

## Pränatale Detektion fetaler chromosomaler Aberrationen im 1. und 2. Trimenon

Heutzutage stellt die pränatale sonographische Diagnostik die wichtigste Methode dar, um vorgeburtlich eine Risikoeinschätzung bzgl. chromosomaler Aberrationen des Fetus vorzunehmen. Zu Beginn stand – aufgrund der begrenzten technischen Möglichkeiten – zunächst die Ultraschalluntersuchung im 2. Trimenon im Fokus des Interesses. Dabei wurde das Konzept der „Softmarker“ entwickelt [22]. Diese sind sonographische Hinweiszeichen, die für sich keine direkte klinisch relevante Pathologie darstellen, aber das Risiko für das Vorliegen einer chromosomalen Aberration erhöhen. Unbefriedigend war, dass Verdachtsdiagnosen erst relativ spät, d. h. im 2. Trimenon, gestellt werden konnten.

Vor knapp 20 Jahren wurden die ersten beiden Arbeiten veröffentlicht, die zeigten, dass ein vergrößerter Flüssigkeitssaum im Nackenbereich des Fetus im 1. Trimenon mit einem erhöhten Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms vergesellschaftet ist [19, 24]. Daraus hat sich das heute etablierte Ersttrimesterscreening entwickelt. Im Folgenden gehen wir auf die Möglichkeiten und Grenzen dieser beiden Methoden ein.

### Ersttrimesterscreening

Das Ersttrimesterscreening zwischen der 11 + 0. und 13 + 6. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bei einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) des Fetus von 45–84 mm umfasst die Nackentransparenzmessung sowie die Bestimmung von PAPP-A („pregnancy associated plasma protein-A“) und dem freien  $\beta$ -Humanchoriongonadotropin ( $\beta$ -HCG).

Bei der Nackentransparenzmessung wird an der breitesten Stelle im Kopfhals-Bereich vertikal der Flüssigkeitssaum in den Nackenhäuten gemessen. Dabei existieren gestationsalterabhängige Normkurven, die eine exakte Zuordnung in eine Risikogruppe bzw. in eine Normgruppe zulassen. Je nach Normkurve liegt die klinisch relevante 95. Perzentile zwischen 2,2 mm bei einer SSL von 45 mm und 2,8 mm bei einer SSL von 84 mm (■ **Abb. 1a, b**).

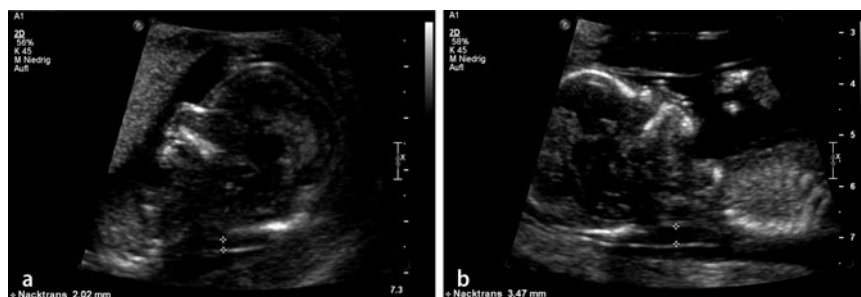
Parallel dazu werden aus mütterlichem Blut die genannten Serump Parameter bestimmt. Auch hierfür existieren Normkurven.

Basierend auf dem altersbedingten Hintergrundrisiko der Schwangeren für ein Down-Syndrom wird mithilfe eines Computerprogramms aus diesen 3 Parametern ein individuelles Risiko der Schwangeren für ein Down-Syndrom berechnet. Dieses Berechnungsprogramm wurde zunächst von der Fetal Medicine Foundation England (FMF England) veröffentlicht. Im weiteren Verlauf hat sich die Fetal Medicine Foundation Deutschland (FMF Deutschland) konstituiert, die

seit einigen Jahren ein eigenes Programm anbietet. Zusätzliche Einflussgrößen sind die Anamnese (Vorliegen einer Trisomie 21, 18 oder 13 in einer vorhergehenden Schwangerschaft), das mütterliche Gewicht, die Ethnizität und der Raucherstatus. Darüber hinaus verlangt die FMF England noch die Angabe der Parität.

Aktuell ist es mit dieser Methode möglich, 86–90% der Embryonen/Feten mit einem Down-Syndrom zu erkennen, bei einer Falsch-positiv-Rate von 3,5–3,0% [10, 14], bei einem Cut-off-Wert von 1:150 (Grenzwert, bei dem zu einer invasiven Diagnostik geraten wird). Parallel dazu erlaubt das Ersttrimesterscreening auch eine Risikoeinschätzung bzgl. der Trisomie 18 und 13 [10].

Die Aussagekraft des Ersttrimesterscreenings hängt sehr von der Qualität der Erhebung der Einzelparameter ab. Deswegen ist der Zugang zu den Berechnungsprogrammen der FMF Deutschland und England an Qualifikationsvoraussetzungen gebunden. Jeder Gynäkologe, der diese Methode in der Praxis anbietet, muss zuvor an einer Fortbildung teilgenommen und einen Zertifizierungsprozess durch-



**Abb. 1** ▲ **a** Sonographische Darstellung einer normalen Nackentransparenz und des Nasenbeins. **b** Sonographische Darstellung einer erhöhten Nackentransparenz

Hier steht eine Anzeige.



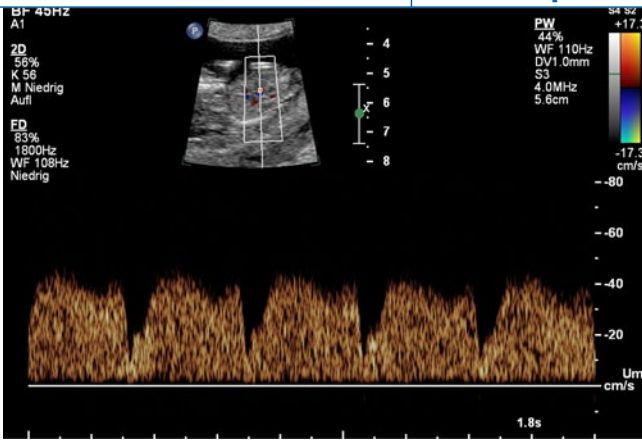


Abb. 2 ▲ Spektraldopplersonographische Darstellung normaler Blutflusskurven des Ductus venosus

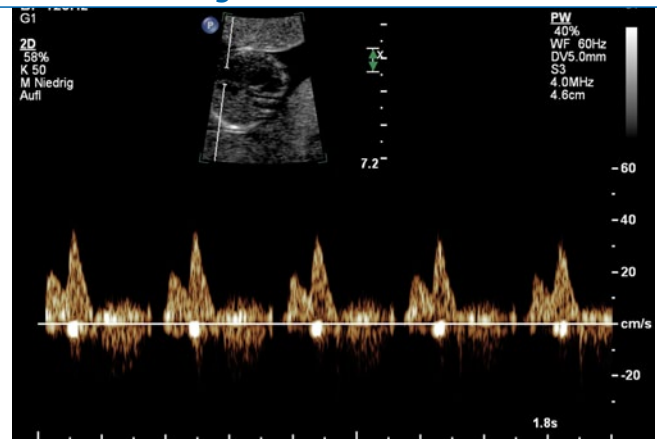


Abb. 3 ▲ Spektraldopplersonographische Darstellung des normalen Blutflussmusters über der Trikuspidalklappe



Abb. 4 ◀ Sonographische Darstellung des Gesichtswinkels (Normalbefund)

laufen haben. Dadurch soll erreicht werden, dass der Untersucher in der Lage ist, standardisiert die Nackentransparenz zu messen, um eine hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Diese Zertifizierung muss jährlich erneuert werden.

Es gibt auch Anbieter, die Berechnungsprogramme ohne ein Zertifizierungs- bzw. Fortbildungssystem anbieten. Deren Qualität bleibt fraglich. Auch die Labore, die die beiden Biochemieparameter messen, müssen sich jährlich rezertifizieren lassen. Ferner dürfen die Parameter nur auf ausgewählten Geräten analysiert werden.

### Sonographische Zusatzmarker

Neben der Nackentransparenz können aktuell bis zu 4 Zusatzmarker sonographisch beurteilt werden. Dies führt dazu, dass die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom weiter gesteigert werden kann.

### Nasenbein

Bereits 2001 wurden Arbeiten zum Nasenbein veröffentlicht [7]. Dabei wurde gezeigt, dass Feten mit einem fehlenden bzw. hypoplastischen Nasenbein ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms haben (■ Abb. 1a). Sukzessive flossen diese Daten in die Berechnungsalgorithmen ein. Unter dem Hintergrund des Altersrisikos lassen sich durch die Kombination von Nackentransparenz, Serumbiochemie und der Beurteilung des Nasenbeins 91% aller Embryonen/Feten mit einem Down-Syndrom erkennen (Falsch-positiv-Rate: 2,5%), bei einem Grenzwert von 1: 100 [15]. Das heißt, es sinkt v. a. die Falsch-positiv-Rate.

### Blutflussmuster im Ductus venosus

1998 wurde bereits eine Arbeit von Matias et al. veröffentlicht [18], die zeigte, dass ein auffälliges Blutflussmuster im Ductus venosus das Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms erhöht (■ Abb. 2).

Auch diese Daten wurden in den Berechnungsalgorithmus der FMF England aufgenommen. Unter dem Hintergrund des Altersrisikos lassen sich durch die Kombination von Nackentransparenz, Serum-biochemie und der Beurteilung des Blutflusses im Ductus venosus 96% aller Embryonen/Feten mit einem Down-Syndrom erkennen (Falsch-positiv-Rate: 2,5%), bei einem Grenzwert von 1: 100 [15]. Das heißt, es sinkt nicht nur die Falsch-positiv-Rate, vielmehr kann auch die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom gesteigert werden.

### Blutflussmuster an den Trikuspidalklappen

Im Jahr 2006 wurde in einer größeren Studie gezeigt [12], dass Feten mit einer Trikuspidalklappenregurgitation ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms haben und dass umgekehrt das Risiko sinkt, wenn der Trikuspidalklappenfluss unauffällig ist (■ Abb. 3). Mittlerweile ist es möglich, auch diesen Aspekt im Berechnungsalgorithmus der FMF England abzubilden. Unter dem Hintergrund des Altersrisikos lassen sich durch die Kombination von Nackentransparenz, Serumbiochemie und der Beurteilung des Blutflusses an den Trikuspidalklappen 96% aller Embryonen/Feten mit einem Down-Syndrom erkennen (RateFalsch-positiv-Rate: 2,6%), bei einem Grenzwert von 1: 100 [15]. D. h., wie beim Ductus venosus, sinkt nicht nur die Falsch-positiv-Rate, vielmehr kann auch die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom gesteigert werden.

### Gesichtswinkel

2008 wurde gezeigt, dass Feten mit einem vergrößerten Gesichtswinkel (Winkel zwischen Maxilla und Os frontale) ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms haben und dass umgekehrt das Risiko sinkt, wenn der Gesichtswinkel unauffällig ist (▣ **Abb. 4**, [1]). Allerdings ist es in letzter Zeit um diesen Marker etwas „ruhiger“ geworden, da die Reproduzierbarkeit der Messwerte problematisch ist.

### Einsatzmöglichkeiten

In der Regel werden die sonographischen Zusatzmarker nicht routinemäßig erhoben. Erst wenn im initialen Ersttrimesterscreening intermediäre Risiken erhoben werden (z. B. intermediäres Risiko nach FMF Deutschland definiert als ein Risiko von 1:150–1:500; [10]), kann durch die Erhebung der sonographischen Zusatzmarker durch einen entsprechend qualifizierten Pränatalmediziner die Risikoeinschätzung für die Schwangere verfeinert werden. Allerdings lässt sich auch unter Anwendung aller Marker die Entdeckungsrate für das Down-Syndrom derzeit nicht über 96% steigern.

### Limitationen

Das Ersttrimesterscreening wurde in erster Linie für die Risikoeinschätzung bzgl. des Down-Syndroms entwickelt. Daneben können auch die Risiken für eine Trisomie 18 und 13 beurteilt werden. Mit Einschränkungen kann auch die Evaluation in Hinblick auf ein Turner-Syndrom erfolgen, was durch ein sog. Hygroma colli (septiertes Ödem) in der Sonographie auffallen kann. Durch die Hinwendung zum Ersttrimesterscreening hat auch die frühe Fehlbildungsdiagnostik an Bedeutung gewonnen und stellt heute einen wichtigen Teil der sonographischen Untersuchungen dar. Damit lassen sich heute bereits im 1. Trimenon vielfältig auch andere chromosomale Aberrationen bzw. Gendefekte erfassen.

Generell lassen sich unter dem sonographischen Befund einer erhöhten Nackentransparenz viele heterogene Krankheitsbilder auflisten (z. B. Skelettdysplasien, genetische Syndrome, Herzfehler, Infektionen, fetale Anämie und viele andere), die auch schon im 1. Trimenon diag-

medgen 2011 · 23:444–452 DOI 10.1007/s11825-011-0305-9  
© Springer-Verlag 2011

M. Krapp · A. Ludwig

### Pränatale Detektion fetaler chromosomaler Aberrationen im 1. und 2. Trimenon

#### Zusammenfassung

Die modernen nichtinvasiven Verfahren der pränatalen Medizin, vertreten vor allem durch das Ersttrimesterscreening, ermöglichen eine frühe Risikoeinschätzung bzgl. der häufigsten Aneuploidien. Durch die flächendeckende Anwendung dieser Methode mit derzeit weit über 4000 zertifizierten Gynäkologen bundesweit stellt dies heute einen weit verbreiteten Standard dar. Die klassische „genetische“ Sonographie, d. h. die Detektierung von Softmarkern als Hinweiszeichen für eine Aneuploidie im 2. Trimenon, hat an Bedeutung verloren. Allerdings ist der Fehlbildungsschall im 2. Trimenon nach wie vor

von sehr großer Bedeutung und stellt den „Goldstandard“ für die Entdeckung angeborener Fehlbildungen dar. Der Pränatalmediziner muss in der Lage sein, während dieser Untersuchung Softmarker zu erkennen, um ggf. eine Reevaluation des mütterlichen Risikos bzgl. Aneuploidien vorzunehmen.

#### Schlüsselwörter

Chromosomenaberration · Aneuploidie · Pränataler Ultraschall · 2. Schwangerschaftsdrittel · 1. Schwangerschaftsdrittel

### Prenatal detection of fetal chromosomal abnormalities in the 1st and 2nd trimester

#### Abstract

Modern noninvasive methods of prenatal medicine, in particular first-trimester-screening, enable early risk evaluation of the most common forms of aneuploidy. With over 4000 certified gynecologists in Germany, this method nowadays represents the standard in prenatal risk evaluation. The importance of classic genetic sonography during the second trimester by detection of soft markers for aneuploidy has declined. However, detailed sonography during the second trimester re-

mains the gold standard for the detection of congenital anomalies. Therefore, the specialist in prenatal medicine must be able to recognize soft markers during this examination in order to re-evaluate the maternal risk for aneuploidy.

#### Keywords

Chromosome aberrations · Aneuploidy · Prenatal ultrasonography · Second trimester · First trimester

**Tab. 1** Positive und negative Likelihood-Quotienten (Likelihood Ratio, LR) für verschiedene Marker sowie der positive Vorhersagewert bzgl. des Bestehens eines Down-Syndroms bei Vorliegen isolierter Marker. (Nach [4] und [22])

	Positive LR	Negative LR	LR für einen isolierten Softmarker
Nackenfalte	53,05	0,67	9,8
Kurzer Humerus	22,76	0,68	4,1
Kurzer Femur	7,94	0,62	1,6
Hydronephrose	6,77	0,85	1,0
Hyperechogener Darm	21,17	0,87	3,0
Hyperechogener intrakardialer Fokus	6,41	0,75	1,1
Fehlbildung	32,96	0,79	5,2

**Tab. 2** Positive Likelihood Ratio von sonographischen Softmarkern und deren assoziierten Anomalien nach den Empfehlungen der kanadischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (SOGC). (Nach [27])

Marker	Positive LR für Trisomie 21	Assoziation
Nackenfalte	17	Herzfehler
Hyperechogener Darm	6	Zystische Fibrose, Infektionen, Gastrointestinale Anomalien
Leichte Ventrikulomegalie	9	ZNS-Anomalien, Infektionen, Obstruktionen
Hyperechogener kardialer Fokus	2	
Plexus-choroideus-Zyste	7 für Trisomie 18	
Leichte Hydronephrose	–	Hydronephrose, Reflux
Singuläre Nabelschnurarterie	–	Herzfehler, Nierenfehlbildungen
Klinodaktylie	5,6	
Kurzer Humerus	7,5	Skelettdysplasien, IUGR
Kurzer Femur	2,7	Skelettdysplasien, IUGR
Nasenbeinaplasie/-hypoplasie	51	

LR Likelihood Ratio; ZNS Zentralnervensystem; IUGR intrauterine Wachstumsretardierung, „intrauterine growth restriction“.

nostiziert werden können. Allerdings sind häufig die Ausprägungsgrade in der frühen Schwangerschaft deutlich geringer oder sogar noch gar nicht nachweisbar (z. B. Skelettdysplasien). Je nach individuellem Befund kann eine erweiterte Diagnostik sinnvoll sein, um bekannte Krankheitsbilder (z. B. Noonan-Syndrom) abzuklären. Wichtig sind gerade in einem solchen Zusammenhang die Verlaufsuntersuchungen während der Schwangerschaft, die Hinweise für genetische Ursachen geben können (z. B. konotrunkale Fehlbildungen des fetalen Herzens für eine Mikrodeletion 22q11.2).

### Sonographische, genetische Marker im 2. Trimenon

Im 2. Trimenon kann sonographisch ein großer Teil der großen Fehlbildungen erkannt werden. Es können jedoch auch sog. „Softmarker“ diagnostiziert werden.

Diese sind sonographische Hinweiszeichen, die für sich keine direkte klinisch relevante Pathologie darstellen, aber das Risiko für das Vorliegen einer chromosomalen Aberration erhöhen. Diese Softmarker müssen klar von fetalen Anomalien und von Wachstumsrestriktionen getrennt werden, die ebenfalls das genetische und perinatale Risiko erhöhen.

Über den sonographischen Nachweis oder den Ausschluss von Softmarkern oder Anomalien im 2. Trimenon kann das Hintergrundrisiko für Chromosomenstörungen modifiziert werden. Beim Hintergrundrisiko müssen Faktoren wie das mütterliche Alter, das Gestationsalter, vorausgegangene Schwangerschaften mit Chromosomenstörungen und ggf. das Ergebnis von Ersttrimesterscreening oder Serumscreening einbezogen werden.

Über den Fehlbildungsschall im 2. Trimenon allein können 50–70% der Feten mit einer Trisomie 21, 70–100% mit

Trisomie 18 und 90–100% mit Trisomie 13 erkannt werden [28]. In einer großen Multizenterstudie zur Effektivität des genetischen Ultraschalls im 2. Trimenon wurde im Hochrisikokollektiv (Alter >35 Jahre) eine Sensitivität von 71,6% erreicht. Dies zeigt die Schwäche der genetischen Ultraschalluntersuchung, da die Sensitivität des Ersttrimesterscreenings deutlich höher liegt. Bei weniger spezialisierten Ultraschalluntersuchern im Normalkollektiv wird die Sensitivität niedriger sein, ebenso wenn nur Softmarker beurteilt werden und kein kompletter Fehlbildungsschall erfolgt [16]. Softmarker sind zudem mit einer hohen Falsch-positiv-Rate verbunden.

Ein weiteres Problem der Softmarker ist die fehlende Standardisierung der Untersuchung sowie fehlende einheitliche Definitionen. Im Gegensatz zum Ersttrimesterscreening gibt es für den genetischen Ultraschall im 2. Trimenon kein standardisiertes Vorgehen, und das Verfahren unterliegt keiner Zertifizierung. Die differierenden Definitionen sowie die Untersuchung von Hochrisiko- und Normalkollektiven führen zu z. T. stark variierenden Likelihood Ratios (LR), über die das Risiko für eine Aneuploidie berechnet wird.

Kleine Fehlbildungen und Softmarker sind, wenn sie nicht mit Chromosomenstörungen zusammenhängen, meist nicht mit einer Einschränkung der Gesundheit verbunden. Trotzdem verunsichert und beunruhigt die Diagnose eines Softmarkers die Patientinnen meist sehr. Daher müssen Schwangere bei Vorliegen von kleinen Fehlbildungen oder Softmarkern individuell beraten werden, ob das individuelle Risiko eine invasive Diagnostik mit dem damit verbundenen Fehlgeburtsrisiko rechtfertigt bzw. ob eine invasive Diagnostik bei der individuellen Risikokonstellation gewünscht ist.

### Risikokalkulation

Die verschiedenen Softmarker bei den sonographischen Markern des 2. Trimenons sind unterschiedlich stark mit fetalen Aneuploidien assoziiert. Die Stärke der Assoziation wird über die LR errechnet. So konnten Nyberg et al. [22] anhand von 185 Schwangerschaften mit Trisomie 21 und 8728 Kontrollschwangerschaften zeigen,



dass eine erhöhte Nackendicke (LR: 11) und ein hyperechogener Darm (LR: 6,7) am stärksten mit einer Trisomie 21 assoziiert waren, gefolgt von einem kurzen Humerus (LR: 5,1), einem hyperechogenen intrakardialen Fokus (LR: 1,8), einem kurzen Femur (LR: 1,5) und einer leichten Hydronephrose (LR: 1,5; [22]). Der hyperechogene intrakardiale Fokus war sowohl bei Feten mit Trisomie 21 als auch bei gesunden Feten der häufigste Softmarker, der allerdings nur mit einer geringen Risikoerhöhung verbunden ist.

Das Gesamtrisiko für eine Chromosomenstörung steigt mit der Anzahl an Anomalien. Bromley et al. [4] errechneten bei Vorliegen von zwei oder mehr Softmarkern eine LR von 14. Bei der Diagnose einer Anomalie oder eines Softmarkers im Routineultraschall muss daher ein ausführlicher Fehlbildungsausschluss einschließlich fetaler Echokardiographie erfolgen, um weitere Anomalien oder Softmarker zu beurteilen.

Das Fehlen von Fehlbildungen und Softmarkern reduziert hingegen das Hintergrundrisiko für Chromosomenstörungen auf die Hälfte [27]. Lau und Evans geben in einem Editorial allerdings zu bedenken, dass diese Risikoreduktion jedoch nur bei einem Ultraschall in einem spezialisierten Zentrum gerechtfertigt ist, da die zugrunde liegenden Daten unter diesen Untersuchungsbedingungen generiert wurden [16]. Die Risikoreduktion bei fehlendem Nachweis von Fehlbildungen oder Softmarkern sollte nicht auf den allgemeinen Screeningultraschall angewendet werden [16].

Das individuelle adjustierte Risiko kann errechnet werden, indem das Hintergrundrisiko mit der LR der einzelnen spezifischen Marker multipliziert wird. Bei Vorliegen eines einzelnen Markers wird die positive LR des vorhandenen Markers mit den negativen LR der nicht vorhandenen Marker multipliziert. Beim sonographischen Nachweis eines hyperechogenen intrakardialen Fokus und dem Ausschluss weiterer Marker verändert sich das Hintergrundrisiko der Patientin somit gemäß der LR aus **Tab. 1** um den Faktor 1,1 ( $= 6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$ ). Die LR für das isolierte Vorliegen der verschiedenen Marker sind in **Tab. 1** aufgeführt.

**Abb. 5** ▶ Sonographische Darstellung von Plexus-choroideus-Zysten beidseits



Wenn allerdings mehrere Marker nachgewiesen werden können, erhöht sich das Risiko für Chromosomenstörungen, auch wenn diese Marker isoliert keine Risikoerhöhung bewirken. Bei einem Feten mit einer leichten Hydronephrose und einem hyperechogenen intrakardialen Fokus erhöht sich das Hintergrundrisiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung um den Faktor 8,42 ( $= 6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$ ).

### Spezielle Softmarker

#### Leichte Ventrikulomegalie

Eine leichte zerebrale Ventrikulomegalie ist definiert als eine Ventrikelweite von  $\geq 10$  mm bis zu einer Weite von 15 mm. 0,15% der chromosomal normalen Feten weisen eine leichte Ventrikulomegalie auf, hingegen 1,4% der Feten mit Trisomie 21 [20]. Die positive LR wird mit 9 angegeben ([27]; **Tab. 2**).

Eine zerebrale Ventrikulomegalie ist die häufigste sonographische Auffälligkeit des Gehirns und kann mit anderen Gehirnfehlbildungen, wie einer Corpus callosum-Agenesie, einer Spina bifida, Liquorabflussstörungen oder Infektionen verbunden sein. Bei chromosomal gesunden Feten hat die isolierte leichte Ventrikulomegalie eine gute Prognose mit meist normalem Verlauf. Bei Diagnose einer leichten Ventrikulomegalie sollte eine detaillierte Fehlbildungssonographie erfolgen, um weitere Anomalien oder Marker auszuschließen. Zudem sollte eine Infektion der Mutter über eine TORCH-Serologie (Toxoplasmose, „other“/andere, Röteln, Zytomegalievirus, Herpes-Simplex-Virus) ausgeschlossen werden.

#### Plexus-choroideus-Zysten

Plexus-choroideus-Zysten stellen kleine echoarme Bezirke innerhalb des Plexus choroideus dar, die zwischen der 14. und 24. SSW gefunden werden können (**Abb. 5**). Coco et al. fanden in einem unselektierten Patientienkollektiv von 12.672 Schwangeren bei 2,9% ( $n = 366$ ) Plexuszysten [8]. 33% der Feten mit einer Trisomie 18 wiesen Plexuszysten auf, jedoch wurden bei allen Feten zudem strukturelle Anomalien diagnostiziert. Bei 43 Feten mit Plexuszysten und zusätzlichen kleinen Anomalien bestand ein normaler Verlauf. Die Autoren folgern, dass daher eine Amniozentese bei isolierten Plexuszysten nicht gerechtfertigt ist. Auch Bromley zeigte, dass das Risiko einer Trisomie 21 bei Nachweis von Plexus-choroideus-Zysten nicht relevant erhöht ist [3].

Bei chromosomal normalen Feten sind isolierte Plexus-choroideus-Zysten nicht mit anderen Auffälligkeiten oder einer Beeinträchtigung des Verlaufs assoziiert. Bei der Diagnose von Plexus-choroideus-Zysten sollte daher eine detaillierte Fehlbildungssonographie erfolgen, um Fehlbildungen und weitere Softmarker auszuschließen. Eine invasive Diagnostik zur Karyotypisierung sollte im Fall von anderen Fehlbildungen oder weiteren Softmarkern angeboten werden. Auch im Fall isolierter Plexus-choroideus-Zysten bei weiteren Risikofaktoren (Alter über 35 Jahre, auffälliges Serumscreening) sollte eine Karyotypisierung angeboten werden.

#### Hypoplastischer Nasenknochen

Eine Aplasie oder eine Hypoplasie des Nasenknochens mit einer Länge des Nasenknochens  $\leq 2,5$ . Perzentile sind mit einem stark erhöhten Risiko für eine Trisomie 21



**Abb. 6** ▲ Sonographische Darstellung eines hyperechogenen intrakardialen Fokus

verbunden [5]. Die LR für eine Trisomie 21 ist sehr stark vom ethnischen Hintergrund abhängig. Die Assoziation zur Trisomie 21 ist bei Kaukasiern sehr viel stärker als bei Afrikanern.

### Verdickte Nackenfalte

Die Nackenfalte, die nicht verwechselt werden darf mit der Nackentransparenz im 1. Trimenon, entspricht der Hautdicke im fetalen Nacken. Eine Nackenfalte von  $\geq 6$  mm gilt in der 18.–24. SSW als verdickt, zwischen der 16. und 18. SSW liegt der Grenzwert bei 5 mm. Eine Metaanalyse zeigte, dass bei einer Nackenfalte  $\geq 6$  mm das Risiko für ein Down-Syndrom um das 17-Fache erhöht ist (95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 8–35; [25]). Eine verdickte Nackenfalte kann jedoch auch mit anderen genetischen Erkrankungen wie dem Noonan-Syndrom, Skelettdysplasien oder angeborenen Herzfehlern assoziiert sein. Bei einer verdickten Nackenfalte sollte daher ein detaillierter Fehlbildungsausschluss erfolgen und der Patientin eine invasive Diagnostik zur Karyotypisierung angeboten werden.

### Hyperechogener intrakardialer Fokus

Ein hyperechogener intrakardialer Fokus („white spot“) ist definiert als ein Fokus in der Region des Papillarmuskels von einer mit Knochen vergleichbaren Echogenität (■ **Abb. 6**). Der „white spot“ fällt im 4-Kammer-Blick bei der fetalen Echokardiographie auf. 88% der „white spots“ liegen im linken Ventrikel, 5% im rechten Ventrikel und in 7% der Fälle sind in beiden Ventrikel Foci zu finden.

In einer Metaanalyse wurde für die Assoziation des „white spot“ mit Aneuploidien eine LR von 2,8 (95%-KI: 1,5–5,5; [25]) errechnet. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die meisten Studien in Hochrisikokollektiven durchgeführt wurden. In Niedrigrisikopopulationen findet man eine LR von 0–1,8 [4]. Die kanadische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (SOGC) gibt in ihren Richtlinien eine LR in der Gesamtbevölkerung von 2 an [27]. „White spots“ im rechten Ventrikel, biventrikuläre oder multiple Foci scheinen mit einem höheren Risiko für Aneuploidien vergesellschaftet zu sein als die häufigeren singulären, linksseitigen Foci [27]. Hyperechogene intrakardiale Foci scheinen nicht mit Herzfehlern oder mit anderen Chromosomenanomalien assoziiert zu sein.

### Leichte Hydronephrose

Unter einer leichten Hydronephrose im 2. Trimenon versteht man eine Erweiterung des Nierenbeckens im Transversalschnitt mit einem anterior-posterioren Durchmesser von  $\geq 5$  mm und  $\leq 10$  mm (■ **Abb. 7**). Bei 0,7% der Feten besteht in der 16.–26. SSW eine leichte Hydronephrose. Die LR für Aneuploidien liegt bei 1,9, ist jedoch nicht signifikant (95%-KI: 0,7–5,1; [25]). Nach den Richtlinien der SOGC ist eine invasive Diagnostik bei isolierter leichter Hydronephrose nach Ausschluss anderer Risikofaktoren daher nicht gerechtfertigt [27].

Bei einer leichten Hydronephrose besteht jedoch die Möglichkeit einer Progredienz und somit auch das Risiko einer fetalen Hydronephrose, verursacht durch eine obstruktive Uropathie, sodass der Be-



**Abb. 7** ▲ Sonographische Darstellung einer Hydronephrose beidseits

fund im Verlauf und auch postpartal kontrolliert werden sollte.

### Hyperechogener Darm

Der Darm kann dann als hyperechogen bezeichnet werden, wenn er die gleiche Echogenität wie das Os ilium aufweist. Ein hyperechogener Darm wird bei Feten mit Aneuploidien sehr viel häufiger gefunden als bei chromosomal gesunden Feten. Nur 0,6–2,6% aller Feten im 2. Trimenon weisen einen hyperechogenen Darm auf, während man bei 9% aller Feten mit Aneuploidien einen hyperechogenen Darm findet [4, 22, 25]. Daher ist der hyperechogene Darm mit einer LR für Chromosomenstörungen von 6 (95%-KI: 2,7–6,8) verbunden [13].

Neben Chromosomenaberrationen ist der hyperechogene Darm assoziiert mit einem erhöhten Risiko für eine fetale Mukoviszidose, Darmanomalien, Infektionen, intraamniotischen Blutungen und Wachstumsrestriktionen. Bei Diagnose eines hyperechogenen Darms sollte daher ein Fehlbildungsausschluss zum Ausschluss weiterer struktureller Anomalien oder Softmarker erfolgen. Auch die Plazenta sollte detailliert beurteilt werden. Eine maternale Infektionsserologie (TORCH-Serologie) sollte erfolgen, und der Patientin sollte eine invasive Diagnostik zur Karyotypisierung angeboten werden [27]. Bei einem unauffälligen Karyotyp kann je nach Befund auch der Ausschluss der häufigsten *CFTR*-Mutationen (Mukoviszidose) erfolgen.

### Kurzer Femur und kurzer Humerus

Ein kurzer Femur und ein kurzer Humerus sind definiert als eine Knochenlän-

ge unterhalb der 2,5. Perzentile. Ein kurzer Humerus scheint hinsichtlich des Trisomie-21-Risikos relevanter zu sein als ein kurzer Femur. Eine Metaanalyse zeigte bei einem kurzen Femur eine LR von 2,7 (95%-KI: 2,1–6,0) für eine Trisomie 21 und bei einem kurzen Humerus eine LR von 7,5 (95%-KI: 4,5–12) für eine Trisomie 21 [25]. Ein kurzer Femur und ein kurzer Humerus können auch mit Skelettdysplasien oder einer Wachstumsrestriktion verbunden sein. Daher sollte bei einem kurzen Femur oder bei einem kurzen Humerus eine detaillierte Fehlbildungssonographie erfolgen, einschließlich der Messung aller langen Röhrenknochen.

### **Hypoplasie oder Aplasie der Mittelphalanx des 5. Fingers**

Besteht eine Hypoplasie oder Aplasie der Mittelphalanx des 5. Fingers, ist der 5. Finger meist deutlich kleiner und die Fingerachse weicht nach inwärts ab. Die Evaluation der Finger sollte daher bei gestreckten Fingern erfolgen. In einer retrospektiven Analyse von 660 Schwangerschaften wies die Beurteilung des 5. Fingers hinsichtlich der Detektionrate von Feten mit einer Trisomie 21 keinen Nutzen auf [2].

### **Singuläre Nabelschnurarterie**

Die Beurteilung der Nabelschnur gehört zum Fehlbildungsausschluss. Eine singuläre Nabelschnur ist mit kardialen und renalen Fehlbildungen und einem niedrigen Geburtsgewicht assoziiert [27]. Bei einer isolierten singulären Nabelschnur ist das Risiko für Aneuploidien nicht erhöht [27].

### **Bedeutung**

Durch die Einführung und Verbreitung des Ersttrimesterscreenings ist die Beurteilung von Markern des 2. Trimenons in den Hintergrund getreten. Dies ist auch daran zu erkennen, dass sich nur sehr wenige aktuelle Publikationen mit Softmarkern des 2. Trimenons beschäftigen. Wenn nun im Rahmen des genetischen Ultraschalls im 2. Trimenon ein Softmarker auffällt, sollte eine detaillierte Fehlbildungssonographie durchgeführt werden, anhand derer die Patientin dann zu ihrem Risiko individuell beraten werden muss. Die Softmarker sind somit in der täglichen Routine weiterhin von Bedeutung,

insbesondere wenn kein Ersttrimesterscreening durchgeführt wurde.

Die Bedeutung von Softmarkern und das optimale Vorgehen im Kollektiv mit niedrigem Risiko wird kontrovers diskutiert. Wenn ein isolierter Softmarker mit einer niedrigen LR (hyperechogener intrakardialer Fokus, Klinodaktylie, Plexus-choroideus-Zysten oder leichte Hydronephrose) gefunden wird, ist das Risiko der Patientin (mit niedrigem Ausgangsrisiko) für eine fetale Aneuploidie weiter minimal und somit wahrscheinlich klinisch nicht relevant [23]. Wenn bei einer Patientin mit niedrigem Ausgangsrisiko eine erhöhte fetale Nackendicke, eine fetale große Fehlbildung, ein kurzer Humerus, ein hypoplastisches Nasenbein oder aber eine Kombination von mindestens 2 Markern nachgewiesen wird, führt dies meist zu einer relevanten Risikoerhöhung, sodass eine Amniozentese empfohlen werden sollte. Alternative Methoden zur fetalen Karyotypisierung, wie die Plazentese oder Chordozentese, werden heute nur noch selten in diesem Zusammenhang angewandt. Eine Plazentese kann bei Vorliegen eines Oligohydramnions notwendig sein, wenn eine Amniozentese technisch nicht möglich ist. Die Chordozentese ist heutzutage nur noch bei speziellen Fragestellungen indiziert.

Die Frage ist, inwieweit ein bereits durch Ersttrimesterscreening oder Serumscreening errechnetes individuelles Trisomie-21-Risiko durch den Ultraschall im 2. Trimenon weiter modifiziert werden darf. Lau u. Evans [16] geben zu bedenken, dass dann eine auf einem standardisierten und qualitätskontrollierten Verfahren basierende Risikokalkulation durch ein nichtstandardisiertes und nichtkontrolliertes Verfahren modifiziert wird, was ihrer Meinung nach nicht zulässig ist.

Smith-Bindman et al. [26] haben die Ultraschalluntersuchung von 9244 Einlingsschwangerschaften (einschließlich 245 Feten mit Trisomie 21) mit einem auffälligen Serumscreening im 2. Trimenon ausgewertet. 14,2% der chromosomal normalen Feten und 53,1% der Feten mit Trisomie 21 wiesen sonographische Auffälligkeiten auf. Bei einem normalen Ultraschall halbierte sich das Risiko für eine Trisomie 21 (LR: 0,55, 95%-KI: 0,49–0,62). Wenn allerdings diese Patientinnen mit

auffälligem Serumscreening aufgrund des normalen Ultraschalls dahingehend beraten worden wären, auf eine Amniozentese zu verzichten, wären fast die Hälfte (115 von 245) der Fälle mit Trisomie 21 nicht entdeckt worden [26]. Die Autoren folgern daher, dass der Ultraschall im 2. Trimenon nicht als sequenzieller Test zum Aueuploidiescreening nach einem Serumscreening verwendet werden sollte, da durch die Detektionsrate gesenkt wird.

Zu der Kombination von Ersttrimesterscreening und Ultraschall im 2. Trimenon gibt es ebenfalls kaum Daten. Malone et al. [17] evaluierten die Rolle des genetischen Ultraschalls im 2. Trimenon (15.–23. SSW) in einem unselektierten Kollektiv von 8533 Einlingsschwangerschaften, die im FASTER-Trial eingeschlossen waren und somit schon ein kombiniertes Ersttrimesterscreening (Nackentransparenzmessung, Bestimmung von PAPP-A und freiem  $\beta$ -HCG) sowie einen Quadrupletest (Bestimmung von  $\alpha$ -Fetoprotein, AFP; unkonjugiertem Estriol, HCG und Inhibin-A) erhalten hatten. In diesem großen Kollektiv konnte gezeigt werden, dass durch den zusätzlichen Ultraschall im 2. Trimenon (allerdings in einem spezialisierten Zentrum) die Falsch-positiv-Rate des Ersttrimesterscreenings und des Quadrupletests gesenkt werden konnte. Am stärksten mit einer Aneuploidie assoziiert waren multiple Marker, ein hyperechogener Darm, eine große Fehlbildung und eine verdickte Nackenfalte.

Die Arbeitsgruppe von Nicolaidis [9] untersuchten die Prävalenz der klassischen Softmarker zur Zeit des Ersttrimesterscreenings mit 11 + 0 bis 13 + 6 SSW. Die Prävalenz eines intrakardialen hyperechogenen Fokus, einer leichten Hydronephrose ( $\geq 1,5$  mm) und eines hyperechogenen Darms war bei Feten mit Trisomie 21 signifikant höher als bei chromosomal normalen Feten (9,6 vs. 1,5%, 17,1 vs. 5,3%, 11,4 vs. 2,4%). Die Softmarker waren unabhängig von der Nackentransparenz, sodass die Beurteilung der Softmarker die Risikoeinschätzung auch im 1. Trimenon noch weiter verbessern könnte.

### **Gendiagnostikgesetz**

Sowohl das Ersttrimesterscreening als auch die „genetische“ Sonographie im



2. Trimenon fallen unter die Regularien des Gendiagnostikgesetzes. Das heißt, vor und nach der Untersuchung ist eine genetische Beratung vorgesehen. Nach einer Übergangsfrist bis zum 01.02.2012 sollte eigentlich die Qualifizierung von Gynäkologen zur genetischen Beratung abgeschlossen sein. Bis jetzt ist allerdings durch die Gendiagnostikkommission lediglich der Anforderungskatalog für eine solche Qualifikation definiert worden. Die Qualifikationsmaßnahmen selbst haben noch nicht begonnen. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass zu dem genannten Datum die Umsetzung des Gesetzes erfolgen kann.

### Nutzen der Untersuchungen

Bei all den diskutierten Limitationen darf aber nicht vergessen werden, dass die große Mehrheit der Schwangeren durch ein unauffälliges Ersttrimesterscreening bzw. unauffällige Befunde im 2. Trimenon eine Beruhigung und Versicherung erfahren. Auf der anderen Seite können die häufigsten Aneuploidien in den meisten Fällen erkannt werden.

### Ausblick

Die frühe Diagnostik durch das Ersttrimesterscreening, die einhergeht mit einer besseren Risikoselektion, hat zu einer deutlichen Reduktion der invasiven Diagnostik geführt, wie dies anhand von dänischen Daten gezeigt werden konnte. 2005 erfolgte dort die Umstellung der Screeningpolitik von Tripeltest bzw. Amniozentese bei mütterlichem Alter über 35 auf das Ersttrimesterscreening. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zahl der invasiven Eingriffe um mehr als die Hälfte von 7524 im Jahr 2000 auf 3510 im Jahr 2006 zurückgegangen ist. Der Anteil der Chorionzottenbiopsie an der invasiven Diagnostik ist dabei von 44 auf 66% gestiegen [11].

Eine weitere Steigerung der Entdeckungsraten ist nur noch unter erheblichem Aufwand möglich. Allerdings zeigt eine aktuelle Arbeit von Zvanca et al., dass bei Feten mit einem Down-Syndrom die maximale Blufflussgeschwindigkeit in der A. hepatica deutlich gesteigert ist [29].

Allerdings kann sowohl das etablierte System des Ersttrimesterscreenings als auch das der Softmarker ins Wanken geraten, wenn die Möglichkeiten der Diagnose fetaler chromosomaler Aneuploidien aus mütterlichem Blut mittels MPS („massively parallel sequencing“) standardisiert, bezahlbar und flächendeckend angeboten werden können [6].

### Korrespondenzadresse

#### PD Dr. M. Krapp

Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin, amedes Hamburg Mönckebergstr. 10, 20095 Hamburg  
Martin.Krapp@amedes-group.com

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Borenstein M, Persico N, Kagan KO et al (2008) Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0–13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:5–11
- Bottalico JN, Chen X, Targalia M et al (2009) Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:161–168
- Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR (1996) Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 8:232–235
- Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR (2002) The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 21:1087–1096
- Bromley B, Lieberman E, Shipp T, Benacerraf B (2002) Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 21:1387–1394
- Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y et al (2008) Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20458–20463
- Cicero S, Curcio P, Pagageorghiu A et al (2001) Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358:1665–1667
- Coco C, Jeanty P (2004) Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med* 23:899–906
- Dagklis T, Plasencia W, Maiz N et al (2008) Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11+0–13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:132–135
- Eiben B, Merz E, Thode C (2011) Der neue Algorithmus der FMF Deutschland. *Frauenarzt* 52:490–492
- Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB et al (2008) Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 337:2547–2554
- Falcon O, Auer M, Gerovassili A et al (2006) Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11+0–13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:151–155
- Hill LM, Fries J, Hecker J, Grzybek P (1994) Second trimester echogenic small bowel: an increased risk of adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn* 14:845–850
- Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y et al (2009) Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:14–18
- Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J et al (2010) Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:542–547
- Lau TK, Evans MI (2008) Second-trimester sonographic Softmarkers: what can we learn from the experience of first-trimester nuchal translucency screening? *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:123–125
- Malone F, Nyberg D, Vidaver J et al (2004) First and second trimester evaluation of risk (FASTER) trial: The role of second trimester genetic sonography: 5. Am J Obstet Gynecol 191(Suppl):3
- Matias A, Gomes C, Clack N et al (1998) Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:380–384
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D et al (1992) Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 304:867–869
- Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA et al (1990) Prenatal sonographic findings in Down syndrome. Review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 76:370–377
- Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG et al (1998) Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:8–14
- Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A et al (2001) Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 20:1053–1063
- Raniga S, Desai PD, Parikh H (2006) Ultrasonographic Softmarkers of aneuploidy in second trimester: are we lost? *MedGenMed* 8:9
- Schulte-Valentin M, Schindler H (1992) Non-echogenic nuchal oedema as a marker in trisomy 21 screening. *Lancet* 339:1053
- Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA et al (2001) Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome—a meta-analysis. *JAMA* 285(8):1044–1055
- Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg J (2007) Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 27:535–544
- Van den Hof MC, Wilson RD (2005) Fetal Softmarkers in obstetric ultrasound. SOGC Clinical practice guidelines No. 162. *J Obstet Gynaecol Can* 27:592–612
- Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D et al (2003) Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med* 22:581–590
- Zvanca M, Gielchinsky Y, Abdeljawad F et al (2011) Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31:22–27