der Regressionsgeraden $y = 0,0418x+0,9027$ ($R^2 = 0,3718$).....	73
Abb. 50: ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,418(x-15)+0,9139176$), 5%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,08498$), 50%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,5413$), 95%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,96864$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+2,15478$) der ML der Feten in dieser Gruppe in Bezug zum Gestationsalter.....	74
Abb. 51: ML in den Studiengruppen der aneuploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter mit gleichzeitiger Darstellung des 1%-Perzentils ($y = 0,418(x-15)+0,9139176$), 5%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,08498$), 50%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,5413$), 95%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+1,96864$) und 99%-Perzentils ($y = 0,0418*(x-15)+2,15478$) der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.....	75
Abb. 52: Darstellung des fetalen Kopfes eines Fetus mit Trisomie 21 in der 21+3 SSW in der sagittalen Medianebene inklusive der Darstellung der Nasal Bone Length, Prenasal Thickness sowie weiterer Parameter. <i>Quelle: Vos FI, Jong-Pleij EA de, 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;45:211–6. doi:10.1002/uog.13391.</i>	93
Abb. 53: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 21.....	95
Abb. 54: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 21.....	96
Abb. 55: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 18.....	100
Abb. 56: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 18.....	101

Abb. 57: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 13.....	105
Abb. 58: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Trisomie 13.	106
Abb. 59: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Turner-Syndrom.	110
Abb. 60: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Turner-Syndrom...	111
Abb. 61: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Triploidie.....	115
Abb. 62: Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Marker des fetalen Profils im Vergleich zur SFD und ML bei Feten mit Triploidie.	116

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in der Studienpopulation zur Untersuchung der SFD.	48
Tab. 2: Übersicht über das maternale Alter und Gestationsalter in der Studienpopulation zur Untersuchung der ML.....	49
Tab. 3: Übersicht über die Längenwerte der SFD, aufgeschlüsselt nach Karyotyp..	53
Tab. 4: Übersicht über die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 21, 18 und 13.	58
Tab. 5: Übersicht über die Regressionsgerade der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie das 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentil der SFD der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.	59
Tab. 6: Übersicht über den absoluten und prozentualen Anteil der euploiden und aneuploiden Feten, die unterhalb des 1%- und 5%-Perzentils der SFD der euploiden Feten lagen.....	60
Tab. 7: Übersicht über die Längenwerte der Maxilla, aufgeschlüsselt nach Karyotyp.....	66
Tab. 8: Übersicht über die Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse für die Feten mit Trisomie 18 und 21.	70
Tab. 9: Übersicht über die Regressionsgerade der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter sowie das 1%-, 5%-, 50%-, 95%- und 99%-Perzentil der ML der euploiden Feten in Bezug zum Gestationsalter.	71
Tab. 10: Übersicht über den absoluten und prozentualen Anteil der euploiden und aneuploiden Feten, die unterhalb des 1%- und 5%-Perzentils der ML der euploiden Feten lagen.....	72
Tab. 11: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 21 unter Darstellung der Quellenangabe.	94
Tab. 12: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 18 unter Darstellung der Quellenangabe.	99
Tab. 13: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Trisomie 13 unter Darstellung der Quellenangabe.	104
Tab. 14: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Turner-Syndrom unter Darstellung der Quellenangabe.	109
Tab. 15: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit verschiedener sonographischer Marker bei Feten mit Triploidie unter Darstellung der Quellenangabe.....	114

Literaturverzeichnis

1. Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: Development of safety guidelines. Part II: General review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2001;27:301–33. doi:10.1016/S0301-5629(00)00333-1.
2. Sohn C, Holzgreve W. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*: Thieme; 2012.
3. Dussik KT. Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.*;174:153–68. doi:10.1007/BF02877929.
4. Benson CB, Doubilet PM. The history of imaging in obstetrics. *Radiology*. 2014;273:S92-110. doi:10.1148/radiol.14140238.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss wg-bd. *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*.
6. Catala M. Embryology of the sphenoid bone. *J Neuroradiol*. 2003;30:196–200.
7. Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM. Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol*. 2002;241:106–16. doi:10.1006/dbio.2001.0487.
8. Müller F, O'rahilly R. The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system. *Developmental Dynamics*. 1980;159:33–58. doi:10.1002/aja.1001590105.
9. Kim IS, Otto F, Zabel B, Mundlos S. Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. *Mechanisms of Development*. 1999;80:159–70. doi:10.1016/S0925-4773(98)00210-X.
10. Sasaki T, Ito Y, Bringas P, JR, Chou S, Urata MM, Slavkin H, Chai Y. TGFbeta-mediated FGF signaling is crucial for regulating cranial neural crest cell proliferation during frontal bone development. *Development*. 2006;133:371–81. doi:10.1242/dev.02200.
11. Han J, Ishii M, Bringas Jr. P, Maas RL, Maxson Jr. RE, Chai Y. Concerted action of Msx1 and Msx2 in regulating cranial neural crest cell differentiation during frontal bone development. *Mechanisms of Development*. 2007;124:729–45. doi:10.1016/j.mod.2007.06.006.
12. Kjær I. Human prenatal craniofacial development related to brain development under normal and pathologic conditions. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2009;53:135–43. doi:10.3109/00016359509005963.
13. Edward W Chang, MD, DDS, FACS Consulting Staff, Department of Cosmetic Services, Head and Neck Surgery, Kaiser Permanente of Northern California at Santa Rosa. *Nasal Anatomy*. <http://emedicine.medscape.com/article/835134-overview>. Accessed 25 Apr 2017.

14. Lang J. *Clinical Anatomy of the Masticatory Apparatus Peripharyngeal Spaces*: G. Thieme Verlag; 1995.
15. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaidis KH. Sonographic Markers of Fetal Aneuploidy—A Review. From Genetics to Implantation and Early Fetal Development in Infertile Couples. 2003;24, Supplement 2:S88-S98. doi:10.1016/S0143-4004(03)00141-3.
16. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen.
17. 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 in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45:16–26. doi:10.1002/uog.14636.
18. Driscoll DA, Gross S. Prenatal Screening for Aneuploidy. *N Engl J Med*. 2009;360:2556–62. doi:10.1056/NEJMcp0900134.
19. Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *The Changing Paradigm of Perinatal screening for Birth Defects*. 2016;40:35–43. doi:10.1053/j.semperi.2015.11.006.
20. Nicolaidis KH. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:353–4. doi:10.1046/j.1469-0705.1994.04050353.x.
21. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *The Changing Paradigm of Perinatal screening for Birth Defects*. 2016;40:67–78. doi:10.1053/j.semperi.2015.11.009.
22. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1160–7. doi:10.1097/AOG.000000000000015.
23. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:302–14. doi:10.1002/uog.17484.
24. Kagan KO, Hoopmann M, Singer S, Schaeferhoff K, Dufke A, Mau-Holzmann UA. Discordance between ultrasound and cell free DNA screening for monosomy X. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294:219–24. doi:10.1007/s00404-016-4077-y.
25. Loane M, Morris JK, Addor M-C, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21:27. doi:10.1038/ejhg.2012.94.
26. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K, Bronson R, Kashani B, McGovern P, et al. *Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review*

- and Practical Guidelines. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016;29:409–16. doi:10.1016/j.jpag.2015.10.011.
27. Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental Origin and Phenotype of Triploidy in Spontaneous Abortions: Predominance of Diandry and Association with the Partial Hydatidiform Mole. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;66:1807–20. doi:10.1086/302951.
 28. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard*. 1995;33:54–6.
 29. Hook EB, Cross PK, Regal RR. The frequency of 47,+21,47,+18, and 47,+13 at the uppermost extremes of maternal ages: results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet*. 1984;68:211–20.
 30. Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn*. 1984;4 Spec No:5–44.
 31. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1999;13:167–70. doi:10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x.
 32. Hoffmann, Francois P. Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter.
 33. Lazzaro SJ, Speevak MD, Farrell SA. Recombinant Down syndrome: a case report and literature review. *Clinical Genetics*. 2001;59:128–30. doi:10.1034/j.1399-0004.2001.590211.x.
 34. Tariverdian G, Paul M. *Genetische Diagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für Klinik und Praxis*: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
 35. La Torre RD, Casado A, López-Fernández E, Carrascosa D, Ramírez V, Sáez J. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia*;52:871–3. doi:10.1007/BF01938872.
 36. Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clinical Genetics*. 2000;57:95–100. doi:10.1034/j.1399-0004.2000.570201.x.
 37. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5:725–38. doi:10.1038/nrg1448.
 38. Pangalos C, Avramopoulos D, Blouin JL, Raoul O, deBlois MC, Prieur M, et al. Understanding the mechanism(s) of mosaic trisomy 21 by using DNA polymorphism analysis. *Am J Hum Genet*. 1994;54:473–81.
 39. Eggermann T, Schönherr N, Spengler S, Jäger S, Denecke B, Binder G, Baudis M. Identification of a 21q22 duplication in a Silver–Russell syndrome patient further narrows down the Down syndrome critical region. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2010;152A:356–9. doi:10.1002/ajmg.a.33217.

40. EDWARDS JH, HARNDEN DG, CAMERON AH, CROSSE VM, WOLFF OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960;1:787–90.
41. Lin H-Y, Lin S-P, Chen Y-J, Hung H-Y, Kao H-A, Hsu C-H, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988–2004. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140A:945–51. doi:10.1002/ajmg.a.31173.
42. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: Population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994–2003. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146A:820–6. doi:10.1002/ajmg.a.32200.
43. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn*. 2010;30:57–64. doi:10.1002/pd.2403.
44. Parker MJ, Budd JLS, Draper ES, Young ID. Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: epidemiological, genetic and prenatal observations. *Prenat Diagn*. 2003;23:856–60. doi:10.1002/pd.707.
45. Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, Gibson JB, Cleves MA, Tilford JM, Aitken ME. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140A:1749–56. doi:10.1002/ajmg.a.31382.
46. Rasmussen SA, Wong L-YC, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-Based Analyses of Mortality in Trisomy 13 and Trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111:777–84.
47. Rosa RFM, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Revista Paulista de Pediatria*. 2013;31:111–20. doi:10.1590/S0103-05822013000100018.
48. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:81. doi:10.1186/1750-1172-7-81.
49. Bettio D, Setti PL, Bianchi P, Grazioli V. Trisomy 18 mosaicism in a woman with normal intelligence. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2003;120A:303–4. doi:10.1002/ajmg.a.20213.
50. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: Two new patients, a literature review, and counseling issues. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143A:505–17. doi:10.1002/ajmg.a.31535.
51. Koide K, Slonim DK, Johnson KL, Tantravahi U, Cowan JM, Bianchi DW. Transcriptomic analysis of cell-free fetal RNA suggests a specific molecular phenotype in trisomy 18. *Hum Genet*;129:295–305. doi:10.1007/s00439-010-0923-3.

52. Boghosian-Sell L, Mewar R, Harrison W, Shapiro RM, Zackai EH, Carey J, et al. Molecular mapping of the Edwards syndrome phenotype to two noncontiguous regions on chromosome 18. *Am J Hum Genet.* 1994;55:476–83.
53. PATAU K, SMITH DW, THERMAN E, INHORN SL, WAGNER HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960;1:790–3.
54. Meyer RE, Liu G, Gilboa SM, Ethen MK, Aylsworth AS, Powell CM, et al. Survival of children with trisomy 13 and trisomy 18: A multi-state population-based study. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2016;170:825–37. doi:10.1002/ajmg.a.37495.
55. Nair DB, Tucker D, Hughes R, Greenacre J, Morgan M. Unusual trend in the prevalence of trisomy 13 in mothers aged 35 and older: A population based study of national congenital anomaly data. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2015;103:610–6. doi:10.1002/bdra.23336.
56. Barry SC, Walsh CA, Burke AL, McParland P, McAuliffe FM, Morrison JJ. Natural history of fetal trisomy 13 after prenatal diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2015;167:147–50. doi:10.1002/ajmg.a.36824.
57. Čulić V, Polić B, Mišković S, Dragišić Ivulić S, Žitko V, Šipalo T, Pavelić J. Patau syndrome. *Paediatrica Croatica.* 2016;60:27–9.
58. Wu J, Springett A, Morris JK. Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004–2011. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2013;161:2512–8. doi:10.1002/ajmg.a.36127.
59. Kroes I, Janssens S, Defoort P. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6:245–9.
60. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Medicina Universitaria.* 2016;18(70):42–8.
61. Wiedemann H-R, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrom. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 1991;41:134–6. doi:10.1002/ajmg.1320410132.
62. Ford CE, Jones KW, Polani PE, Almeida JC de, Briggs JH. A Sex-Chromosome Anomaly in a Case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet.* 1959;273(7075):711–3.
63. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3897–902. doi:10.1210/jc.2006-0558.
64. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014;133:417–24. doi:10.1007/s00439-014-1420-x.

65. Saenger P. Turner's Syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335:1749–54. doi:10.1056/NEJM199612053352307.
66. Warburton D, Kline J., Stein Z, Susser M. Monosomy X: A chromosomal Anomaly associated with young Maternal Age. *Lancet.* 1980;315(8161):167–9.
67. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10–25. doi:10.1210/jc.2006-1374.
68. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of triploidy in a population-based birth defects registry, Hawaii, 1986–1999. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2003;119A:319–23. doi:10.1002/ajmg.a.20152.
69. Doshi N, Surti U, Szulman AE. Morphologic anomalies in triploid liveborn fetuses. *Human Pathology.* 1983;14(8):716–23.
70. Kang H-J, Rosenwaks Z. Triploidy - the breakdown of monogamy between sperm and egg. *Int. J. Dev. Biol.* 2004;52:449–54. doi:10.1387/ijdb.082602hk.
71. Devriendt K. Hydatidiform mole and triploidy: the role of genomic imprinting in placental development. *Hum Reprod Update.* 2005;11:137–42. doi:10.1093/humupd/dmh060.
72. Vos FI, Jong-Pleij EA de, Bakker M, Tromp E, Manten GT, Bilardo CM. Facial profile markers in second- and third-trimester fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:66–72. doi:10.1002/uog.14662.
73. Vos FI, Jong-Pleij EA de, 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;45:211–6. doi:10.1002/uog.13391.
74. Sonek J, Molina F, Hiatt AK, Glover M, McKenna D, Nicolaidis KH. Prefrontal space ratio: comparison between trisomy 21 and euploid fetuses in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:293–6. doi:10.1002/uog.11120.
75. Cossellu G, Persico N, D'Ambrosi F, Carbone F, Fabietti I, Boito S, et al. Sphenofrontal distance on three-dimensional ultrasound in euploid and trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:177–80. doi:10.1002/uog.15897.
76. Kagan KO, Sonek J, Berg X, Berg C, Mallmann M, Abele H, et al. Facial markers in second- and third-trimester fetuses with trisomy 18 or 13, triploidy or Turner syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:60–5. doi:10.1002/uog.14655.
77. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaidis KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:19–22. doi:10.1002/uog.1077.

78. Abele H, Sonek J, Goldschmid D, Wagner P, Hoopmann M, Kagan KO. The sphenoid-frontal distance in euploid and aneuploid fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016. doi:10.1002/uog.17284.
79. Yazdi B, Sonek J, Oettling C, Hoopmann M, Abele H, Schaelike M, Kagan KO. Prefrontal space ratio in second- and third-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:262–6. doi:10.1002/uog.12261.
80. Hoopmann M, Sonek J, Goldschmid D, Wagner P, Abele H, Kagan KO. Maxillary length in euploid and aneuploid fetuses. *Arch Gynecol Obstet* 2016. doi:10.1007/s00404-016-4251-2.
81. Hansmann M. Trisomy 21 in the mid trimester: sonographic phenotyping of the fetus is the key. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:531–4. doi:10.1002/uog.1089.
82. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015;58:674–80. doi:10.1016/j.ejmg.2015.11.003.
83. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor M-C, Arriola L, et al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:3062–9. doi:10.1002/ajmg.a.37355.
84. de Marqui, Alessandra Bernadete Trovó. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015;33:363–70. doi:10.1016/j.rpped.2014.11.014.
85. Hermann NV, Darvann TA, Sundberg K, Kreiborg S, Joergensen C. Maxillary length in 11- to 26-week-old normal fetuses studied by 3D ultrasound. *Prenat Diagn*. 2015;35:571–6. doi:10.1002/pd.4574.
86. Alio JJ, Lorenzo J, Iglesias C. Cranial base growth in patients with Down syndrome: a longitudinal study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;133:729–37. doi:10.1016/j.ajodo.2006.03.036.
87. Suri S, Tompson BD, Cornfoot L. Cranial base, maxillary and mandibular morphology in Down syndrome. *Angle Orthod*. 2010;80:861–9. doi:10.2319/111709-650.1.
88. Korayem M, AlKofide E. Size and shape of the sella turcica in subjects with Down syndrome. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18:43–50. doi:10.1111/ocr.12059.
89. Kjaer I, Fischer-Hansen B. Human fetal pituitary gland in holoprosencephaly and anencephaly. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1995;15:222–9.
90. Whiteford ML, Tolmie JL. Holoprosencephaly in the west of Scotland 1975-1994. *J Med Genet*. 1996;33:578–84.
91. Dagklis T, Borenstein M, Peralta CFA, Faro C, Nicolaidis KH. Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6

- weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:261–5. doi:10.1002/uog.2841.
92. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:109–16. doi:10.1002/uog.3909.
 93. Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:159–81. doi:10.1097/GRF.0000000000000012.
 94. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013;41:247–61. doi:10.1002/uog.12364.
 95. 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;21:15–8. doi:10.1002/uog.19.
 96. Goynumer G, Arisoy R, Turkmen O, Yayla M. Fetal nuchal skin-fold thickness during the 2nd trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35:111–4. doi:10.3109/01443615.2014.937681.
 97. Hussamy DJ, Herrera CL, Twickler DM, Mcintire DD, Dashe JS. Number of Risk Factors in Down Syndrome Pregnancies. *Amer J Perinatol.* doi:10.1055/s-0038-1666974.
 98. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7:123–31. doi:10.1159/000263659.
 99. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1078–9.
 100. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:22–9. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00733.x.
 101. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cheng HH, Gosden C. Fetal gastro-intestinal and abdominal wall defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7:102–15. doi:10.1159/000263657.
 102. Oksana Stepanivna Babiy-Pachomow. Sonographische Messung der Weite des Cavum septi pellucidi bei euploiden und aneuploiden Feten [Dissertation]. Tübingen: Eberhard Karls Universität; 2013.
 103. Leader J, Letshwiti J, Stuart B, Turner MJ, White M, Kennelly M. Fetal hydronephrosis: optimal renal pelvic measurement to increase detection rate for renal pathology. *Ir Med J.* 2012;105:180–2.

104. Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D, Walters C, Chavez D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med.* 2003;22:581-90; quiz 591-2.
105. Sepulveda W, Treadwell MC, Fisk NM. Prenatal detection of preaxial upper limb reduction in trisomy 18. *Obstet Gynecol.* 1995;85:847–50.
106. Cho RC, Chu P, Smith-Bindman R. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Trisomy 18 based on serum screening. *Prenat Diagn.* 2009;29:129–39. doi:10.1002/pd.2166.
107. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD, JR. Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1001–6.
108. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, Kapur R, Mahony BS, Luthy DA, Hickok D. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. *J Ultrasound Med.* 1993;12:103–13.
109. Stringer MD, McKenna KM, Goldstein RB, Filly RA, Adzick NS, Harrison MR. Prenatal diagnosis of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1258–63.
110. Dagklis T, Defigueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:291–5. doi:10.1002/uog.7717.
111. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, Santavy J. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn.* 2007;27:327–31. doi:10.1002/pd.1672.
112. Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics.* 2015;35:275–90. doi:10.1148/rg.351140040.
113. Chen C-P. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (II). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48:218–24. doi:10.1016/S1028-4559(09)60293-X.
114. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1256–62. doi:10.1067/mob.2001.111071.
115. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:586–92. doi:10.1002/uog.15801.
116. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC3, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology.* 1995;194:217–22. doi:10.1148/radiology.194.1.7997556.

117. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*. 1992;340:704–7.
118. Chen C-P. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (III). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48:342–9. doi:10.1016/S1028-4559(09)60322-3.
119. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1016–20.
120. Jauniaux E, Brown R, Rodeck C, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88:983–9.
121. Mittal TK, Vujanic GM, Morrissey BM, Jones A. Triploidy: antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat Diagn*. 1998;18:1253–62.
122. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:15–33. doi:10.1002/uog.12513.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Universitäts-Frauenklinik, Calwerstrasse 7, 72076 Tübingen, im Fachbereich für Pränataldiagnostik unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan, MHBA durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan, MHBA.

Sämtliche Messungen der Sphenofrontalen Distanz bzw. der Maxillallänge wurden nach entsprechender Einarbeitung durch mich eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich sowie nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch Frau Aline Naumann.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03.12.2018

Dominik Goldschmid

Veröffentlichungen

Teile der Dissertationsschrift wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Abele, Harald; Sonek, Jiri; Goldschmid, Dominik; Wagner, Philipp; Hoopmann, Markus; Kagan, Karl Oliver. Sphenofrontal distance in euploid and aneuploid fetuses. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Volume 50, Issue 2, Page 187-191. August 2017.*

Hoopmann, Markus; Sonek, Jiri; Goldschmid, Dominik; Wagner, Philipp; Abele, Harald; Kagan, Karl Oliver. Maxillary length in euploid and aneuploid fetuses. *In: Archives of gynecology and obstetrics. Volume 295, Issue 2, Page 331-336. February 2017.*

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Wallwiener dafür danken, dass ich die Doktorarbeit an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchführen durfte.

Ein großer Dank gebührt zudem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Karl-Oliver Kagan, MHBA, der mir die Möglichkeit gab, eine Dissertationsschrift unter seiner Betreuung über das Thema der Sphenofrontalen Distanz und der Maxillallänge bei euploiden und aneuploiden Feten zu verfassen. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle die stets gute Erreichbarkeit, den angenehmen Kontakt und die Zeit, die er sich bei Fragen meinerseits immer genommen hat. Dies empfand ich als nicht selbstverständlich und bin ihm daher sehr dankbar.

Herzlich bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei Frau Aline Naumann vom Institut für Biometrie Tübingen für ihre Anregungen und Hinweise zur Statistik sowie die Zeit, die sie sich für meine Arbeit genommen hat.

Ein großes Dankeschön gebührt auch all meinen Freunden und Kommilitonen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder Pascal Goldschmid für seine bedingungslose Unterstützung und Motivation in jeder Lebenslage im Allgemeinen und bei statistischen Fragestellungen im Besonderen.

Schlussendlich möchte ich auch meinen tiefempfundenen Dank meinen Eltern Iris und Thomas Goldschmid aussprechen. Ohne ihre Unterstützung wäre mir das Studium der Humanmedizin nicht möglich gewesen. Sie haben mir einen guten Start ins Leben ermöglicht, wofür ich ihnen immer dankbar sein werde.