

Katja Seßler  
Dr. med.

## **Studie zur Weiterentwicklung eines dreidimensionalen Modells zur Risikokalkulation bei fetaler Nackentransparenzmessung**

Geboren am 06.November.1983 in Heidelberg  
Staatsexamen am 20.November.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. A. Scharf

International hat sich das Ersttrimester-Screening nach Nicolaides etabliert. An dieser Methode ist jedoch zu kritisieren, dass bei der Berechnung des adjustierten Risikos spezifische fetale Parameter mit dem allgemeinen unspezifischen Hintergrundrisiko auf der Basis des maternalen Alters verrechnet werden. Hinzu kommt, dass die Methode mit dem maternalen Hintergrundrisiko einen massiven Confounder enthält. Beim Advanced first-trimester screening (AFS) wurde als wesentlicher Bestandteil daher das maternale Alter aus der Berechnung bewusst ausgeschlossen.

Mittelpunkt dieser Studie ist ein dreidimensionaler Scatterplot (AFS-3D), in den die drei rein fetalen Untersuchungsparameter einfließen, die auch im AFS eingesetzt werden. Es werden die biochemischen Parameter PAPP-A und freies  $\beta$ -hCG sowie der vom Ultraschallmesswert SSL abhängige Nackentransparenz ( $\Delta$ NT) halblogarithmisch auf den Achsen aufgetragen, sodass die fetalen Messergebnisse einem Punkt im Raum entsprechen. Daraus ergeben sich im dreidimensionalen Raum Punktwolken, die abhängig vom Genotyp sind. In dieser Studie wurde von 2 Berechnungsmodellen mit mehreren Zusatzfunktionen die optimale Konstellation und der ideale Cut-Off gesucht, wodurch die beste Testleistung erreicht werden kann.

In der hier beschriebenen Multicenterstudie wurden die Daten von 15.193 Patientinnen mit bekanntem Outcome ausgewertet, die freiwillig am Ersttrimester-Screening nach Nicolaides teilgenommen hatten. Das Referenzkollektiv mit 10.954 Patientinnen wurde zum Aufstellen der Punkte im Scatterplot herangezogen. Mit den 4.239 Patientinnen des Testkollektivs wurde eine rechnerische Testung durchgeführt und anhand des bekannten Outcomes die Testleistung ermittelt.

Beim ersten Berechnungsmodell handelt es sich um das Box-Modell, bei dem der Raum in gleichgroße Würfel unterteilt wird. In diesen Würfeln, auch Boxen genannt, befanden sich die auffälligen und unauffälligen Feten der Referenzpopulation. Diese Boxen kann man unterschiedlich groß ausfallen lassen. Bei den Berechnungen kristallisierte sich die Kantenlänge  $1/14$ , bei der der Raum in  $14 \times 14 \times 14 = 2744$  Boxen unterteilt wird, als die beste Kantenlänge heraus.

Bei der Zusatzfunktion „Simulation“ wird in die betrachtete Box rechnerisch ein auffälliger und ein unauffälliger Fetus hinzugefügt. Dadurch wird in leereren Boxen ein Verhältnis geschaffen, wohingegen bei volleren Boxen ein Fetus mehr keinen Unterschied

macht. Diese Zusatzfunktion hatte einen positiven Einfluss auf die Testleistung. Die Funktion „Leere Box positiv“ definiert Boxen, in denen keine Feten enthalten sind als auffällig. Auch diese Funktion hat sich als nützlich erwiesen, da hierbei allen Patientinnen ein Ergebnis zugewiesen wurde. Ohne diese Funktion wurden Boxen, in denen keine Feten lagen, als nicht berechenbar ausgegeben. Eine weitere Variante zur Verfeinerung der Testergebnisse ist die

Definition einer Mindestanzahl. Jede Box, in der weniger Feten als die gewählte „Mindestanzahl“ enthalten sind, wird als testauffällig gewertet. Diese Funktion hat sich als negative Einflussgröße erwiesen.

Das zweite Berechnungsmodell ist das Sphären-Modell, bei dem um den Fetus, dessen Risiko man erfahren will, rechnerisch eine Kugel gelegt wird. Dabei wird eine definierte Anzahl an Feten der Referenzpopulation mit in die Kugel einbezogen.

Als Zusatz gibt es hier „Mindestanzahl“, bei dem eine Mindestanzahl gesunder bzw. kranker Feten definiert wird, die mindestens in einer Kugel enthalten sein sollen. So wird zum Beispiel bei einer Mindestanzahl von 2 die Kugel so lange vergrößert, bis mindestens 2 kranke und 2 gesunde Feten in der Kugel liegen.

Das Box-Modell lieferte bessere Ergebnisse als das Sphären-Modell. Insgesamt wurden die besten Testleistungszahlen mit dem Box-Modell bei Kantenlänge 1/14 mit den Zusatzfunktionen „Simulation“ und „Leere Box positiv“ erzielt.

Um den idealen Cut-Off zu ermitteln wurden 2 verschiedene Varianten durchgeführt und danach die bessere ausgewählt. Beim Cut-Off 1:11, der einer 5% Testpositivrate wie bei Nicolaides entspricht, wären 3 positive Feten weniger erkannt worden als beim Cut-Off 1:30, der grafisch mittels ROC-Kurve ermittelt wurde. Bei den falschpositiven Fällen, also den Patientinnen denen man trotz unauffälliger Genetik zu invasiver Diagnostik geraten hätte, liefert der Cut-Off von 1:11 bessere Ergebnisse. Hier wurden 238 weniger Falschpositive errechnet als beim Cut-Off von 1:30.

Daher liegt der optimale Cut-Off bei 1:11, bei dem eine Sensitivität von 72,41% und eine Spezifität von 96,37% bei einer Testpositivrate von 4,58% erreicht wird.

Zuletzt sei noch zu erwähnen, dass weitere prospektive Studien mit höheren Fallzahlen und mehr auffälligen Feten erfolgen sollten, damit die Methode noch präziser wird.