



ISUOG Practice Guideline (update): Durchführung der Ultraschalluntersuchung von 11-14 Schwangerschaftswochen

Komitee für klinische Standards

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) ist eine wissenschaftliche Organisation, die sowohl die sichere klinische Praxis als auch eine qualitative hochwertige Lehre und Forschung in Zusammenhang mit diagnostischer Bildgebung der Krankenversorgung der Frau unterstützt. Das ISUOG Komitee für klinische Standards (CSC) hat es sich zur Aufgabe gemacht, Praxis-Leitlinien und Consensus-Statements zu entwickeln, die Mitarbeitern des Gesundheitssystems einen Konsensus-basierten Ansatz für diagnostische Bildgebung liefert. Sie sind gedacht, wiederzugeben, was von der ISUOG zum Zeitpunkt der Erstellung als beste Praxis angesehen wird. Obgleich ISUOG jede denkbare Anstrengung unternommen hat, dass Leitlinien zum Zeitpunkt des Erscheinens richtig sind, können weder die Gesellschaft noch ihre Angestellten oder Mitglieder eine Haftung für die Folgen von ungenauen oder irreführenden Daten, Meinungen oder Äußerungen übernehmen, die durch das CSC abgegeben werden. Die Dokumente des ISUOG CSC sind nicht als legaler Behandlungs-Standard gedacht, da die Interpretation der Evidenz, die die Begründung für die Leitlinien bildet, durch individuelle Umstände, lokale Protokolle und verfügbare Ressourcen beeinflusst werden kann. Verabschiedete Leitlinien können mit der Erlaubnis von ISUOG frei verfügbar gemacht werden (info@isuog.org).

Einführung

Die Durchführung einer routinemäßigen Ultraschalluntersuchung bei 11⁺⁰-14⁺⁰ Schwangerschaftswochen ist für folgende Themen sinnvoll: positive Herzaktionen, Mehrlingsschwangerschaften, die exakte Datierung der Schwangerschaft, Screening auf Chromosomenstörungen, Erkennung schwerer Fehlbildungen und Screening für Präeklampsie. Ziel dieses Dokumentes ist es, Mitarbeitern des Gesundheitssystems eine Leitlinie an die Hand zu geben, eine Ultraschalluntersuchung bei 11⁺⁰-14⁺⁰ SSW durchzuführen oder zu planen. Details zu Empfehlungsgraden und Levels of Evidence (LoE) für ISUOG Leitlinien sind in Appendix 1 wiedergegeben.

Allgemeine Überlegungen

Ziele der Ersttrimester Ultraschalluntersuchung

Meist ist das Hauptziel einer fetalen Ultraschallunter-

suchung, verlässliche Informationen zu gewinnen, die es ermöglichen, eine optimale Schwangerenvorsorge mit den bestmöglichen Outcomes für Mutter und Fetus anzubieten. In der Frühschwangerschaft ist es wichtig, positive Herzaktionen zu bestätigen, das Schwangerschaftsalter genau festzulegen, die Zahl der Feten festzustellen und für Mehrlingsschwangerschaften die Chorionizität und Amnionizität festzulegen. Gegen Ende des ersten Trimenons können auch schwere fetale Fehlbildungen erkannt werden und in Gesundheitssystemen, die ein Ersttrimester Screening für Chromosomenstörungen anbieten, die Nackentransparenz (NT) gemessen werden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich viele schwere Fehlbildungen später in der Schwangerschaft entwickeln können oder selbst in der Hand der erfahrensten Untersucher mit den besten Ultraschallgeräten unerkannt bleiben können.

Wann sollte ein fetaler Ersttrimester Ultraschall durchgeführt werden?

Wenn bisher kein Ersttrimester Ultraschall durchgeführt wurde, ist der beste Zeitpunkt zwischen 11⁺⁰ und 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen, da dies ermöglicht, die o.g. Ziele zu erreichen, z.B. zu bestätigen, dass der Fetus lebt, genau das Schwangerschaftsalter zu bestimmen, die Zahl der lebenden Feten zu bestimmen und die fetale Anatomie zu untersuchen und das Risiko für Chromosomenstörungen zu berechnen.¹⁻¹⁸ Vor Beginn der Untersuchung sollte ein Arzt die Schwangere über den möglichen Nutzen und Grenzen des Ersttrimester Ultraschalls aufklären (**GOOD PRACTICE POINT**).

Wer sollte eine Ersttrimester Ultraschalluntersuchung durchführen?

Personen, die routinemäßig Ultraschalluntersuchungen durchführen, sollten ein spezielles Training zur Durchführung von diagnostischem Ultraschall bei Schwangeren erhalten haben (**GOOD PRACTICE POINT**). Um durch die routinemäßige Ultraschalluntersuchung optimale Ergebnisse zu erzielen wird empfohlen, dass die Untersuchung durch Personen durchgeführt wird, welche die folgenden Kriterien erfüllen:

- Training in diagnostischem Ultraschall und den damit verbundenen Sicherheitsfragen absolviert;
- Teilnahme an regelmäßiger medizinischer Weiterbildung;

- Etablierung von Behandlungspfaden für verdächtige oder abnormale Befunde;
- Regelmäßige Teilnahme an etablierten Qualitätssicherungsprogrammen.¹⁹

Welche Ultraschall-Geräteausstattung sollte verwendet werden?

Es wird empfohlen, Geräte mit mindestens der folgenden Ausstattung zu verwenden:

- real-time, gray-scale, zweidimensionaler (2D) Ultraschall;
- Farb- (power) und gepulster Doppler;
- M-mode;
- transabdominale Ultraschallsonden;
- transvaginale Ultraschallsonden;
- adjustierbare akustische power output Kontrollen mit Standards für die output Anzeige;
- freeze und zoom Möglichkeiten;
- elektronische Kaliper;
- Bildspeicherung, Bilddrucker;

Wie sollte der Ultraschall dokumentiert werden?

Es sollte ein elektronischer Untersuchungsbericht und/oder Papierausdruck erstellt werden (s.a. Appendix 2-3 als Beispiel). Das Dokument sollte lokal gespeichert und, entsprechend den lokalen Protokollen, der Frau ausgehändigt und dem überweisenden Arzt zugeschickt werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Ist pränataler Ultraschall im ersten Trimenon sicher?

Es besteht kein Hinweis darauf, dass die Verwendung von B-mode oder M-mode Ultraschall im ersten Trimenon schädlich sein könnte, insbesondere aufgrund des limitierten acoustic output^{20,21}. Die fetale Expositionszeit sollte jedoch minimiert werden und die niedrigst mögliche Power unter Beachtung des ALARA Prinzips (As Low As Reasonably Achievable) sollten verwendet werden, um diagnostische Informationen zu gewinnen (**GOOD PRACTICE POINT**).

Doppler Ultraschall hat jedoch einen höheren Energie output und mehr potenzielle Bioeffekte, insbesondere wenn auf eine kleine 'region of interest' angewandt, sowie in der Embryonalperiode vor 11 SSW^{20,22,23}. Ab 11⁺⁰-14⁺⁰ SSW können der Spektral Doppler, Color Doppler, Power Doppler und andere Ultraschall-Modi routinemäßig für das Screening auf Aneuploidien und die Echokardiographie verwendet werden. Bei der Anwendung der Dopplersonographie sollte der Thermal Index $\leq 1,0$ und die Expositionszeit so kurz wie möglich sein (meist nicht länger als 5-10 Minuten). Doppler der Aa. uterinae führt zu keinem Zeitpunkt während des ersten Trimesters zu Sicherheitsbedenken, solange der Embryo/Fetus außerhalb des Doppler Ultraschall Fensters liegt²².

Was wenn die Untersuchung nicht entsprechend des Standards dieser LL durchgeführt werden kann?

Diese LL stellt eine internationale Benchmark für den Ersttrimester Ultraschall dar, es sollten jedoch lokale Gegebenheiten, Protokolle und die medizinische Praxis beachtet werden. Wenn die Untersuchung nicht nach dem Standard dieser LL durchgeführt werden kann,

sollte der Grund hierfür dokumentiert werden. In den meisten Fällen wird es ausreichend sein, die Untersuchung zu wiederholen, oder an einen anderen Ultraschalldiagnostiker zu überweisen. Dies sollte so früh wie möglich durchgeführt werden, um unnötige Ängste der Patientin sowie Verzögerungen im Erreichen der angestrebten Ziele der initialen Untersuchung zu minimieren (**GOOD PRACTICE POINT**).

Behandlung der Mehrlingsschwangerschaft

Die Bestimmung der Chorionizität und Amnionizität ist für Vorsorge, Untersuchungen und das Management von multifetalen Schwangerschaften wichtig. Die Chorionizität sollte in der Frühschwangerschaft bestimmt werden, wenn sie am verlässlichsten durchgeführt werden kann^{24,25}. Nach dem dies erfolgt ist, sollten die weitere Schwangerenvorsorge einschließlich der Zeitpunkte und Häufigkeiten der Ultraschalluntersuchungen unter Berücksichtigung der verfügbaren Ressourcen des Gesundheitssystems und lokalen Leitlinien festgelegt werden²⁶ (**GOOD PRACTICE POINT**).

Leitlinie zur Untersuchung

Beurteilung ob der Viabilität

In der Frühschwangerschaft ist die Viabilität als die Identifikation einer positiven Herzaktion definiert, die sich am einfachsten durch Ultraschall feststellen lässt. Fetale Herzaktionen können durch 2D B-mode Ultraschall festgestellt werden und der Herzschlag kann im Spektraldoppler dargestellt und gehört werden. Die Herzfrequenz, die dokumentiert werden sollte, kann entweder im M-mode oder Spektraldoppler gemessen werden und sollte über einige Zyklen beobachtet werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Herzaktionen können meist ab 5-6 Schwangerschaftswochen sichtbar gemacht werden. Die Frequenz nimmt mit dem Schwangerschaftsalter von 10 Wochen zu (mittlere HF 161 SpM) und fällt dann bis 14 Wochen (mittlere HF 156 SpM)²⁷.

Eine fetale Tachy- oder Bradykardie kann auf eine Aneuploidie oder einen Herzfehler hinweisen^{28,29}. Wenn die Herzfrequenz außerhalb des Normbereiches liegt, sollte dies gegen Ende der Untersuchung erneut überprüft werden.

Bestätigung einer intrauterinen Schwangerschaft / der uterinen Integrität

Nachdem bestätigt wurde, dass der Fetus lebt, ist es wichtig zu prüfen, dass die Schwangerschaft intrauterin lokalisiert ist. Ein intrauteriner Gestationssack sollte vollständig von Myometrium umgeben sein. Dies kann am besten durch einen Sweep der den gesamten Uterus einschließt untersucht werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Die Integrität des Uterus kann unterbrochen sein, wenn die Schwangerschaft in der Sektionarbe sitzt (siehe auch Abschnitt A: Untersuchung der Risiken geburtshilflicher Komplikationen) oder in einem rudimentären Uterushorn sitzen.

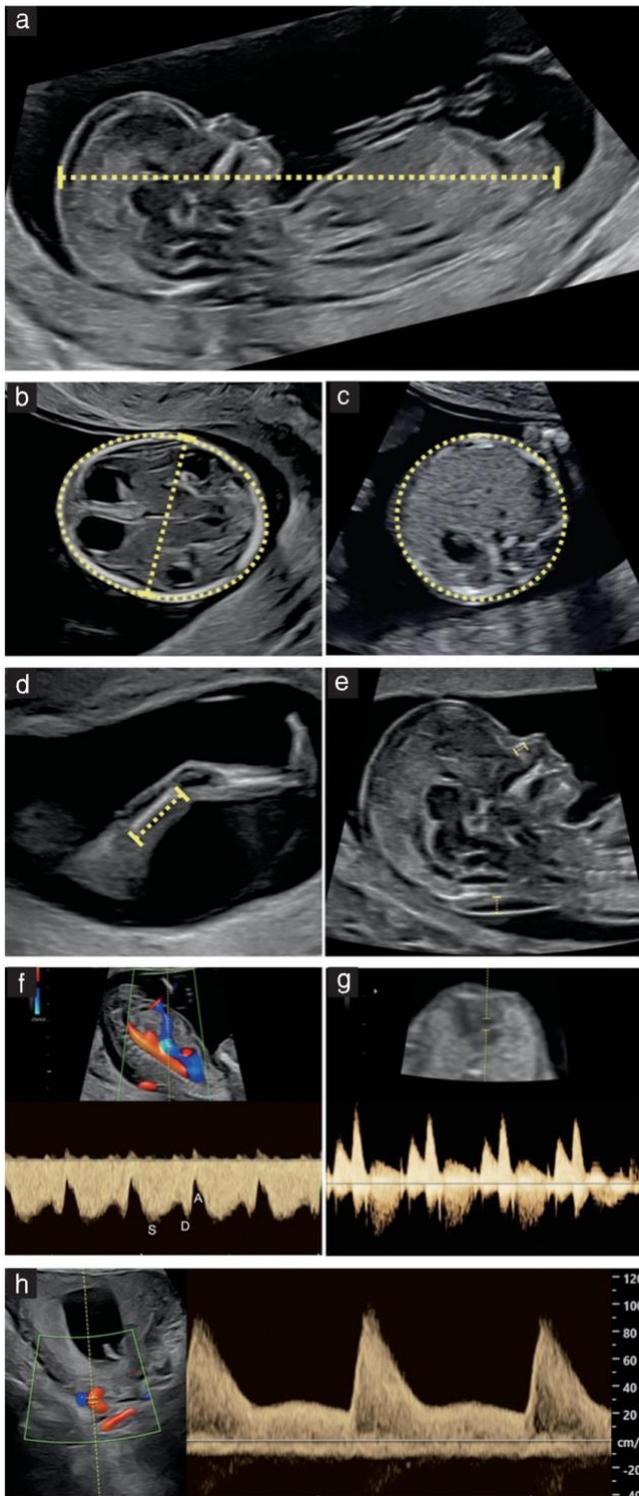


Abbildung 1 Messwerte, die bei der fetalen Ultraschall-untersuchung zwischen 11⁺⁰ und 14⁺⁰ Wochen durchgeführt werden können. (a) fetale Scheitel-Steiß-Länge (SSL) zur Bestimmung des Gestationsalters. Die Caliperposition für die SSL-Messung sollte der längsten geraden Linie von der Spitze des fetalen Scheitels bis zum Rumpf entsprechen. Beachte die neutrale Position des Fetus. (b) Axiale Ansicht des fetalen Kopfes auf Höhe der Thalami, mit Messung des biparietalen Durchmessers (BPD), die Caliper von außen nach außen platziert, und der Kopfumfang. Die Mittellinie der Falx und die Thalami sind in dieser Ebene sichtbar. In einigen nationalen Leitlinien erfolgt die Messung des BPD durch Messung des Durchmesser von außen nach innen. (c) Axiale Ansicht des fetalen Abdomens mit Messung des Bauchumfangs. Man beachte die Magenblase und Nabelvene, die Wirbelsäule im Querschnitt in der drei-Uhr-Position, eine Rippe auf jeder Seite darstellbar. In dieser Ebene sollten die fetalen Nieren nicht sichtbar sein. (d) Messung der Femurlänge. Die gesamte Oberschenkel diaphyse ist sichtbar, die

Fetale Biometrie

Es gibt für die Ersttrimester fetale Biometrie spezifische Referenzwertkurven³⁸. Die systematische Messung des Kopfes, Abdomens und Femurs ermöglicht die Dokumentation und das Vorhandensein wesentlicher anatomischer Landmarken. Abweichungen der Messungen können frühzeitig auf eine schwere Pathologie hinweisen. Die zu verwendeten Schwellenwerte und follow-up Untersuchungen sollen jedoch nach lokalen Protokollen erfolgen, um eine exzessive Anzahl falsch-positiver Befunde oder Folgeuntersuchungen zu vermeiden.

Scheitel-Steiß-Länge

Die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) sollte im Rahmen der routinemäßigen Ersttrimester-Untersuchung entweder transabdominell oder transvaginal gemessen werden (Abbildung 1a). Diese Messung sollte nach Standardkriterien durchgeführt werden, wobei der Fetus horizontal auf dem Bildschirm eingestellt ist, so dass die Messlinie zwischen Scheitel und Steiß etwa 90° zum Ultraschallstrahl liegt. Der Fetus sollte sich in einer neutralen Position befinden (d.h. weder gebeugt noch überstreckt). Das Bild sollte so vergrößert werden, dass es fast die gesamte Breite des Ultraschallbildschirms ausfüllt. Die Caliper sollten an den Endpunkten des Scheitels und des Steißes angesetzt werden, die klar zu sehen sein müssen^{30,31}. Die Messung der SSL sollte in allen Fällen zur Bestimmung des Schwangerschaftsalters herangezogen werden, außer bei Schwangerschaften, die durch *in-vitro*-Fertilisation gezeugt wurden^{32,33}. Wenn mehrere SSL-Messungen vorgenommen wurden, sollte das Gestationsalter auf der Grundlage der qualitativ besten SSL-Messung zwischen 45 und 84 mm bestimmt werden.

Es wurde eine Reihe unterschiedlicher Normwertkurven veröffentlicht, sie weisen kleine, aber signifikante Unterschiede für die berichteten Messwerte auf³⁴. Obwohl ältere Referenzwertkurven immer noch breite Anwendung finden, wird empfohlen, jüngere internationale überprüfte Referenzwerte zu verwenden, da sie Verbesserungen der Ultraschallgeräte und Bildgebung berücksichtigen und anstreben, eine statistische Bias zu vermeiden^{36,37}.

Kaliper an jedem Ende. Es sollte die längste darstellbare Diaphyse gemessen werden. (e) Mediansagittale Ansicht des fetalen Gesichts mit Darstellung der Nackentransparenz und Messung des Nasenbeins. (f) Parasagittale Ansicht des fetalen Thorax und Abdomens mit Farb- und gepulstem Doppler, um den Blutfluss in der Nabelvene und dem Ductus venosus (DV) zu demonstrieren. Das DV Flussprofil ist charakteristischerweise unter normalen Bedingungen triphasisch, anterogader Fluss in der Systole (S), Diastole (D) und enddiastolisch (A-Welle). (g) Axiale Ansicht des fetalen Thorax auf Höhe der Vierkammerblicks des Herzens, gepulster Doppler mit normalem Flussprofil über der Trikuspidalklappe, ohne Trikuspidalinsuffizienz. S.a. Abbildung 2j zur Bestimmung der fetalen Herzachse. (h) Farb und gepulster Doppler der Aa. uterinae (UtA). Dopplerflussprofile der A. uterina können verwendet werden, um den uteroplacentaren Widerstand zu bestimmen, was Bestandteil des Präeklampsiescreenings ist. Es sollten sowohl die linke als auch die rechte A. uterina untersucht werden. Eine größere Version dieser Abbildung ist online als unterstützende Information verfügbar (Abbildung S1).

Die SSL (und nicht das berechnete Gestationsalter) sollte als Referenz für das Schwangerschaftsalter verwendet werden, um zu bestimmen, wo die Messungen der NT, des UtA-Doppler-Pulsatilitätsindex (PI) und der biochemischen Marker freies β -humanes Choriongonadotropin (β -hCG), schwangerschaftsassoziertes Plasmaprotein-A (PAPP-A) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) im Verhältnis zum Normalbereich liegen.

Die SSL ist bei Feten mit Trisomie 18 und Triploidie verkürzt. Es sollte darauf geachtet werden, Feten mit offensichtlichen strukturellen Anomalien nicht durch die Änderung des Schwangerschaftsalters zu 'Normalisieren'. Besonderer Aufmerksamkeit sollte walten, wenn die SSL kürzer als erwartet ist, basierend auf früheren Ultraschallmessungen.

Biparietaler Durchmesser und Kopfumfang

Der biparietale Durchmesser (BPD) und der Kopfumfang (KU) werden in der größten symmetrischen axialen Ansicht des fetalen Kopfes gemessen (Abbildung 1b). Es wurden zwei Techniken für die Messung des BPD beschrieben, wobei die Caliper von außen nach innen (innere Kante) oder von außen nach außen senkrecht zur Mittellinie der Falx angebracht werden. Die Messungen sollten mit der Methode erfolgen, die zur Erstellung der verwendeten Normwertkurve verwendet wurde.

BPD-Messungen, bezogen auf die SSL³⁸ und/oder Bauchumfang (AC) bzw. Transversalen Abdominalen Durchmesser (TAD), können bei der Früherkennung der Myelomenigozele³⁹⁻⁴² und Holoprosencephalie⁴³ hilfreich sein.

Abdomenumfang

Der AU wird in einer axialen Schnittebene des fetalen Abdomens auf der Ebene des Magens an der Hautoberfläche gemessen (Abbildung 1c). Es wird entweder eine Ellipse um das Abdomen gelegt, oder aus senkrecht aufeinander stehenden Messungen, dem anteroposterioren abdominalen Durchmesser (APAD) und dem transversalen abdominalen Durchmesser (TAD), berechnet. Zur Messung des APAD werden die Caliper an der Haut über der Wirbelsäule bis zur vorderen Bauchwand gesetzt., zur Messung der TAD werden die Caliper an den äußeren Rändern des Abdomenumfangs an der breitesten Stelle platziert. Der AU kann mit der folgenden Formel berechnet werden: $AU = \pi(APAD + TAD) / 2 = 1,57 (APAD + TAD)$.

Ein Vorteil dieser Messung ist, dass auf dem für die Messung verwendeten Bild auch der Magen zu sehen ist.

Femurlänge

Die Länge des Femur wird in seiner Längsachse gemessen (Abbildung 1d). Die Caliper werden an beiden Enden der verknöcherten Diaphyse platziert, die deutlich sichtbar sind. Ein Vorteil dieser Messung besteht darin, dass der Ultraschalldiagnostiker die Entwicklung der unteren Gliedmaßen überprüft, wodurch das Vorhandensein schwerer Skelettanomalien frühzeitig erkannt werden kann⁴⁴.

Beurteilung der fetalen Anatomie

Ein signifikanter Anteil der strukturellen Fehlbildungen kann durch eine detaillierte systematische Untersuchung der fetalen Anatomie bei 11 bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen festgestellt werden⁴⁵⁻⁴⁷. Die Fehlbildungen können jedoch nur dann zuverlässig erkannt werden, wenn:

- die Untersuchung des Organs in das Protokoll der Routineuntersuchung aufgenommen wird;
- ausreichend Zeit für eine detaillierte Strukturuntersuchung vorgesehen wird.

Die erfolgreiche frühzeitige Erkennung fetaler Strukturanomalien hängt auch vom Standard der für das Screening zur Verfügung stehenden Geräte, von den Fähigkeiten der Ultraschalldiagnostiker und von der Prävalenz der Fehlbildung in der Bevölkerung ab. Einige sonographische Merkmale von Strukturanomalien wurden erst vor relativ kurzer Zeit beschrieben und es ist noch nicht klar, wie diese Marker in einem Populationsscreening abschneiden. Wir beschreiben daher zwei unterschiedliche Stufen des Screenings. Dies schließt eine Checkliste mit "Mindestanforderungen" für eine strukturelle Basisuntersuchung bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen (Tabelle 1) sowie eine weiterführende Stufe der "best practice" für eine umfassende detailliertere Untersuchung des Fetus im ersten Trimester ein (Tabelle 2). Derzeit ist die Evidenz für einen gesundheitsökonomischen Nutzen einer frühzeitigen Erkennung von fetalen Strukturanomalien begrenzt.

Tabelle 1 Mindestanforderungen für die Ultraschalluntersuchung zwischen 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen.

Anatomische Region	Minimalanforderungen
Allgemein	Einlingsschwangerschaft
Kopf und Gehirn	Aximale Ansicht des Kopfes: Cranium kalzifiziert Kontur/Form des Kraniums (keine knöchernen Defekte) zwei Gehirnhälften durch die interhemisphärische Falx unterteilt Plexus chorioideus die Seitenventrikel in den hinteren 2/3 nahezu ausfüllend (Butterfly Zeichen)
Nacken	Sagittalschnitt von Kopf und Nacken Nackentransparenz ≤ 95 . Perzentile
Herz	Aximale Ansicht auf der Höhe des Vierkammerblicks Herz innerhalb des Thorax Rhythmus regelmäßig
Abdomen	Aximale Ansicht Magen darstellbar Bauchwand intakt Axiale oder Sagittale Ansichten Blase darstellbar, nicht dilatiert
Extremitäten	stelle vier Extremitätenanteile dar, jede mit drei Segmenten
Plazenta	normales Aussehen, ohne Zysten
Biometrie	Sagittalschnitt: SSL und NT Axialschnitt: BPD

s.a. Abbildungen 1 und 2.

Tabelle 2 Anatomische Strukturen, die potenziell durch einen detaillierten fetalen Ultraschall zwischen 11⁺⁰ und 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen dargestellt werden können (in sagittalen, axialen und/oder coronaren Ebenen)

Anatomische Region	Strukturen, die potenziell durch eine detaillierte Untersuchung der Anatomie dargestellt werden können
Allgemein	Bestätigung einer Einlingsschwangerschaft Überblick über den Feten, Uterus und Placenta
Kopf und Gehirn	Kalzifikation des Schädels Form und Kontur des Kraniaums (ohne knöcherne Defekte) zwei Gehirnhälften, durch die interhemisphärische Falx cerebri getrennt Plexus chorioidei, die in den hinteren 2/3 die Seitenventrikel nahezu ausfüllen (Butterfly Zeichen) Thalami Hirnstamm Pedunculi cerebri mit Aquäduktus Sylvii Intrakranielle Transparenz (4. Ventrikel) Cisterna magna
Gesicht und Nacken	Stirn Orbitae beidseits Nasenbein Maxilla retronasales Dreieck Oberlippe Mandibula Nackentransparenz Abwesenheit von jugulären Lymphsäcken
Thorax	Form der Thoraxwand Lungen Zwerchfell, Kontinuität
Herz	Herzaktionen positiv, Rhythmus regelmäßig Situs Position: intrathorakale Herzlage, Herzachse nach links (30-60°) Größe: ein Drittel der Fläche des Thorax Vierkammerblick mit zwei Kammern im B-Modus und Farbdoppler in der Diastole Linksventrikulärer Ausflusstrakt im B-Modus und Farbdoppler Drei-Gefäß-Trachea Blick im B-Modus und Farbdoppler Trikuspidalklappe kompetent (keine TR) / positive A-Welle im Ductus venosus im Pw Doppler
Abdomen	Magen: normale Position im linken oberen Abdomen Harnblase: normal gefüllt im Becken (Längsdurchmesser <7mm) Bauchwand: intakt, normale Nabelschnurinsertion zwei Nabelschnurarterien umfließen die Blase Nieren beidseits
Wirbelsäule	normale Form und Kontinuität
Extremitäten	obere Extremität mit drei Segmenten, frei beweglich untere Extremität mit drei Segmenten, frei beweglich
Plazenta	Größe und Textur normal, kein zystisches Aussehen Lokalisation in Relation zur Zervix und ggfs. zur Kaiserschnittnarbe Nabelschnur Insertion in die Plazenta
Fruchtwasser und Eihäute	normale Fruchtwassermenge Eihäute und Chorion physiologischerweise getrennt

s.a. Abbildungen 1 und 2.

Basisuntersuchung mit Mindestanforderungen für die Untersuchung eines Fetus bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Wochen

Die Ultraschalluntersuchung von 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ SSW ermöglicht die Beurteilung der fetalen Anatomie und sollte nicht nur auf die Messung der fetalen SSL und NT beschränkt bleiben. Während die zellfreie (cf) DNA eine hoch effektive Methode für das Screening auf häufige Aneuploidien darstellt, kann dieser Test keine strukturellen Defekte erkennen, die mit einer Reihe von selteneren Chromosomenanomalien assoziiert sein können. Die Identifizierung einer strukturellen Anomalie spricht eher für einen invasiven als für einen nicht-invasiven Ansatz bei der Untersuchung auf Aneuploidie⁴⁸⁻⁵⁰. Bestimmte schwere Strukturanomalien können in fast allen Fällen festgestellt werden⁴⁵, und ihr Vorhandensein oder Fehlen sollte als Mindeststandard bei allen Patientinnen, die zu einer Untersuchung von

11+0 bis 14+0 SSW vorstellig werden, gefordert werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Detaillierte Untersuchung der fetalen Anatomie von 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ SSW

Die meisten strukturellen Anomalien treten bei Schwangerschaften auf, die bei (anamnestischen) Screening-Ansätzen als 'risikoarm' eingestuft werden. Eine effektive Erkennung von Strukturanomalien hängt daher von der Routineuntersuchung der gesamten Bevölkerung ab, nicht nur von der Untersuchung vordefinierter Risikogruppen. Der Nachweis einer normalen Anatomie von 11+0 bis 14+0 SSW gibt den meisten Schwangeren frühzeitig Sicherheit. Die frühzeitige Erkennung einer schweren Anomalie ermöglicht eine frühere genetische Diagnose und mehr Zeit für die Beratung der Eltern und die Entscheidungsfindung.

Eine detaillierte Beurteilung der fetalen Anatomie von 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ SSW ist am besten mit hochauflösenden transabdominalen und transvaginalen Schallköpfen möglich. Für eine systematische Untersuchung der fetalen Organe kann sowohl ein transabdominaler als auch ein transvaginaler Ansatz erforderlich sein und es muss ausreichend Zeit für diese Untersuchung eingeplant werden. Eine transvaginale Untersuchung ist zwar nicht zwingend erforderlich, kann aber eine bessere Bildauflösung für die Beurteilung der fetalen Anatomie bieten, insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Body-Mass-Index, Uterusmyomen und/oder retrovertiertem Uterus. Innerhalb dieses 3-Wochen-Intervalls verdoppelt sich die Größe des Feten nahezu (SSL, 45-84 mm). Viele anatomische Details lassen sich im Ultraschall am besten um 13 Schwangerschaftswochen darstellen (**GOOD PRACTICE POINT**).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Einführung einer systematischen Untersuchung mit einem standardisierten Protokoll mit einer signifikanten Erhöhung der Detektionsraten von Fehlbildungen in der Frühschwangerschaft einhergeht^{46,47,51,52}. Wenn Pränataldiagnostiker mehr Erfahrung mit dem Screening von 11 bis 14 Wochen gewinnen, wird der Wechsel von einem Protokoll basierend auf 'Mindestanforderungen' zu einer umfassenderen systematischen Überprüfung der 'best-practice' die Entdeckung eines höheren Anteils und eines breiteren Spektrums struktureller Anomalien ermöglichen.

Ein systematischer Ansatz zur detaillierten Beurteilung der fetalen Anatomie bei 11 bis 14 Wochen sollte Folgendes umfassen (Tabelle 2).

Überblick über Fetus, Plazenta und Uterus. Es sollte ein Überblick über den Fetus gegeben werden (Abbildung 2a). Die Plazenta sollte leicht echogen erscheinen, mit gleichmäßiger, homogener Echotextur, ohne kleine oder große Zysten oder Lakunen (Abbildung 2b). Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines subchorialen Hämatoms sollte geprüft werden. Die Vorhersage der endgültigen Lage der Plazenta in Bezug auf den inneren Muttermund kann im ersten Trimester schwierig sein und zu falsch-positiven Berichten einer tief liegenden Plazenta führen. Bei einer Patientin mit einem vorangegangenen Kaiserschnitt kann eine sorgfältige Beurteilung der Plazenta jedoch zur frühzeitigen Erkennung einer anormal invasiven Plazenta beitragen. Dies wird im Abschnitt 'Beurteilung des Risikos geburtshilflicher Komplikationen' erörtert. Innerhalb der Gebärmutter sollte das Vorhandensein oder Fehlen von Fibromen, Amnionbändern und Synechien untersucht werden.

Fruchtwasser und Eihäute. Eine Veränderung des Fruchtwasservolumens wird in der Frühschwangerschaft nur selten beobachtet und kann daher, anders als bei der Zweittrimesteruntersuchung, nicht als Hinweis auf Anomalien verwendet werden. Die Eihäute können häufig gut als ein den Fetus umgebenden Sack dargestellt werden und sind noch nicht mit dem Chorion verschmolzen. Wenn in der Vorgeschichte Blutungen aufgetreten sind, wird häufig ein Blutkoagel im retroamnialen Raum festgestellt. Bei Mehrlings-

schwangerschaften sollte die Chorionizität und Amnionizität bestimmt und dokumentiert werden (Abbildung 2c).

Kopf und Gehirn. Die Untersuchung des fetalen Kopfes und zentralen Nervensystems erfolgt am besten in einer Kombination aus axialen und midsagittalen Ebenen. Die axiale Ebene wird verwendet, um die Verknöcherung des Schädels und die Symmetrie der sich entwickelnden Gehirnstrukturen sichtbar zu machen. Die Verknöcherung des Kraniums sollte bis 11⁺⁰ Schwangerschaftswochen sichtbar sein. Die Hirnregion wird von den Seitenventrikeln dominiert, die groß erscheinen und in ihren hinteren zwei Dritteln fast vollständig mit den leicht asymmetrischen echogenen Plexus chorioidei gefüllt sind (Abbildung 2d). Die Hemisphären erscheinen symmetrisch und sind durch die interhemisphärische Fissur und die Falx getrennt. Der Hirnmantel ist sehr dünn und am besten von vorne zu erkennen, wo er die großen, mit Flüssigkeit gefüllten Ventrikel begrenzt (Abbildung 2e). In einer tieferen Ebene innerhalb des Kopfes sind die beiden Thalami und die hintere Fossaregion mit den Pedunculi cerebri und dem Aquäduktus Silvii, dem vierten Ventrikel und der zukünftigen Cisterna magna als flüssigkeitsgefüllte Strukturen zu erkennen (Abbildung 2f).

Eine mediansagittale Ebene des Kopfes/Gesichts kann auch zur Beurteilung der hinteren Schädelgrube und zur Visualisierung der intrakraniellen Transparenz (vierter Ventrikel) und des Hirnstamms als Screeningtest für offene Neuralrohrdefekte und zystische Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube verwendet werden (Abbildung 2g).

Fetales Gesicht. Das fetale Gesicht lässt sich am besten in der Mediansagittalebene darstellen, die durch eine Untersuchung in der axialen oder koronalen Ebene ergänzt werden sollte. Die Vergrößerung der Mediansagittalebene von Kopf und Hals ermöglicht die Beurteilung mehrerer anatomischer Regionen des Gesichts, einschließlich der Stirn, des Nasenbein, der Ober- und Unterkiefer und des Munds (Abbildung 2g). Verschiedene Gesichtswinkel und Marker (maxillary gap, superimposed-line sign) wurden zur Beurteilung des Vorhandenseins von Gesichtspalten in der Mediansagittalansicht vorgeschlagen, die jedoch in anderen Ebenen bestätigt werden müssen^{53,54}. In einer axialen oder koronalen Ansicht sollte versucht werden, die Augen mit ihrem interorbitalen Abstand und das retronasale Dreieck zu visualisieren und den Ober- und Unterkiefer zu demonstrieren (Abbildung 2h und 2i). Das Nasenbein ist 'absent' oder hypoplastisch in 50-60% der Feten mit Trisomie 21, was als zusätzlicher Marker eines Ultraschall-basierten Screenings verwendet werden kann, um die Effektivität zu erhöhen.

Hals. Die sonographische Messung der NT sollte Teil des Screeningprotokolls sein (Abbildung 1e), unabhängig davon, ob sie zur Risikoberechnung für Aneuploidien verwendet wird. Eine erhöhte NT kann ein Marker für seltenere Aneuploidien in der Schwangerschaft sein, während die cfDNA hauptsächlich zum Screening auf eine mehr begrenzte Anzahl häufiger Aneuploidien verwendet wird.

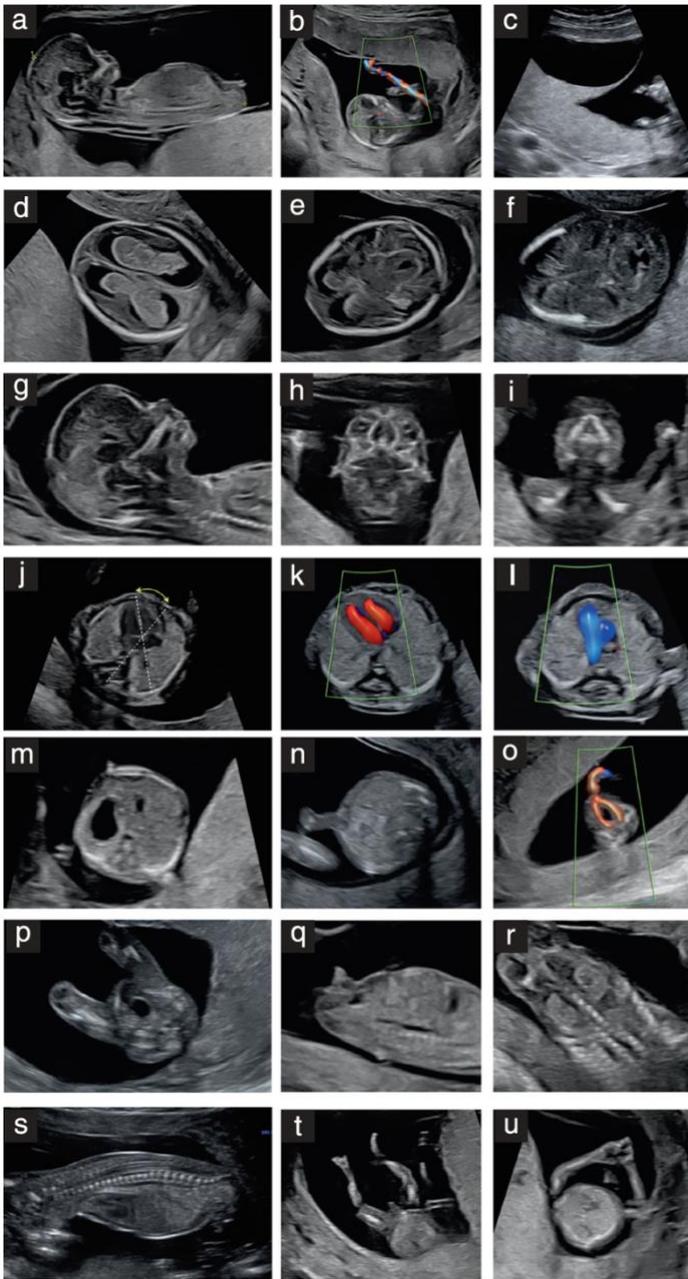


Abbildung 2 Anatomische Ebenen, die im Rahmen einer detaillierten fetalen Ultraschalluntersuchung bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Wochen darstellbar sind, siehe auch Tabelle 2. Die Abbildungen (a), (b), (d), (g), (j), (m), (n), (p), (q), (t) und (u) stellen die obligatorischen Ebenen für eine Basisuntersuchung dar, wie sie in Tabelle 1 aufgeführt sind. (a) Mediansagittalschnitt des Fetus im ersten Trimester. In dieser Ebene können viele Strukturen dargestellt werden, u.a. das Gesichtspröfil, das Nasenbein, das posteriore Gehirn und die intrakranielle Transparenz (IT), die Nackentransparenz, die Herzfrequenz, die Wirbelsäule, die Bauchdecke, das Zwerchfell und die Blase. Die Kopf-Körper-Proportionen werden subjektiv beurteilt. (b) Beurteilung des Aussehens und der Lage der Plazenta: die Plazenta erscheint homogen und hat kein zystisches Aussehen und mit Hilfe des Farbdopplers kann bei Bedarf die Insertion der Nabelschnur an der Plazenta demonstriert werden. (c) Bei Mehrlingsschwangerschaften sollte die Chorionizität und Amnionizität durch Suche nach dem Lambda-Zeichen (wie hier bei dichorialer Zwillingschwangerschaft) oder dem T-Zeichen beurteilt werden. (d) Axiale Ansicht des fetalen Kopfes in der transventrikulären Ebene, die einen normalen, ovalären Kopf, die Verknöcherung des fetalen Kraniaums, die interhemisphärische Falx, die das fetale Gehirn in zwei relativ symmetrische Hemisphären teilt, und die Plexus chorioidei, die die Seitenventrikel in ihren hinteren zwei Dritteln fast ausfüllen, demonstriert (Schmetterlingszeichen). (e) Axiale Ansicht des fetalen Kopfes in der transthalämischen Ebene, die einen normalen, ovalären Kopf, die Verknöcherung des fetalen Kraniaums, die interhemisphärische Falx, die Thalami, die Seitenventrikel und die Pedunculi cerebri zeigt (f). Axiale Ansicht des

Die standardisierte Methode zur Messung der NT wird im Abschnitt über Chromosomenstörungen in dieser Leitlinie beschrieben. Andere diskrete Flüssigkeitsansammlungen können an den Seiten des Halses zu sehen sein und stehen in Verbindung mit erweiterten jugulären Lymphsäcken und zystischen Hygromen.

Die NT ist bei bis zu 40 % der Feten mit einer schweren Herzfehlbildung erhöht und ist mit anderen strukturellen und genetischen Anomalien und einem erhöhten Risiko für intrauterinen Fruchttod assoziiert^{55,56}.

Thorax und Herz. Die Thoraxhöhle mit Lunge und Herz wird in der fetalen Vier-Kammer-Ebene beurteilt (Abbildung 2j). In dieser Ebene werden die Rippen, die Lungen, der Situs und die Position des Herzens im Brustkorb beurteilt, wobei die Herzachse nach links zeigt (die normale Achse liegt bei 30-60°)^{57,58}. Die Lungen sind homogen echogen, es sollte keine Pleuraergusses vorhanden sein. Die Zwerchfellkontinuität wird in einer axialen, sagittalen/parasagittalen oder koronaren Ebene beurteilt, wobei die normale intraabdominale Position von Magen und Leber zu beachten ist

fetalen Kopfes in Höhe des Fossa posterior, mit Darstellung der Thalami, des Cerebellums, des vierten Ventrikels, des Aquäduktus Sylvii und der Cisterna magna. (g) Mediansagittalschnitt des fetalen Kopfes mit Darstellung des Gesichtspröfils. In dieser Ebene kann eine Reihe von Strukturen beurteilt werden, darunter Stirn, Nasenbrücke, Nasenbein, Maxilla und Mandibula. Die Anatomie der hinteren Schädelgrube kann ebenfalls untersucht werden, wobei der Thalamus, der Hirnstamm, die IT, der Plexus chorioideus und die Cisterna magna sichtbar gemacht werden können. (h) Axiale Ansicht des fetalen Kopfes mit Darstellung der Orbitae und Linsen, der Kieferfortsätze und der Nase. (i) Schräge koronale Ansicht des fetalen Kopfes mit Darstellung der Augenhöhlen und des retronasalen Dreiecks, das aus den Nasenbeinen, den Kieferfortsätzen und dem Alveolarkamm der vorderen Maxilla besteht. In dieser Ebene ist auch die Unterkieferlücke zu erkennen. (j) Axialansicht des fetalen Thorax auf Höhe des Vierkammerblicks des Herzens mit Darstellung der fetalen Lunge, des Brustkorbs und der thorakalen Aorta sowie der intrathorakalen Lage des Herzens. Man beachte die normale Herzachse (gestrichelte Linien und gelber Pfeil) und die relative Symmetrie der Vorhöfe und Kammern. (k) Vierkammerblick des fetalen Herzens mit Farbdoppler, die den diastolischen Fluss vom rechten und linken Vorhof in den rechten bzw. linken Ventrikel zeigt. (l) Drei-Gefäß-Trachea-Blick des fetalen Herzens mit Farbdoppler, der die Richtung des Blutflusses in der Aorta bzw. Pulmonalarterie zeigt, beide Gefäße zeigen nach links. (m) Axiale Ansicht des fetalen Abdomens in Höhe des Magens. Man beachte das Vorhandensein des flüssigkeitsgefüllten Magens im linken Quadranten sowie das normale Aussehen und die Lage der fetalen Leber und der Rippen. (n) Axialansicht des fetalen Abdomens mit intakter vorderer Bauchwand und Nabelschnurinsertion. (o) Axiale Ansicht des fetalen Beckens mittels Farbdoppler, Demonstration von zwei Nabelarterien, die um fetale Harnblase herumfließen. Intakte vordere Bauchwand im Farbdoppler bestätigt. (p) Axiale Ansicht des fetalen Beckens mit der fetalen Blase. (q) Sagittalschnitt des fetalen Beckens mit Darstellung der fetalen Blase, des Genitaltuberkels, des Zwerchfells und der Wirbelsäule. Jede Messung der fetalen Blase in diesem Gestationsalter sollte in Längsrichtung und in einer sagittalen Ebene erfolgen. (r) Koronale Ansicht des fetalen Thorax und Abdomens mit Darstellung der bilateralen fetalen Nieren (leicht echogen), der Brust- und Lendenwirbelsäule und der Beckenknochen. (s) Sagittalschnitt mit Darstellung der gesamten Länge der fetalen Wirbelsäule vom Hals bis zum Kreuzbein. Man beachte die intakte Haut und die Verknöcherung der Wirbelkörper, die im Kreuzbein und in der Lenden- und Brustwirbelsäule beginnt. (t) Koronale Ansicht der unteren Gliedmaßen beidseits mit Darstellung der drei Segmente: Oberschenkel, Unterschenkel und Füße. (u) Axiale Ansicht der oberen Gliedmaßen beidseits mit Darstellung der drei Segmente: Oberarme, Unterarme und Hände. Der Fetus im ersten Trimester präsentiert sich oft mit offenen Händen, was die Beurteilung der Hände und Zehen erleichtern kann. Eine größere Version dieser Abbildung ist online als unterstützende Information verfügbar (Abbildung S2).

Die frühe Beurteilung des fetalen Herzens wird zuverlässiger durch die Kombination von B-Modus und Farb-Doppler erreicht. Der Farb-Doppler hilft dabei, zwei getrennte Ventrikel mit separater diastolischer Füllung zu bestätigen und eine signifikante atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz auszuschließen (Abbildung 2k). Die Untersuchung der großen Gefäße durch Identifizierung des linksventrikulären Ausflusstrakts und die Darstellung der Dreifäß-Trachea-Blicks im Farbdoppler zeigt das Vorhandensein, die Anzahl und die Größe der großen Gefäße, ihre anatomische Beziehung und die Richtung des Blutflusses sowie die Kontinuität des Ductus- und des Aortenbogens, wodurch die meisten komplexen Anomalien der großen Gefäße ausgeschlossen werden können (Abbildung 2l). Multizentrische Studien haben gezeigt, dass die Entdeckungsrate von Herzanomalien besser ist, wenn zusätzlich zum Farbdoppler mehrere Ebenen verwendet werden ⁵⁹.

Abdominaler Inhalt. Magen und Blase sind die einzigen hypoechogenen mit Flüssigkeit gefüllten Strukturen in Bauch und Becken. Die Lage des Magens auf der linken Seite des Abdomens, zusammen mit der Levokardie, dient zur Bestätigung eines normalen viszeralen Situs (Abbildung 2m). Die fetalen Nieren sind oft in ihrer erwarteten paraspinale Lage als bohnenförmige, leicht echogene Strukturen mit typisch hypoechogenem zentralen Nierenbecken zu sehen (Abbildung 2r). Zum Zeitpunkt 12 Schwangerschaftswochen sollte die fetale Blase als runde, mediane, hypoechogene Struktur im Unterbauch mit einem Längsdurchmesser von <7mm sichtbar sein (Abbildung 2p und 2q).

Bauchwand. Die normale Insertion der Nabelschnur sollte nach 12 Wochen dokumentiert werden (Abbildung 2n). Eine physiologische Omphalocele ist bis zu 11 vollendeten Wochen vorhanden und sollte von der Omphalocele und Gastroschisis unterschieden werden.

Nabelschnur. Die Anzahl der Nabelschnurgefäße und der Ansatz der Nabelschnur am Nabel sollten notiert werden. Eine kurze Beurteilung der paravesikalen Region mit Farb- oder Powerdoppler kann hilfreich sein, um das Vorhandensein von zwei Nabelschnurarterien zu bestätigen (Abbildung 2o). Eine singuläre Nabelschnurarterie (SUA) stellt keine Anomalie dar, ist jedoch mit Fehlbildungen und fetaler Wachstumsrestriktion assoziiert. Es sollte darauf geachtet werden, die Eltern nicht zu beunruhigen, wenn eine SUA entdeckt wird, solange keine zusätzlichen schweren Fehlbildung während der Ersttrimesteruntersuchung festgestellt werden. Über die möglichen Auswirkungen einer SUA auf den Schwangerschaftsausgang gibt es noch keinen Konsens. Auch der plazentare Nabelschnuransatz kann in diesem Stadium auch mit Farbdoppler zuverlässig beurteilt werden.

Wirbelsäule. Die Wirbelsäule sollte wenn möglich in einem Sagittalschnitt untersucht werden, um die Ausrichtung der Wirbel und die Unversehrtheit der Haut zu beurteilen (Abbildung 2s). Die Wirbelkörper sind nach 12 Schwangerschaftswochen verknöchert. Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Erscheinungsbild der Wirbelsäule gewidmet werden, wenn intrakranielle

Anzeichen gefunden werden, die auf eine offene Spina bifida hindeuten ⁶⁰.

Extremitäten. Es sollten je drei Segmente der oberen und unteren Gliedmaßen sowie die beiden Hände und Füße in normaler Haltung bei der Ultraschalluntersuchung von 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Wochen dargestellt werden (Abbildung 2t und 2u).

Genitalien. Die Beurteilung des äußeren Genitales und des fetalen Geschlechts basiert auf der Darstellung des Tuberculum genitale in der Sagittalebene (Abbildung 2q).

Rolle des dreidimensionalen (3D) und vierdimensionalen (4D) Ultraschalls. Der 3D- und 4D-Ultraschall wird derzeit nicht routinemäßig für die anatomische Beurteilung des Fetus im ersten Trimenon eingesetzt, kann aber in erfahrenen Händen bei der Beurteilung von Anomalien hilfreich sein, insbesondere bei der multiplanaren Rekonstruktion ausgewählter diagnostischer Ebenen.

Risikoassessment für häufige Formen der Aneuploidie (Trisomien 21, 18 und 13), Beratung vor dem Test

Frauen sollten vor der Durchführung eines Screenings über häufige Aneuploidien aufgeklärt werden und ihre informierte Zustimmung geben. Dies erfordert:

- die Spezifizierung der Erkrankungen, für die ein Test durchgeführt wird, und derjenigen, für die er nicht durchgeführt wird;
- die Klärung der Unterschiede zwischen Screening und diagnostischen Tests;
- die Identifizierung patientenspezifischer Faktoren, die sich auf die Eignung eines Tests auswirken;
- die Erörterung des Ausgangsrisikos auf der Grundlage des mütterlichen Alters und der Familienanamnese;
- die gemeinsame Entscheidungsfindung;
- die Erläuterung, wie die Testergebnisse nach dem Test mitgeteilt werden;
- die Erörterung der verschiedenen Screening- und Diagnosemöglichkeiten sowie ihrer Vorzüge und Grenzen.

Ultraschall-basiertes Assessment bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen

Es gibt zwei Tests, die im Allgemeinen für das Screening auf häufige Aneuploidien verwendet werden: das kombinierte Ersttrimester-Screening (Alter, Nackentransparenz, Serumbiochemie) und den cfDNA-Test (nicht-invasiver pränataler Test (NIPT) oder nicht-invasives pränatales Screening (NIPS)). Das kombinierte Ersttrimester-Screening testet auf häufige Trisomien, die etwa 50 % aller genetischen Veränderungen ausmachen, die vorgeburtlich durch eine array-basierte genomische Untersuchung identifiziert werden können. Dies schließt das Turner Syndrom ein. Die cfDNA-Tests können auf andere Aneuploidien, einschließlich Mikrodeletionen und Mikroduplikationen, ausgedehnt werden. Die angebotenen Chromosomenstörungen, die untersucht werden können, hängen vom Testanbieter ab.

Die meisten Kliniker verwenden das kombinierte Ersttrimester-Screening zur Berechnung des Risikos für die häufigsten Aneuploidien, d.h. die Trisomien 21, 18 und 13 und verwenden einen Risikoalgorithmus, der von der Fetal Medicine Foundation frei erhältlich ist ^{61,62}.

Der Basis Algorithmus kombiniert ein a-priori-Risiko, das auf dem Alter der Mutter, dem Gestationsalter und der mütterliche Vorgeschichte früherer Schwangerschaften mit Trisomie 21, 18 oder 13 besteht, mit der Messung der Höhe der Nackentransparenz und der Messung des freien β -hCG und PAPP-A im mütterlichen Serum^{63,64}. Das a-priori-Risiko wird durch Multiplikation mit einem Wahrscheinlichkeitsquotienten adjustiert, der für jeden dieser Faktoren bestimmt wird. Likelihood-Ratios werden durch den Vergleich von Häufigkeitsverteilungen für jeden spezifischen Marker in chromosomal normalen und abnormalen Populationen berechnet.

Nackentransparenz

Der Begriff Nackentransparenz beschreibt eine hypo-echogene Region hinter dem fetalen Nacken, die durch Ultraschall dargestellt werden kann. Die NT sollte im Mediansagittalschnitt gemessen werden (Abbildung 1e), unter Verwendung eines Bildes, das:

- so vergrößert wurde, dass nur der Kopf und der Thorax des Fetus zu sehen sind;
- so vergrößert wurde, dass die Caliper 0.1mm Unterschied messen;
- die Beurteilung der gesamten Länge der Nackenregion und die Messung der maximalen Dicke ermöglicht;
- den Fetus in einer neutralen Position zeigt (Streckung oder Beugung des Halses beeinträchtigen die Messung);
- den Fetus getrennt vom Amnion zeigt, um sicherzustellen, dass der richtige Bereich gemessen wird.

Die NT wird mit Kreuzcalipern gemessen, die an den echogenen Rändern platziert werden. Es sollten drei Messungen (auf separaten Bildern) durchgeführt werden, wobei die größte Messung zur Risikobewertung herangezogen wird.

Die korrekte, standardisierte Technik zur NT-Messung wurde von Nicolaides beschrieben⁶⁵. Da diese Messung zur Berechnung des Wahrscheinlichkeitsquotienten für die Risikoberechnung herangezogen wird, ist die genaue Messung von wesentlicher Bedeutung. Dies wird dadurch erreicht, dass die NT-Messung nur von geschultem Personal durchgeführt wird, das sich einem kontinuierlichen Qualitätssicherungsprozess unterzieht, bei dem die gemeldeten Messwerte mit einem anerkannten internationalen Standard verglichen werden. Einige Qualitätssicherungsprogramme werden auf nationaler Ebene durchgeführt, während andere die Teilnahme von Ultraschalldiagnostikern auf internationaler Ebene zulassen (www.fetalmedicine.org).

Biochemie im ersten Trimester

Die Effektivität des Ersttrimester-Screenings wird durch die Kombination der NT-Messung mit der Bestimmung des freien β -hCG und PAPP-A der Mutter verbessert. Die meisten nationalen Leitlinien empfehlen die Kombination dieser Marker beim Screening auf die Trisomien 21, 18 und 13. Diese Marker weisen bei den drei häufigen Trisomien unterschiedliche Muster der Up- oder Downregulierung auf, was eine individuelle Risikobewertung für jede dieser Aneuploidien ermöglicht.

Kürzliche haben Daten gezeigt, dass niedrige Konzentrationen von PIGF im mütterlichen Serum bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen mit häufigen Trisomien assoziiert sind, was darauf hindeutet, dass PIGF in die Risikoberechnung einbezogen werden kann,

insbesondere wenn es bereits im Rahmen des Screenings auf frühzeitige Präeklampsie gemessen wurde (siehe Abschnitt 'Bewertung des Risikos für geburtshilfliche Komplikationen').

Zusätzliche Ultraschallmarker

Nasenbein

Es wurden mehrere andere Ultraschallmarker für Aneuploidie beschrieben. Die verzögerte Verknöcherung des Nasenbeins, die als 'hypoplastisches' oder 'fehlendes' Nasenbein bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen angegeben wird, ist ein leistungsfähiger Marker beim Screening auf Trisomie 21. Das Nasenbein ist bei euploiden Feten selten hypoplastisch oder fehlend und folglich ist diese dichotomisierte Variable mit hohen positiven und negativen Likelihood Ratios assoziiert⁶⁶⁻⁶⁹. Dies ermöglicht potenziell eine erhebliche Verbesserung der Spezifität bei gleichbleibend hoher Sensitivität⁶⁹.

Das Nasenbein wird in der gleichen mediansagittalen Ebene wie die NT untersucht, wobei die echogene Nasenspitze und die rechteckige Form des Gaumens im vorderen Bereich dargestellt werden. Dahinter, in der Mitte des Gehirns, sind das durchscheinende Zwischenhirn und dahinter die Nackenhaut zu erkennen. Das Nasenbein liegt unterhalb der echogenen Hautlinie an der Nasenwurzel. Das Nasenbein sollte echogener als die Haut an der Nasenspitze und am Nasenrücken sein, die unmittelbar über dem Knochen selbst liegt (Abbildung 1e)⁶⁷. Kann das Nasenbein nicht echogener als die darüber liegende Haut nachgewiesen werden, gilt es als hypoplastisch oder nicht vorhanden.

Ductus venosus Fluss (Abbildung 1f)

Feten, die von einer Aneuploidie betroffen sind, weisen bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen mit höherer Wahrscheinlichkeit strukturelle oder funktionelle Herzfehler auf. Zu den funktionellen Anomalien gehören ein abnormaler Fluss im Ductus venosus und die Trikuspidalregurgitation.

Ersten Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einer reversen A-Welle des Ductus venosus und Aneuploidien^{70,71}, aber neuere Studien haben gezeigt, dass ein Anstieg des Pulsatilitätsindex des Ductus venosus (PIV) mit einem erhöhten Risiko für häufige Trisomien verbunden ist. Der letztgenannte Ultraschallmarker kann als kontinuierliche Variable mit weniger signifikanten Änderungen der Wahrscheinlichkeitsquotienten verwendet werden, so dass er leichter in ein Screening-Programm inkorporiert werden kann⁷¹⁻⁷³.

Der Ductus venosus wird normalerweise in einer rechtsparamedianen Schnittebene untersucht. Farbdoppler wird verwendet, um den Rückfluss durch die Nabelvene und den Ductus venosus in den rechten Vorhof zu identifizieren. Ein 1mm gepulstes Dopplerfenster kann zur Darstellung der Wellenform verwendet werden, die ein atypisches Aussehen hat (Abbildung 1f)⁷⁰. Der PIV wird durch Autotracing gemessen.

Trikuspidalklappen Fluss (Abbildung 1g). Der Fluss über die Trikuspidalklappe wird in einem Axialschnitt des Thorax im Vierkammerblick identifiziert. Das Herz wird so eingestellt, dass die Herzspitze entweder bei 12 Uhr oder bei 6 Uhr liegt. Ein 2-4mm breites gepulstes Dopplergate wird über der vorderen semilunaren Klappe (der Trikuspidalklappe) platziert und zur Ableitung der Wellenform verwendet (Abbildung 1g).

Eine Trikuspidalregurgitation ist als ein Fluss >60 cm/s während >50 % des Herzzyklus definiert ⁷⁴. Diese dichotome Variable ist bei euploiden Feten selten abnormal und wird mit hohen positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsquotienten in Verbindung gebracht ^{75,76}.

Die Screening Performance Das von der Fetal Medicine Foundation vorgeschlagene (und frei verfügbare) mixture model ⁶³ wurde prospektiv mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 97% für das Screening auf Trisomie 21 bewertet ⁷⁷. Eine vergleichbare Screening-Effektivität für die Trisomie 21 wurde in einem zweiten, nationalen Screeningprogramm berichtet ⁷⁸. Die Fetal Medicine Foundation hat in einer weiteren Studie, die >100.000 Schwangerschaften umfasste, über die Effektivität des Screenings auf ein breiteres Spektrum von Chromosomenanomalien berichtet. Für eine Spezifität von 96 % lag die Entdeckungsrate für die Trisomie 21 bei 90 %, die für die Trisomie 18 bei 97%, für die Trisomie 13 bei 92% und für das Turner Syndrom bei $>95\%$ ⁶² (**LEVEL OF EVIDENCE: 2+**)

Während die Einbeziehung weiterer Marker die Effizienz und - fast noch wichtiger - die Spezifität des Screenings verbessert, erfordern diese Ultraschallmarker zusätzliche Fähigkeiten für eine zuverlässige Beurteilung. Potenziell verringert sich die Effektivität des Screenings, wenn die Qualität der Einstellungen unzu-reichend ist. Infolgedessen verwenden viele Untersucher in der klinischen Praxis weiterhin eine Kombination aus der NT und den biochemischen Markern freies β -hCG und PAPP-A.

Das Screening auf Trisomie 21 und andere häufige Trisomien hat sich im Laufe der Jahre weiterentwickelt, um die Entdeckungsrate zu erhöhen und die Falsch-positiv-Rate zu verringern. Für Trisomie 21 kann der cfDNA-Test 99,7 % der Fälle mit einer falsch-positiven Rate von 0,04 % nachweisen; für Trisomie 18 97,9 % für 0,04% falsch positive und für Trisomie 13 99,0 % für 0,04% falsch positive ⁷⁹. Der cfDNA-Test wurde als 2nd line Screening nach dem kombinierten Ersttrimester-Screening eingeführt (**LEVEL OF EVIDENCE:1+**). Er

wird nicht als eigenständige Untersuchung ohne Durchführung der Ultraschalluntersuchung von 11⁺⁰- bis 14⁺⁰ Wochen empfohlen.

Es stehen verschiedene Screening-Algorithmen zur Verfügung, die Wahl hängt von den verfügbaren Ressourcen ab ^{62,71,80-82} (Tabelle 3). Die verschiedenen Screening-Strategien werden erläutert und die Detektionsraten und falsch-positiv-Raten werden auf der Grundlage der verfügbaren Studien wiedergegeben.

Beratung nach dem Test. In der Beratung nach dem Test sollten die Ergebnisse mitgeteilt und das verbleibende Risiko für die Patientin interpretiert werden. Wenn ein Screening-Test ein 'erhöhtes Risiko' ergibt, sollte die Wahrscheinlichkeit, dass die Schwangerschaft tatsächlich betroffen ist (positiver Vorhersagewert), erörtert werden. Die Beratung sollte Folgendes umfassen:

- Erörterung der Optionen für weitere Tests, einschließlich der Vorteile und Grenzen sowie der mit invasiven Verfahren verbundenen Risiken;
- Klärung der Frage, ob die Patientin weitere Tests wünscht;
- Sicherstellung, dass andere an der Betreuung der Schwangerschaft beteiligte Fachkräfte des Gesundheitswesens über die durchgeführten Tests und deren Ergebnisse informiert sind.

Risiko-Assessment geburthilflicher Komplikationen Narbenschwangerschaft und Plazentaanomalien

Die Echostruktur der Plazenta sollte untersucht werden. Abnormale Befunde, wie Tumore, einzelne oder mehrere zystische Räume oder eine große subchorionale Flüssigkeitsansammlung (>5 cm), sollten notiert und weiterverfolgt werden. Die Lage der Plazenta im Verhältnis zum Gebärmutterhals ist in diesem Stadium der Schwangerschaft weniger wichtig, da die meisten Plazenten erst im mittleren Trimester als tief liegend diagnostiziert werden können ⁸³. Eine Plazenta praevia sollte in dieser Schwangerschaftswoche nicht berichtet werden (**GOOD PRACTICE POINT**).

Tabelle 3 Ausgewählte Strategien des Ersttrimester-Screenings für Trisomie 21 und andere Chromosomenanomalien.

Screening-Strategie	Beschreibung	DR / FPR (%)	
		Trisomie 21	Trisomie 18 und Trisomie 13
Combined screening	MA+GA, NT, freies β -hCG, PAPP-A bei allen Frauen cut-off: 1:100 ⁶² LEVEL OF EVIDENCE: 2+	92 / 4,6 ⁶²	96,4 und 92,9 ⁶² (kein Anstieg der FPR)
Combined screening & zusätzliche Markern in intermediärer Risikogruppe	Combined screening mit NB, DV oder TR nur bei Frauen mit Risiko zwischen 1:50 und 1:1000 LEVEL OF EVIDENCE: 2+	93–96 / 2,5 ⁷¹	T18: 91,8 ⁷¹ , T13: 100 ⁷¹ (kein Anstieg in FPR)
cfDNA & Fehlbildungs-ultraschall & NT	Fehlbildungsultraschall & NT vor cfDNA bei allen Frauen, CVS wenn NT $>3,5$ mm oder Fehlbildungen im Ultraschall; sonst cfDNA (cfDNA Testversagen = Reflex Testing*) LEVEL OF EVIDENCE: 1+	100 / 0,1 + zusätzliche 2,5% FPR wenn NT $>3,5$ mm oder Fehlbildungen vorliegend ⁸⁰	T18: 100 ⁸⁰ , T13: 100 ⁸⁰
Contingent combined screening & cfDNA	Combined screening, cfDNA nur bei Frauen mit Risiko 1:10 bis 1:1000 LEVEL OF EVIDENCE: 2+	98,4 / 0,7 ⁸¹	keine Daten

*Combined screening mit zusätzlicher während der NT Messung entnommenen Blutprobe; β -hCG: beta-humanen chorion Gonadotropin; cfDNA: cell-free DNA; CVS: Chorionzottenbiopsie; DR: Detektionsrate; DV: Ductus venosus Fluss; FPR: Falsch-Positiv-Rate; GA: Schwangerschaftsalter; MA: mütterliches Alter; NB: Nasenbein; PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A; TR: Trikuspidalklappenfluss.

Besonderes Augenmerk sollte auf die steigende Zahl von Patientinnen mit vorangegangener Kaiserschnittentbindung gelegt werden, bei denen eine Prädisposition für eine Narbenschwangerschaft oder ein Placenta-Accreta Spektrum (PAS) mit schweren Komplikationen bestehen kann⁸⁴. Die pränatale Diagnose dieser Plazentaanomalien in jedem Schwangerschaftsalter ist mit einem verbesserten mütterlichen Outcome verbunden, da sie eine Therapie in Zentren mit entsprechender chirurgischer Expertise ermöglicht. Zudem ist die frühe Ersttrimester-Diagnose einer Sectionarbenschwangerschaft mit einem geringeren Risiko für ein ungünstiges mütterliches Outcome verbunden⁸⁵. Daher haben einige Autoren kürzlich vorgeschlagen, dass ein frühes transvaginales Ultraschallscreening (bei 5-7 Wochen) von Frauen mit einer früheren Kaiserschnittentbindung das Stadium einer PAS-Störung zuverlässig vorhersagen würde^{85,86}. Diese Leitlinie bezieht sich jedoch nur auf eine 'standardmäßige' späte Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung, d.h. eine Untersuchung zwischen 11⁺⁰ und 14⁺⁰ Wochen, und geht nicht auf die Frage der sehr frühen Ultraschalluntersuchungen ein. Bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Wochen können Ultraschallzeichen, die auf eine PAS-Störung hindeuten, festgestellt werden^{84,87-90}.

Die tiefe anteriore Einnistung der Plazenta bzw. des Gestationsacks neben oder in der Narbennische, ist das häufigste frühe Ultraschallzeichen, das mit PAS-Störungen assoziiert wird (Abbildung 3a). Abhängig von lokalen Ressourcen kann dies bei Frauen mit früherer Kaiserschnittentbindung zum Zeitpunkt der späten Ersttrimesteruntersuchung mit transvaginalem Ultraschall untersucht werden. Eine Plazentaimplan-

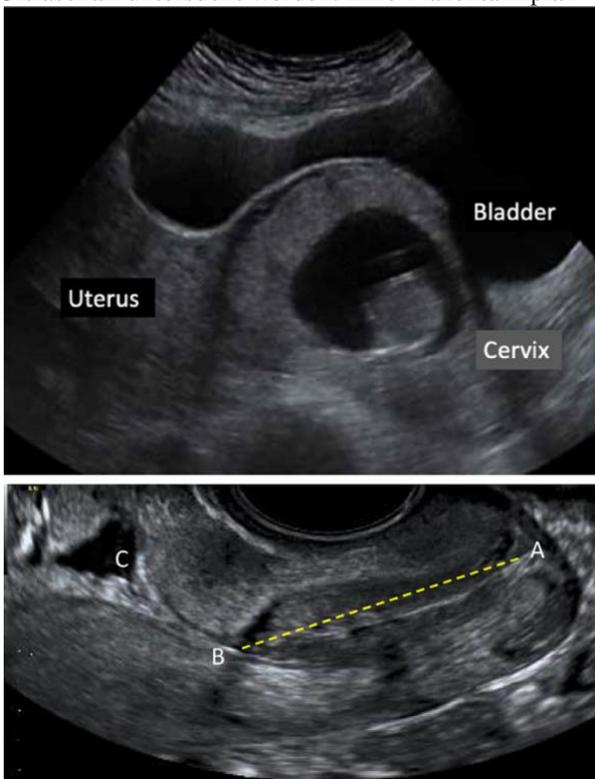


Abbildung 3 (a) Ultraschallbild einer Sectionarbenschwangerschaft am oberen Ende des Gebärmutterhalses, die in die Blase hineinragt. Die Bestimmung der Plazentaposition im Verhältnis zu einer Sectionarbe kann für die frühzeitige Erkennung einer abnormal invasiven Plazenta von Vorteil sein. (b) Ultraschallbild mit Messung der Zervixlänge (A bis B) und des Isthmus (B bis C) bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Schwangerschaftswochen.

tation direkt über der Sectionarbe stellt ein hohes Risiko für die Entwicklung einer PAS-Störung dar, während eine weiter kraniale Implantation einen hohen negativen Vorhersagewert aufweist⁸⁹. Im ersten Trimester haben Frauen, bei denen eine Frühgeburt zu erwarten ist, tendenziell einen kürzeren Gebärmutterhals als Frauen, die zum Termin entbinden⁹¹⁻⁹³. Die Messung der Zervixlänge im ersten und zweiten Trimester korreliert⁹⁴. Die Messung des Gebärmutterhalses im ersten Trimester (Abbildung 3b), möglicherweise in Kombination mit der persönlichen Anamnese, kann eine Gruppe mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko identifizieren⁹¹. Die Messung des Gebärmutterhalses im ersten Trimester hat bisher jedoch das Outcome nicht verbessert. Ein solcher Ansatz muss zunächst standardisiert werden. Es sollten mehr Daten erhoben werden, bevor er routinemäßig empfohlen werden kann^{95,96}.

Gynäkologische Pathologien, sowohl gutartige als auch bösartige, können bei jeder Ersttrimester-Untersuchung festgestellt werden. Anomalien der Gebärmuttermorphologie, wie z.B. das Vorhandensein von Gebärmuttersepten und eines Uterus bicornis sollten beschrieben werden. Die Adnexen sollten auf Anomalien und Tumore untersucht werden. Die Relevanz und die Behandlung solcher Befunde liegen außerhalb des Rahmens dieser Leitlinien.

Screening auf Präeklampsie bei 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ Wochen

Es existiert umfassende Evidenz für ein risikobasiertes Screening auf preterm-Präeklampsie mit Biomarkern. Der etablierteste Ansatz für das Screening, nämlich das kombinierte Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie, kombiniert das a-priori-Risiko aus den mütterlichen Merkmalen und der Anamnese (Tabelle 4) mit der Messung des UtA-PI, des Serum-PIGF und des mittleren arteriellen Drucks (MAP)⁹⁷⁻⁹⁹. Diese Screening-Methode wurde prospektiv in europäischen und außereuropäischen Ländern validiert¹⁰⁰⁻¹⁰³.

Schwangeren Frauen mit Einlingsschwangerschaften, die zur 11⁺⁰- bis 14⁺⁰-Wochen-Untersuchung kommen, sollte ein Screening auf preterm-Präeklampsie durch das kombinierte Ersttrimester-Screening mit mütterlichen Faktoren (Tabelle 4) und Biomarkern als ein one-step Verfahren angeboten werden. Der Risikokalkulator kann kostenlos verwendet werden unter: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>

Tabelle 4 Screening auf Präeklampsie: Mütterliche Faktoren

Mütterliche demografische Merkmale	
Alter (in Jahren), Gewicht (in kg), Größe (in cm)	
Ethnische Zugehörigkeit der Mutter: kaukasisch, afro-karibisch, südasiatisch, ostasiatisch, gemischt	
Geburtshilfliche Vorgeschichte	
Parität: Nullipara, Multipara	
Multipara: ohne oder mit vorheriger Präeklampsie	
Schwangerschaftsintervall (in Jahren) zwischen der Geburt des vorherigen Kindes und der Empfängnis der Indexschwangerschaft	
Geburtsalter bei der Entbindung (in Wochen) und Geburtsgewicht (in g) der vorherigen Schwangerschaft, die >24 Wochen entbunden wurde	
Methode der Empfängnis: Spontan, Ovulationsinduktion, In-vitro-Fertilisation	
Familienanamnese von Präeklampsie (Mutter)	
Anamnese	
Zigarettenrauchen	
chronischer Bluthochdruck	
Diabetes mellitus: Typ 1, Typ 2, Insulineinnahme	
systemischer Lupus erythematodes oder Antiphospholipidsyndrom	

Der beste kombinierte Test ist ein Test, der mütterliche Faktoren und Messungen von UtA-PI, PIGF und MAP¹⁰⁴ einbezieht, mit einem Risiko-Cut-off von ≥ 1 zu 100, um Screening-Positiv zu definieren^{104,105} (**LEVEL OF EVIDENCE: 1+**).

Der UtA-PI sollte während der gleichen transabdominalen Ultraschalluntersuchung von 11⁺⁰ bis 14⁺⁰ SSW (fetale SSL 45–84mm) bestimmt werden, bei der auch die fetale NT gemessen und die Diagnose schwerer Fehlbildungen gestellt wird. Das Gestationsalter soll anhand der fetalen SSL-Messung bestimmt werden (s.a. Biometrie, Scheitel-Steiß-Länge). Es wird ein Median-sagittalschnitt des Uterus eingestellt, der Zervikalkanal sowie Os internum werden identifiziert. Der Schallkopf wird anschließend aus der Mediansagittalen parallel nach lateral angeführt, mithilfe des Farbdopplers wird sodann jede UtA identifiziert, die seitlich des Uterus und der Zervix auf Höhe des inneren Muttermundes dargestellt werden kann (Abbildung 1h). Gepulster Doppler mit einem Gate von 2mm wird dann verwendet, um das gesamte Gefäß abzugreifen. Es soll darauf geachtet werden, den Insonationswinkel $<30^\circ$ zu halten. Nach Aufzeichnung von drei ähnlichen aufeinanderfolgenden Dopplerflussprofilen wird mittels automatischen Tracing der UtA-PI bestimmt und aus der linken und rechten UtA-PI der mittlere UtA-PI berechnet^{105,106}. Die Messung des UtA-PI soll nur von Ultraschalldiagnostikern durchgeführt werden, die eine entsprechende Ausbildung und Akkreditierung erhalten haben, wie von der Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.org).

Wenn es nicht möglich ist, den UtA-PI und/oder das PIGF zu messen, sollte der Basistest für das Screening basierend auf einer Kombination aus mütterlichen Faktoren und dem mittleren RR durchgeführt werden. Es sollen nicht allein mütterliche Faktoren verwendet werden. Wenn das mütterliche Serum-PAPP-A für das routinemäßige Ersttrimester-Screening auf fetale Aneuploidien gemessen wird (Risikoassessment für häufige Formen der Aneuploidie (Trisomien 21, 18 und 13)), kann das Ergebnis in die Risikoberechnung für Präeklampsie einbezogen werden. Werden Varianten des vollen Ersttrimester Screenings, z.B. eine Kombination von mütterlichen Faktoren mit nur dem UtA-PI und mittlerem RR durchgeführt, resultiert dies in einer herabgesetzten Screening Performance¹⁰⁴. Bei begrenzten Ressourcen kann ein routinemäßiges Screening auf Präeklampsie durch mütterliche Faktoren und mittlerem RR allein bei allen Schwangerschaften erfolgen. Die Messung des UtA-PI und PIGF wird dann einer Untergruppe der Population vorbehalten, die auf der Grundlage des Risikos ausgewählt wird, welches sich aus dem Screening durch mütterliche Faktoren und dem mittleren RR allein ergibt¹⁰⁷ (**GOOD PRACTICE POINT**).

Nach dem Ersttrimester-Screening auf Präeklampsie sollen Frauen mit einem hohen Risiko, beginnend zwischen 11 und 15⁺⁶ Schwangerschaftswochen, eine Aspirin-Prophylaxe mit 150mg jeden Abend erhalten, bis entweder 36⁺⁰ SSW erreicht ist, das Kind geboren ist oder die Diagnose Präeklampsie gestellt wurde¹⁰⁸. Low-dose Aspirin sollte nicht allen Frauen verschrieben werden. Frauen mit niedriger Calciumzufuhr ($<800\text{mg/Tag}$) sollten entweder Calcium ($\geq 1\text{g elementares Ca pro Tag}$) oder eine Calcium Supplementation (1.5–2g elementares Calcium/Tag) erhalten, was die Häufigkeit für preterm und term Präeklampsie verringern kann¹⁰⁹.

GUIDELINE AUTHORS

C.M. Bilardo, Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Center, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, and Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

R. Chaoui, Center for Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany

J.A. Hyett, Western Sydney University, Sydney, Australia

K.O. Kagan, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

J.N. Karim, Nuffield Department of Women's and Reproductive Health, University of Oxford, Oxford, UK

A.T. Papageorghiou, Fetal Medicine Unit, St George's University of London, London, UK

L.C. Poon, Department of Obstetrics and Gynaecology, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

L.J. Salomon, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Paris Cite University, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, France

A. Syngelaki, Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital, London, UK

K.H. Nicolaides, Fetal Medicine Research Institute, King's College Hospital, London, UK.

CITATION

Diese Leitlinien sollte wie folgt zitiert werden:

'International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorghiou AT, Poon LC, Salomon LJ, Syngelaki A, Nicolaides KH.

ISUOG Practice Guidelines (updated):

performance of 11–14-week ultrasound scan.

Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 127–143.'

REFERENCES

- Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007058.
- Bennett KA, Crane JMG, O'Shea P, Laccelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 1077–1081.
- Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2008; **22**: 587–596.
- Taipale P, Hillesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 189–194.
- Skalkidou A, Kieler H, Stephansson O, Roos N, Cnattinguis S, Haglund B. Ultrasound pregnancy dating leads to biased perinatal morbidity and neonatal mortality among post-term-born girls. *Epidemiology* 2010; **21**: 791–796.
- Harrington D, MacKenzie I, Thompson K, Fleming M, Greenwood C. Does a first trimester dating scan using crown rump length measurement reduce the rate of induction of labour for prolonged pregnancy? An uncompleted randomised controlled trial of 463 women. *BJOG* 2006; **113**: 171–176.
- Ott WJ. Accurate gestational dating: revisited. *Am J Perinatol* 1994; **11**: 404–408.
- Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstetrics Gynecol* 1994; **4**: 457–462.
- Tunon K, Eik-Nes S, Grøttum P, Von D'uring V, Kahn J. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**: 41–46.
- Grange G, Pannier E, Goffinet F, Cabrol D, Zorn J-R. Dating biometry during the first trimester: accuracy of an every-day practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; **88**: 61–64.
- Chalouhi G, Bernard J, Benoit G, Nasr B, Ville Y, Salomon LJ. A comparison of first trimester measurements for prediction of delivery date. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24**: 51–57.
- Salomon LJ, Pizzi C, Gasparrini A, Bernard J-P, Ville Y. Prediction of the date of delivery based on first trimester ultrasound measurements: an independent method from estimated date of conception. *T J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 1–9.
- Caughy AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 703.e1–6.
- Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Expected day of delivery from ultrasound dating versus last menstrual period—obstetric outcome when dates mismatch. *BJOG* 2008; **115**: 585–589.
- Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; **23**: 439–452.
- Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; **145C**: 45–61.

17. Snijders R, Johnson S, Sebire N, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**:216–226.
18. Bromley B, Henningsen C, Jones D, Timor-Tritsch I, Simpson L, Thiel L. AIUM practice parameter for the performance of detailed diagnostic obstetric ultrasound examinations between 12 weeks 0 days and 13 weeks 6 days. *J Ultrasound Med* 2021; **40**: E1–16.
19. Ville Y. 'Ceci n'est pas une 'echographie': a plea for quality assessment in prenatal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 1–5.
20. Salvesen K, Abramowicz J, Ter Haar G, Miloro P, Sinkovskaya E, Dall'Asta A, Mar'sal K, Lees C. ISUOG statement on the safe use of Doppler for fetal ultrasound examination in the first 13+6 weeks of pregnancy (updated). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; **57**: 1020.
21. Torloni MR, Vedmedovska N, Meriardi M, Betr'an A, Allen T, Gonzalez R, Platt L. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 599–608.
22. Abramowicz J, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Bioeffects and Safety Committee. Executive Board of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 100.
23. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **101**: 15–18.
24. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, Boes A-S, Hecher K, Gratacos E. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 514.e1–8.
25. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 530–532.
26. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 247–263.
27. Hyett J, Noble P, Snijders R, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**: 239–244.
28. Liao A, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16**: 610–613.
29. Baschat A, Gembruch U, Knöpfle G, Hansmann M. First-trimester fetal heart block: a marker for cardiac anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 311–314.
30. Dhombres F, Roux N, Friszer S, Bessis R, Khoshnood B, Jouannic J-M. Relation between the quality of the ultrasound image acquisition and the precision of the measurement of the crown-rump length in the late first trimester: what are the consequences? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; **207**: 37–44.
31. Wanyonyi S, Napolitano R, Ohuma E, Salomon L, Papageorghiou A. Image-scoring system for crown-rump length measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 649–654.
32. Savitz DA, Terry Jr JW, Dole N, Thorp Jr JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 1660–1666.
33. Salomon L, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter R, Figueras F, Ghi Ta, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 715–723.
34. Napolitano R, Dhimi J, Ohuma EO, Ioannou C, Conde-Agudelo A, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. Pregnancy dating by fetal crown-rump length: a systematic review of charts. *BJOG* 2014; **121**: 556–565.
35. Papageorghiou A, Kennedy S, Salomon L, Ohuma E, Cheikh Ismail L, Barros F, Lambert A, Carvalho M, Jaffer Y, Bertino E. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 641–648.
36. Ohuma EO, Papageorghiou AT, Villar J, Altman DG. Estimation of gestational age in early pregnancy from crown-rump length when gestational age range is truncated: the case study of the INTERGROWTH-21st Project. *BMC Med Res Methodol* 2013; **13**: 1–14.
37. Økland I, Bjåstad T, Johansen T, Gjessing H, Grottnum P, Eik-Nes S. Narrowed beam width in newer ultrasound machines shortens measurements in the lateral direction: fetal measurement charts may be obsolete. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 82–87.
38. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Dorion A, Ville Y. Revisiting first-trimester fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 63–66.
39. Suresh S, Sudarshan S, Rangaraj A, Indrani S, Cuckle H. Spina bifida screening in the first trimester using ultrasound biparietal diameter measurement adjusted for crown-rump length or abdominal circumference. *Prenat Diagn* 2019; **39**: 314–318.
40. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perronin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1 : potential marker for open spina bifida at 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 267–272.
41. Bernard J-P, Cuckle HS, Bernard MA, Brochet C, Salomon LJ, Ville Y. Combined screening for open spina bifida at 11–13 weeks using fetal biparietal diameter and maternal serum markers. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 223.e1–5.
42. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11–13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 140–144.
43. Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Biparietal Diameter-to-Crown-Rump Length Disproportion in First-Trimester Fetuses With Holoprosencephaly. *J Ultrasound Med* 2014; **33**: 1165–1169.
44. Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 115–124.
45. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 90–102.
46. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 468–476.
47. Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first trimester ultrasound screening in detecting fetal structural anomalies and factors affecting screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 429–441.
48. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efteturk T, Nicolaides KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 45–48.
49. Benachi A, Letourneau A, Kleinfinger P, Senat M-V, Gautier E, Favre R, Bidat L, Houfflin-Debarge V, Bouyer J, Costa J-M. Cell-free DNA analysis in maternal plasma in cases of fetal abnormalities detected on ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 1330–1337.
50. Srebnik MI, de Wit MC, Diederich KE, Govaerts LC, Joosten M, Knapen MF, Bos MJ, Looye-Bruinsma GA, Konijnen M, Go AT. ENLANT ≥ 3.5 mm in the first trimester—not all chromosome aberrations can be detected by NIPT. *Mol Cytogenet* 2016; **9**: 1–7.
51. Kenkhuis M, Bakker M, Bardi F, Fontanella F, Bakker M, Fleurke-Rozema J, Bilardo C. Effectiveness of 12–13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 463–469.
52. Liao Y, Wen H, Ouyang S, Yuan Y, Bi J, Guan Y, Fu Q, Yang X, Guo W, Huang Y. Routine first-trimester ultrasound screening using a standardized anatomical protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2021; **224**: 396.e1–5.
53. Chaoui R, Orosz G, Heling KS, Sarut-Lopez A, Nicolaides KH. Maxillary gap at 11–13 weeks' gestation: marker of cleft lip and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 665–669.
54. Lakshmy S, Rose N, Masilamani P, Umapathy S, Ziyaula T. Absent 'superimposed-line' sign: novel marker in early diagnosis of cleft of fetal secondary palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 906–915.
55. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **11**: 391–400.
56. Bilardo C, Müller M, Pajkrt E, Clur S, Van Zalen M, Bijlsma E. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 11–18.
57. Sinkovskaya E, Horton S, Berkley EM, Cooper JK, Indika S, Abuhamad A. Defining the fetal cardiac axis between 11+0 and 14+6 weeks of gestation: experience with 100 consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 676–681.
58. Sinkovskaya ES, Chaoui R, Karl K, Andreeva E, Zhuhenko L, Abuhamad AZ. Fetal cardiac axis and congenital heart defects in early gestation. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 453–460.
59. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorghiou AT, ACCEPTS study. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **59**: 11–25.
60. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 249–252.
61. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 618–624.
62. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiorgi N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 714–720.
63. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 376–383.
64. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 493–502.
65. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 45–67.
66. Cicero S, Rembouskos G, Vandercruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 218–223.
67. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; **358**: 1665–1667.
68. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 109–114.
69. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 259–264.
70. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 380–384.
71. Matiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 512–517.
72. Timmerman E, Oude Rengerink K, Pajkrt E, Opmeer BC, van der Post JAM, Bilardo CM. Ductus venosus pulsatility index measurement reduces the false-positive rate in first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 661–667.
73. Wagner P, Sonek J, Klein J, Hoopmann M, Abele H, Kagan KO. First-trimester ultrasound screening for trisomy 21 based on maternal age, fetal nuchal translucency, and different methods of ductus venosus assessment. *Prenat Diagn* 2017; **37**: 680–685.
74. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 2003; **89**: 1071–1073.
75. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 151–155.
76. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 18–22.
77. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 14–18.
78. Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A, Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; **337**: a2547.
79. Gil M, Accurti V, Santacruz B, Plana M, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **50**: 302–314.
80. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, L'uthgens K, Schmid M, Wagner P, Brucker S, Wallwiener D, Hoopmann M. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 437–444.
81. Prodan NC, Wiechers C, Geipel A, Walter A, Siegmann HJ, Kozlowski P, Hoopmann M, Kagan KO. Universal Cell Free DNA or Contingent Screening for Trisomy 21: Does It Make a Difference? A Comparative Study with Real Data. *Fetal Diagn Ther* 2022; **49**: 85–94.
82. Miltoft C, Rode L, Ekelund C, Sundberg K, Kjaergaard S, Zingenberg H, Tabor A. Contingent first-trimester screening for aneuploidies with cell-free DNA in a Danish clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 470–479.
83. Mustafa S, Brizot M, Carvalho M, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 356–359.
84. D'Antonio F, Timor-Tritsch I, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, Minneci G, Foti F, Manzoli L, Liberati M. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 176–183.
85. Timor-Tritsch I, Buca D, Di Mascio D, Cali G, D'Amico A, Monteagudo A, Tinari S, Morlando M, Nappi L, Greco P. Outcome of cesarean scar pregnancy according to gestational age at diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; **258**: 53–59.
86. Cal'ı G, Timor-Tritsch I, Forlani F, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Agten AK, Fiacco M, Khalil A, Buca D, Manzoli L. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **55**: 450–459.
87. Doulaiveris G, Ryken K, Papatomas D, Trejo FE, Fazzari MJ, Rotenberg O, Stone J, Roman AS. Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; **2**: 100183.
88. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 101–106.

89. Bhatia A, Palacio M, Wright A, Yeo G. Lower uterine segment scar assessment at 11–14 weeks' gestation to screen for placenta accreta spectrum in women with prior Cesarean delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **59**:40–48.
90. Stirnemann JJ, Mousty E, Chalouhi G, Salomon LJ, Bernard J-P, Ville Y. Screening for placenta accreta at 11–14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **205**: 547.e1–6.
91. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther* 2012; **31**: 154–161.
92. Wulff CB, Rode L, Rosthøj S, Hoseth E, Petersen O, Tabor A. Transvaginal sonographic cervical length in first and second trimesters in a low-risk population: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 604–613.
93. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Salambasis K, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Cervical length changes from the first to second trimester of pregnancy, and prediction of preterm birth by first-trimester sonographic cervical measurement. *J Ultrasound Med* 2011; **30**: 997–1002.
94. Souka A, Papastefanou I, Michalitsi V, Papadopoulos G, Kassanos D. A predictive model of short cervix at 20–24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 202–206.
95. Kuleva M, Castaing O, Fries N, Bernard J-P, Bussi'eres L, Fontanges M, Moeglin D, Salomon LJ. A standardized approach for the assessment of the lower uterine segment at first trimester by transvaginal ultrasound: a flash study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; **29**: 1376–1381.
96. Retzke J, Sonek J, Lehmann J, Yazdi B, Kagan K. Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester: 11+0 to 14+0-line, two-line, and tracing. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 262–268.
97. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012; **32**: 171–178.
98. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; **33**: 8–15.
99. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **213**: 62.e1–10.
100. Tan M, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **51**: 743–750.
101. Skraastad R, Hov G, Blaas HG, Romundstad P, Salvesen K. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11–13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG* 2015; **122**: 1781–1788.
102. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccotti V, Khalife J, Duiella SF, Blavier F, Faraca A, Cos T. First-trimester combined multimarker prospective study for the detection of pregnancies at a high risk of developing preeclampsia using the Fetal Medicine Foundation-algorithm. *Fetal Diagn Ther* 2018; **43**: 266–273.
103. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; **53**: 532–539.
104. TanMY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 186–195.
105. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Martins W, Odibo A, Papageorghiou A, Salomon L. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 7–22.
106. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 742–749.
107. Wright D, Gallo D, Gil Pugliese S, Casanova C, Nicolaides KH. Contingent screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 554–559.
108. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; **377**: 613–622.
109. HofmeyrGJ, Lawrie TA, Atallah A`N, TorloniMR. Calciumsupplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **10**: CD001059.

SUPPORTIVE INFORMATIONEN IM INTERNET

Die folgenden unterstützenden Informationen können in der online Version dieser Publikation eingesehen werden:

 Abbildungen S1 und S2 full-size Versionen der Abbildungen 1 und 2.

APPENDICES

Appendix 1 Grades of recommendation und Levels Of Evidence der ISUOG Guideline

Classification of evidence levels

1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and applicable directly to the target population; or a systematic review of randomized controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group



Name der Praxis

Basic Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung

Datum: Pat ID:
 Name: Geburt:datum

Arzt/Ärztin
 Ultraschallmaschine
 Transabdominal Transvaginal
 Indikation
 Screening andere
 Relevante Risikofaktoren
 ART Schwangerschaft N/Y

Einling
 Zwilling monochorial /diamnial
 Adnexe:
 normal abnormal nicht untersucht

Messung	mm
Scheitel-Steiß-Länge (SSL)	
Biparietaler Diameter (BPD)	
Nackentransparenz (NT)	
Andere	

SS Alter nach Ultraschall. SSW. Tage

Sonographisch normale Anatomie	N	A	NV
Normal=N Abnormal=A Nicht visualisiert=NV			
Kopf & Gehirn Kopfform, Ossifikation Falx vorhanden, Butterfly Shape (Plexus)			
Herz Intrathorakale Lage Regelmäßiger Rhythmus			
Abdomen Magen vorhanden Bauchwand intakt Blase nicht dilatiert			
Extremitäten Obere Extremitäten 3 Segmente Untere Extremitäten 3 Segmente			
Plazenta Normales Aussehen, keine Zysten			
Andere			

Conclusio:

- normale vollständige Untersuchung
- normale unvollständige Untersuchung
- auffällige Untersuchung*
- Plan kein weiterer US erforderlich
 - follow up in ... SSW
 - übertweisen an....
 - andere

cfDNA-Test geplant

Bemerkungen:
 (*beschreibe hier abnormale Befunde)

Unterschrift:

****Zwillingschwangerschaften: lege Chorionizität fest, fülle ein Blatt pro Fetus aus (Fetus A, B, C)**

ART: assistiert reproduktive Technologie, cfDNA: cell free DNA, N no, Y yes



Name der Praxis

isuog.org

Detaillierte Ersttrimester-Ultraschalluntersuchung

Datum:	Pat ID:
Name:	Geburt:sdatum
Arzt/Ärztin	
Ultraschallmaschine	
Transabdominal <input type="checkbox"/>	Transvaginal <input type="checkbox"/>
Indikation	
Screening <input type="checkbox"/>	andere <input type="checkbox"/>
Relevante Risikofaktoren	
ART Schwangerschaft N/Y	
Einling <input type="checkbox"/>	
Zwilling <input type="checkbox"/>	monochorial /diamnial
Adnexe:	
normal <input type="checkbox"/> abnormal <input type="checkbox"/> nicht untersucht <input type="checkbox"/>	

Biometrie	mm
Scheitel-Steiß-Länge (SSL)	
Biparietaler Durchmesser (BPD)	
Kopfumfang (KU)	
Bauchumfang (AU)	
Femurlänge (FL)	

Risikoassessment	mm
Nackentransparenz (NT)	
Nasal Bone (NB))	
Ductus venosus A-wave (+ /- / PI)	
Trikuspidalinsuffizienz N/Y	
A. uterina PI R	
A. uterina PI L	

SS Alter nach Ultraschall. SSW. Tage

CVS / Amnio geplant

cfDNA-Test geplant

Conclusio:

- normale vollständige Untersuchung
- normale unvollständige Untersuchung
- auffällige Untersuchung*
- Plan kein weiterer US erforderlich
 - follow up in ... SSW
 - übertweisen an....
 - andere

Sonographische fetale Anatomie		N	A	NV
Normal=N Abnormal=A Nicht visualisiert=NV				
Kopf & Gehirn	Schädel intakt, Form normal			
	Falx cerebri in der Mitte			
	Plexus chorioideus / Seitenventrikel			
	IT / Hirnstamm / Cisterna magna			
	Pedunculi cerebri mit AoS			
Gesicht & Nacken	Nackentransparenz			
	retronasales Dreieck			
	Maxilla / Mandibula			
	Orbitae			
Thorax	Thorax, Lungen, Kontinuität des Zwerchfells			
Herz	intrathorakal, regelmäßig			
	Herzgröße / Herzachse			
	Vierkammerblick			
	LV Ausflusstrakt			
	RV Ausflusstrakt			
	3 Gefäß-Tracheablick			
Abdomen	Magen gefüllt			
	Blase gefüllt (<7mm)			
	Bauchwand intakt			
	2 NS Arterien			
	Nieren			
Wirbelsäule				
Wirbelsäule	obere Extremitäten 3 Segmente			
	untere Extremitäten 3 Segmente			

Bemerkungen: (*beschreibe hier abnormale Befunde)

Unterschrift:

****Zwillingsschwangerschaften:** lege Chorionizität fest, fülle ein Blatt pro Fetus aus (Fetus A, B, C)

Amnio: Amniocentese; AoS: Aqueductus Sylvii; ART: assistiert reproduktive Technology; cfDNA: cell-free DNA; CVS: Chorionzottenbiopsie, N: no IT, Intrakranielle Transparenz; PI: Pulsatility Index; Y: yes.