

**Diplomarbeit**

**Die nicht-invasive genetische  
Pränataldiagnostik auf dem Prüfstand**

eingereicht von

**Judith Victoria Amerbauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Diagnostik- und Forschungsinstitut für Humangenetik**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek**

**Dr. med. univ. Ingrid Lafer**

Graz, am 27.05.2021

# Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 27.05.2021

Judith Victoria Amerbauer, eh.

# Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Betreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek für die Freiheiten in der Umsetzung des Themas und den stets wertschätzenden Umgang danken. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. med. univ. Ingrid Lafer für die Mitbetreuung.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie – nicht nur für die finanzielle Unterstützung, sondern vor allem für den liebevollen emotionalen Halt, den ihr mir zu jeder Zeit gegeben habt. Ebenso bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen FreundInnen, KollegInnen und meinem Freund, die mich alle während meiner Studienzeit begleitet haben.

Nicht zuletzt geht ein großes Dankeschön an Tanja, die am Ende des Studiums durch die gemeinsame Zeit für den nötigen Motivationsschub gesorgt hat.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>I</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Grundlagen der Pränataldiagnostik</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Begriffserklärung.....	2
1.1.1.1 Pränataldiagnostik im Vergleich zu pränatalem Screening.....	2
1.1.1.2 Präkonzeption.....	3
1.1.1.3 Präimplantation.....	4
1.1.2 Historischer Rückblick und Entwicklung .....	5
1.1.2.1 Der Beginn der pränatalen Diagnostik .....	5
1.1.2.2 Die Möglichkeit einer nicht-invasiven Pränataldiagnostik .....	6
1.1.2.3 Die cfDNA markiert den Wendepunkt .....	7
<b>1.2 Ziele der Pränatalmedizin</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Wann ist pränatal ein genetisches Screening sinnvoll?</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Invasive Untersuchungen</b> .....	<b>14</b>
2.1.1 Indikationen .....	14
2.1.2 Amniozentese .....	15
2.1.3 Chorionzottenbiopsie .....	17
2.1.4 Chordozentese .....	18
<b>2.2 Nicht-invasive Untersuchungen</b> .....	<b>19</b>
2.2.1 Ultraschallscreening .....	19
2.2.2 Serumscreening.....	23
2.2.3 Ersttrimesterscreening.....	24
2.2.3.1 Mögliches Vorgehen nach Ersttrimesterscreening.....	26

2.2.4	Zweistufen-Screening .....	27
2.2.4.1	Integriertes Screening .....	27
2.2.4.2	Sequenzielles Screening .....	28
2.2.4.3	Contingent-Screening .....	28
2.2.5	Nicht-invasiver Pränataltest .....	29
2.2.5.1	Prinzip .....	29
2.2.5.2	Mögliche Störfaktoren .....	32
2.2.5.3	Nachweismöglichkeiten .....	33
2.2.5.4	Limitationen .....	35
<b>2.3</b>	<b>Abgrenzung zur Präkonzeptions-/Präimplantationsdiagnostik .....</b>	<b>36</b>
2.3.1	Carrier Screening .....	36
2.3.2	Polkörperdiagnostik .....	38
2.3.3	Präimplantationsdiagnostik .....	38
<b>3</b>	<b>Die gesetzliche Regelung in Österreich .....</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>Genetische Beratung im pränatalen Setting .....</b>	<b>46</b>
4.1	Vor Inanspruchnahme pränataler Untersuchungen .....	46
4.2	Nach Inanspruchnahme pränataler Untersuchungen .....	48
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>49</b>
5.1.1	PND im Kontext der Medizinethik .....	49
5.1.2	Schwangerschaft auf Probe .....	50
5.1.3	Zwischen dem Wunsch nach einem perfekten Kind und vorgeburtlicher Selektion .....	53
5.1.3.1	Ist vorgeburtliche Diagnostik die Selektion von Beeinträchtigung? .....	53
5.1.3.2	Geschlechtsselektion .....	56
5.1.4	Der ethische Konflikt eines Spätabbruchs .....	57
5.1.4.1	Medizinisch-methodische Grundlagen .....	57
5.1.4.2	Ethische Betrachtung .....	58
5.1.5	Wie viel genetisches Wissen tut uns gut? .....	61
5.1.6	Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit .....	65
<b>5.2</b>	<b>Zukunftsperspektiven .....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Conclusio .....</b>	<b>68</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AC	Amniocentesis
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
cfDNA	Cell-free deoxyribonucleic acid
CGH	Comparative genomic hybridization
CMV	Cytomegalievirus
CNV	Copy number variants
CVS	Chorionzottenbiopsie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	Deoxyribonucleic acid
ESHG	European Society of Human Genetics
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ETS	Ersttrimesterscreening
FBS	Fetal blood sampling
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FMed	Fortpflanzungsmedizingesetz
FMedRÄG	Fortpflanzungsmedizinrechts-Änderungsgesetz
GTG	Gentechnikgesetz
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Human immunodeficiency virus
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology

IVF	In-vitro-Fertilisation
MPS	Massively parallel sequencing
NGS	Next generation sequencing
NIFTY	The National Institute of Child Health and Human Development Fetal Cell Isolation Study
NIPT	Nicht-invasiver Pränataltest
NT	Nackentransparenz
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ÖGUM	Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
PAGE	Prenatal Assessment of Genome and Exomes
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGT	Preimplantation genetic testing
PGT-A	PGT for aneuploidies
PGT-M	PGT for monogenic disorders
PGT-SR	PGT for chromosomal structural rearrangements
PID	Präimplantationsdiagnostik
PKD	Polkörperdiagnostik
PIGF	Placental growth factor
PND	Pränataldiagnostik
SCA	Sex chromosome aneuploidy
SNP	Single nucleotid polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
StGB	Strafgesetzbuch
uE3	Freies Östriol (englisch "unconjugated estriol")
WGS	Whole genome sequencing

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Die Stufen der Prenatal Care .....	2
<b>Abbildung 2</b>	Risiko für eine Trisomie 13, 18 oder 21 am Geburtstermin in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter nach Kagan, Abele und Hoopmann aus „Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Gembruch U., Hecher K., Steiner H., Springer Verlag 2018, S. 88 (47).....	10
<b>Abbildung 3</b>	„Ultrasound image of measurements of fetal nuchal translucency, facial angle and nasal bone at 13 weeks of pregnancy“ von Wolfgang Moroder (69) und „Enlarged NT and absent nasal bone in a fetus at 11 weeks with Down syndrome“ von Wolfgang Moroder (70) .....	21
<b>Abbildung 4</b>	Vergleich fetaler („f21“) und maternaler („m21“) DNA-Fragmente bei Euploidie (jeweils links) und Trisomie 21 (jeweils rechts) mit unterschiedlichem fetalen Anteil („fetal fraction“) (38) .....	30
<b>Abbildung 5</b>	Indikationen der PGT-Zyklen zwischen 2013 und 2015 nach Daten des ESHRE PGT Consortium aus „ESHRE PGT Consortium data collection XVI–XVIII: cycles from 2013 to 2015+“, Coonen et al. on behalf of European Society of Reproduction and Embryology, 2020 (95).....	40

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 bei steigendem mütterlichen Alter; Vergleich der Wahrscheinlichkeiten zwischen der 12. SSW und dem Zeitpunkt der Geburt. (48) .....	11
<b>Tabelle 2</b> Gängige Screeningverfahren (6).....	19
<b>Tabelle 3</b> Verhalten der Serummarker bei den häufigsten Chromosomenanomalien (48).....	25

# Zusammenfassung

Die pränatale Diagnostik hat seit ihren Anfängen in den 1960ern vielseitige Wandlungen im Rahmen der technologischen Progression erfahren. Zahlreiche Publikationen und Studien zeugen von dem regen wissenschaftlichen Interesse, das insbesondere der Untersuchung der fetalen Genetik zuteilwird. Die jüngsten Entwicklungen im nicht-invasiven Bereich spielen hierbei eine fundamentale Rolle.

Die Zielsetzung der Arbeit liegt dementsprechend darin, einen Überblick über die aktuellen Möglichkeiten der modernen Screening- und Diagnostikmodalitäten in der Pränatalmedizin zu schaffen. Dazu werden zuerst Begrifflichkeiten geklärt und ein geschichtlicher Abriss gegeben, gefolgt von der Definition der Ziele und Indikationen vorgeburtlicher Untersuchungen. Im Anschluss werden die einzelnen Methoden beschrieben, wobei aufgrund der Aktualität ein besonderer Fokus auf dem nicht-invasiven Pränataltest liegt. Die gesetzlichen Regelungen werden kurz erläutert und die Inhalte humangenetischer Beratung erklärt. Der zweite Teil der Arbeit konzentriert sich auf ethische Kontroversen, die im Zusammenhang mit pränatalen Untersuchungen im Allgemeinen stehen, beleuchtet jedoch auch Fragestellungen, die durch gegenwärtige Fortschritte aufkommen. Besondere Aufmerksamkeit wird dem umstrittenen Umgang mit dem gewonnenen genetischen Wissen gewidmet.

**Methodik:** Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen einer systematischen, detaillierten Literaturrecherche erstellt. Als Grundlage dienten wissenschaftliche Publikationen aus vorrangig PubMed und UpToDate, ebenso wie Fachliteratur im Bereich der Geburtshilfe, Perinatal- und Fortpflanzungsmedizin sowie der Medizinethik. Ferner wurden aktuelle Guidelines verschiedener Fachgesellschaften zur Analyse herangezogen.

**Conclusio:** Aktuelle ethische Herausforderungen betreffen vorwiegend die komplexe Beratung, die im Praxisalltag angesichts der Informationsfülle kaum mehr zu bewältigen ist. Aus der Diskussion wird ebenso ersichtlich, dass neue technologische Möglichkeiten nicht ohne vorangehende kritische ethische Betrachtung in die Klinik eingeführt werden sollten.

# Abstract

Since its beginnings in the 1960s prenatal testing has undergone many multifaceted changes in the course of technological progression. Numerous publications and studies testify to the lively scientific interests mainly targeting the exploration of fetal genetics. Therefore, the latest developments of the non-invasive sector play a decisive role.

This thesis aims to provide a valid overview of the current possibilities of modern screening and diagnostic modalities in prenatal medicine. For this purpose, the terminology is clarified in the first place, a historical outline is given, and ambition and indications of prenatal examination are defined. Next, the individual methods are described, whereas the non-invasive prenatal test is in special focus due to its topicality. Framework conditions laid down in law are briefly illustrated, followed by the description of the usual contents of genetic counseling. The second part of the thesis focuses on ethical controversies arising as a result of the common usage of prenatal testing but also highlights issues that are related to current advances. Particular attention is paid to the controversial handling of the constantly increasing amount of genetic knowledge which nowadays can be gained about fetal genetics.

**Methods:** A systematic, detailed literature research was conducted within this diploma thesis. Scientific publications from primarily PubMed and UpToDate served as the basis, as well as textbooks on obstetrics, perinatal and reproductive medicine, and medical ethics. Furthermore, current guidelines published by various specialist societies were used for analysis.

**Conclusion:** Contemporary challenges regarding ethics mainly concern the complexity of counseling, which can barely be managed in clinical practice due to the mass of information. Moreover, the discussion reveals that arising technological possibilities should not be established into clinic without previous critical ethical considerations.

# 1 Einleitung

„Kaum ein Kind kommt heute auf die Welt, ohne dass es eine mehrstufige Qualitätskontrolle durchlaufen hat.“, schrieb Martin Spiewak im Rahmen eines kritischen Artikels über die Anwendung der Pränataldiagnostik in „Die Zeit“ vor knapp 20 Jahren. (1) Seitdem hat sich in der vorgeburtlichen Diagnostik vieles verändert. Während in den 60er Jahren noch die rudimentäre Fruchtwasserpunktion erste Erfolge feierte, sind mittlerweile auch nicht-invasive Methoden fest in der Routinevorsorge verankert. Insbesondere die vielthematisierte Analyse zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut prägt das Bild des modernen pränatalen Screenings. Anhand der genetischen Analyse sollen dabei Paare identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für ein genetisch erkranktes Kind aufweisen. Indem sich zytogenetische und molekularbiologische Technologien fortwährend verbessern – und erstaunlich schnellen Einzug in die klinische Praxis finden –, erhöht sich täglich sowohl die Bandbreite der nachweisbaren Störungen als auch die Auflösung, mit der das menschliche Genom betrachtet werden kann. (2–4) Im Zuge dessen darf jedoch nicht vergessen werden, dass alle verfügbaren Tests ihre jeweiligen Limitationen haben und somit keiner in allen Aspekten überlegen ist. Umso wichtiger ist es, den Schwangeren umfassende, aber wohlausgewählte Informationen zu bieten. (4) In Österreich ist die genetische Beratung vor einer derartigen pränatalen Untersuchung gesetzlich vorgeschrieben – was jedoch aufgrund der ständigen Weiterentwicklung im Alltag zunehmend Schwierigkeiten bereitet. (2,5) Ebenso gewinnen dadurch vergangene ethische Diskussionen wieder an Aktualität. Die Kernfragen beschäftigen sich unter anderem damit, inwieweit sich die zunehmende Verfügbarkeit der pränatalen Untersuchungen auf die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche auswirkt oder inwiefern wir uns zu einer Gesellschaft entwickeln, die Beeinträchtigung als elterliche Schuld ansieht. Neuerdings gewinnt auch die Frage an Bedeutung, welches Maß an Wissen Eltern über ihr heranwachsendes Kind erlangen sollten. Bei vielen genetischen Variationen mangelt es an klinischen Interpretationsmöglichkeiten. Nicht zuletzt deshalb kommt Kritik auf, dass Anbieter der PND eher kommerzielle Ziele verfolgen, als sich am klinischen Bedarf zu orientieren. (6,7) Es untermalt die Wichtigkeit, den aktuellen Wissenstand festzuhalten, und indessen alle methodischen Entwicklungen mit dem kritischen Blick der Medizinethik zu verfolgen.

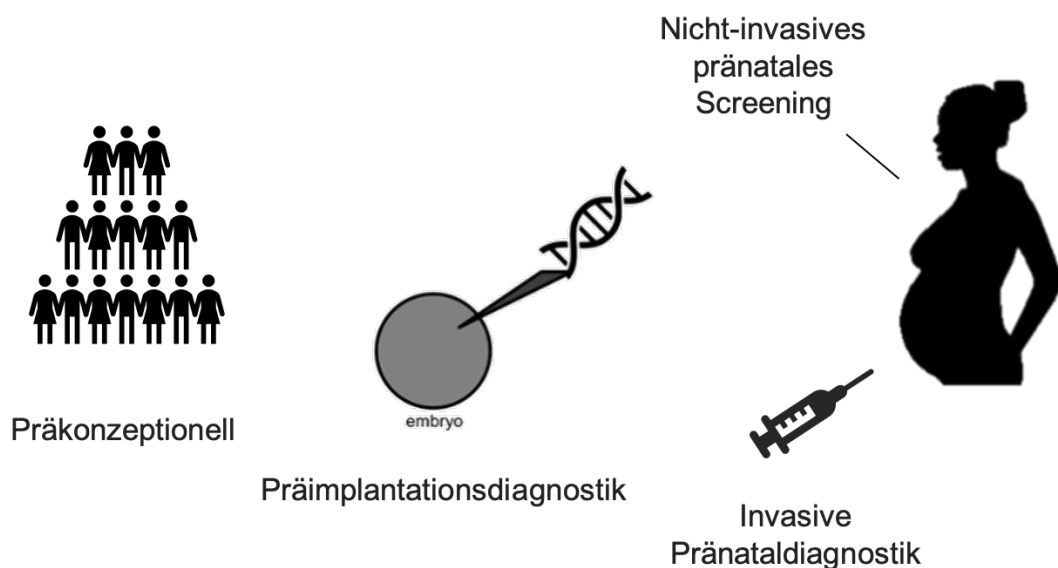
## 1.1 Grundlagen der Pränataldiagnostik

### 1.1.1 Begriffserklärung

Im Englischen werden alle Untersuchungen, die im Rahmen der Schwangerschaft ebenso wie während der Planung einer solchen durchgeführt werden, treffend unter dem Begriff „prenatal care“ zusammengefasst. Die Prenatal Care umfasst somit die

- Präkonzeptionelle Beratung und Diagnostik,
- mögliche Präimplantationsdiagnostik,
- sowie alle pränatalen Screening- und Diagnostikmaßnahmen.

Dies hat eine umfangreiche Betreuung von Paaren beziehungsweise Frauen vor, während und nach der Austragung eines Kindes zum Ziel. (8) Abbildung 1 illustriert die einzelnen Komponenten der Prenatal Care.



**Abbildung 1** Die Stufen der Prenatal Care: Von der präkonzeptionellen- über die präimplantative Diagnostik bis zum pränatalen Screening und der Pränataldiagnostik

#### 1.1.1.1 Pränataldiagnostik im Vergleich zu pränatalem Screening

Unter Pränataldiagnostik (PND) versteht man im weiteren Sinne jede vorgeburtliche Untersuchung der schwangeren Frau und/oder des ungeborenen Kindes, welche zum Ziel hat, mögliche kindliche Erkrankungen oder Fehlbildungen bereits in-utero festzustellen. Außerdem sollen potentielle Komplikationen für Mutter und Kind früh

erkannt und im Rahmen der Möglichkeiten abgewandt werden. (9) Definitionsgemäß sollte jedoch zwischen pränatalem Screening und pränataler Diagnostik unterschieden werden.

Verfahren für pränatales Screening sammeln lediglich Hinweise für bestimmte fetale Erkrankungen. Die Ergebnisse liefern demnach Wahrscheinlichkeiten für eine bestimmte Auffälligkeit – im Sinne einer Normabweichung – des Kindes und ermöglichen eine individuelle Risikoberechnung für das Vorliegen dieser. (2,6) Das Ziel liegt vorrangig in der Suche nach genetischen Erkrankungen, numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen sowie schweren fetalen Fehlbildungen. Bis vor wenigen Jahren waren pränatale Screeningverfahren auf sonographische Untersuchungen, die selten angewandte Magnetresonanztomographie und die Bestimmung mütterlicher Serummarker begrenzt. Mittlerweile steht jedoch auch die Analyse zirkulierender fetoplazentarer DNA (cfDNA) aus dem mütterlichen Blut zur Verfügung. (2,10) Die einzelnen Screeningmodalitäten werden zur Verbesserung der Testperformance oft in kombinierter Form eingesetzt, beispielsweise als Ersttrimesterscreening. Weist eine pränatale Screeninguntersuchung auf eine fetale Auffälligkeit hin, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Der Begriff Pränataldiagnostik bezeichnet folglich im engeren Sinne nur Untersuchungen, die den Ausschluss oder die Bestätigung einer Diagnose ermöglichen. (10) Diese beinhalten invasive Verfahren wie die Amniozentese, die Chorionzottenbiopsie oder die Chordozentese, welche seit vielen Jahrzehnten etabliert sind. (7)

In der Praxis werden die beiden Termini pränatales Screening und Diagnostik jedoch meist synonym verwendet, weshalb die gebräuchlichere Einteilung der PND in invasive und nicht-invasive Verfahren erfolgt. (9) Der Begriff der pränatalen genetischen Diagnostik bezeichnet aber meist nicht nur Chromosomen- oder Mutationsanalysen nach invasiver Punktion, sondern alle Untersuchungsmethoden, die Hinweise auf eine genetische Erkrankung des Kindes zutage bringen können – also zum Beispiel auch die Sonographie. (11)

### **1.1.1.2 Präkonzeption**

In gewissen Situationen kann es von Vorteil sein, bereits vor der Befruchtung genetische Informationen zu sammeln. Dies geschieht im Rahmen der

Präkonzeptions- oder Präfertilisationsdiagnostik. Dazu zählt klassischerweise die Polkörperdiagnostik – obwohl hier die Grenze zur Präimplantationsdiagnostik unscharf gesetzt wird – sowie das Carrier Screening, bei dem versucht wird, Elternteile als möglicherweise unbekannte Überträger einer rezessiv vererbaren oder X-chromosomalen Krankheit zu identifizieren. (10,12) Das Ziel des Carrier Screenings besteht demnach in der Erkennung von Paaren mit einem erhöhten Risiko, in der Zukunft ein Kind mit genetischer Anomalie zu bekommen, und einer frühzeitigen Beratung hinsichtlich reproduktiver Möglichkeiten. (12) In den USA wird beispielsweise seit 2017 ein allgemeines Carrier Screening für Spinale Muskelatrophie, Zystische Fibrose und Hämoglobinopathien – allesamt schwere Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang – empfohlen. (13)

Technische Fortschritte in der Genanalyse ermöglichen mittlerweile auch ein „expanded“ Carrier Screening, bei dem das Vorliegen von zahlreichen Genvarianten, verantwortlich für hunderte rezessive Erkrankungen, gleichzeitig ermittelt werden kann. Sinnvoll wäre vorrangig eine Anwendung bei Personen, die nicht schon im Vorhinein, etwa aufgrund der familiären Anamnese oder Herkunft, ein erhöhtes Risiko für die auslösende Genvariante haben. Es würde eine universelle, panethnische Testung erlauben – bisher überwiegen aber noch ethische, soziale und auch rechtliche Bedenken. (10,12,13)

Wurde bei einem Paar im Rahmen des präkonzeptionellen Screenings ein erhöhtes Risiko für eine genetische Auffälligkeit des Kindes festgestellt, kann auf assistierte Reproduktionsverfahren zurückgegriffen werden. Mithilfe der Präimplantationsdiagnostik kann im weiteren Schritt der Embryo gewählt werden, der von dem entsprechenden Gendefekt nicht betroffen ist. (10)

### **1.1.1.3 Präimplantation**

In den Bereich der Präimplantationsdiagnostik (PID) fallen jegliche diagnostische Maßnahmen, die nach der Befruchtung der Eizelle, doch vor der Einnistung im weiblichen Uterus stattfinden. Auch hier kann zwischen Screening, welches die Suche nach numerischen oder strukturellen Chromosomen-aberrationen darstellt, und Diagnostik, also dem gezielten Ausschließen oder Bestätigen von genetischen Erkrankungen oder Prädispositionen, unterschieden werden.

Die PID ist in Österreich durch das Fortpflanzungsmedizingesetz strikten Regelungen unterworfen, wobei erst seit 2015 eine eingeschränkte Anwendung erlaubt wird. (7,14,15)

Die Möglichkeiten und Grenzen der präkonzeptionellen- und präimplantativen Diagnostik werden nachfolgend im Kapitel 2.3 besprochen.

## **1.1.2 Historischer Rückblick und Entwicklung**

### **1.1.2.1 Der Beginn der pränatalen Diagnostik**

Die ersten Erfolge der vorgeburtlichen Diagnostik wurden vor über 60 Jahren verzeichnet, als erstmals Zellen der Amnionflüssigkeit zur korrekten Geschlechtsbestimmung von 20 Feten herangezogen werden konnten. (16) Im Jahr 1966 zeigten Steele und Breg, dass nach Kultivierung von Amnionzellen Rückschlüsse auf die chromosomale Konstitution des Feten gezogen werden können. Das befähigte zwei Jahre später Valenti et al. als einen der Ersten, mithilfe der Amniozentese die Diagnose eines Down-Syndroms zu stellen. (17,18) Kullander und Sandahl führten fünf Jahre später bei knapp 40 Patientinnen vor geplantem Schwangerschaftsabbruch eine Biopsie des Chorions durch und konnten den Karyotyp bei der Hälfte der Feten erfolgreich bestimmen. (19)

1975 dokumentierten chinesische Autoren die Ergebnisse von knapp 100 mittels transzervikaler Blindaspiration durchgeführter Chorionzottenbiopsien zur fetalen Geschlechtsbestimmung, was die erste große diagnostische Serie dieses Verfahrens darstellt. In ihrer Publikation wurden nur sechs Fälle inkorrekt bestimmt und vier endeten in einem spontanen Abort. (20) Da sich diese Daten jedoch in späterer Überprüfung als nicht verlässlich erwiesen, gelten Ward et al. als die Ersten, die bei einem größeren Patientinnenkollektiv erfolgreiche Punktionen vornahmen. Zwischen 1982 und 1986 biopsierten sie 163 Schwangere, von denen jedoch elf im Verlauf ihre Feten verloren. (21)

Die Gefahr eines Aborts als Komplikation einer diagnostischen Punktion, sei es des Amnions oder des Chorions, machte die Entwicklung von nicht-invasiven Methoden zu einem langjährigen Ziel der Pränatalmedizin.

### 1.1.2.2 Die Möglichkeit einer nicht-invasiven Pränataldiagnostik

Den Grundstein dazu legte Ian Donald, dem 1958 erstmals die sonographische Darstellung eines ungeborenen Kindes gelang. (22) In den 1960er Jahren tauchten schon vereinzelt Case Reports von fetalen Anomalien auf, welche auf diese Weise nachgewiesen wurden. Einen erneuten Aufschwung erlebte die pränatale Ultraschalluntersuchung in den 1980ern, bedingt durch die höhere Detailauflösung moderner Geräte und die Einführung der farbkodierten Dopplersonographie. In den folgenden Jahren wurde das sonographische Screening für fetale morphologische Anomalien im 2. Trimenon ein fester Bestandteil der Schwangerenvorsorge. (23,24) Parallel dazu begann mit der Publikation von Wald et al. 1977 die Erfolgsgeschichte des Serumscreenings. Die Briten erforschten den Zusammenhang zwischen maternalen Serumkonzentrationen des embryonal gebildeten Alpha-1-Fetoproteins (AFP) und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten, wofür sie 300 betroffene und knapp 20.000 nicht betroffene Schwangerschaften in ihre Studie einschlossen. Ihnen gelang anhand des erhöhten AFP-Spiegels in 88% der Nachweis einer Anencephalie und in 79% einer Spina bifida. (25)

Ebenjene Gruppe rund um Wald begründete auf dieser Basis zehn Jahre später die Einführung des Triple Tests, nachdem auch eine Assoziation zwischen Aneuploidien und abnormalen Konzentrationen von freiem Östriol und humanem Choriongonadotropin entdeckt wurde. Der Test war in der Lage, im 2. Trimester 60% der Feten mit Trisomie 21 bei einer Falsch-positiv-Rate von 5% zu identifizieren. (26)

Weitere Meilensteine waren die Verknüpfung einer „*Verdickung im Nacken des Fetus*“ im 2. Trimenon mit dem Down-Syndrom durch Benacerraf et al. 1985 (27), sowie wenige Jahre später die Publikation von Nicolaides et al., die eine erhöhte Nackentransparenz bei Down-Syndrom bereits im 1. Trimenon belegte. (28)

Die Weiterentwicklung sowohl auf der sonographischen Ebene als auch hinsichtlich der Serummarker führte schließlich – wieder durch Wald et al. – Ende der 90er zur Einführung des modernen Ersttrimesterscreenings, das durch Kombination von sonographischen und serologischen Markern eine Erkennungsrate von 80% für das Down-Syndrom bot. (29)

### 1.1.2.3 Die cfDNA markiert den Wendepunkt

Im selben Jahr, nämlich 1997, eröffnete eine Entdeckung von Dennis Lo und seinem Team eine Welt neuer Möglichkeiten für das moderne nicht-invasive Pränatalscreening. In seiner vielzitierten Studie gelang es ihm, Y-Chromosom-spezifische Sequenzen von 30 maternalen Plasmaproben zu amplifizieren, womit er die Präsenz von zirkulierender fetaler DNA in Plasma und Serum der Schwangeren bewies. (30)

Der Grundstein dafür wurde womöglich schon vor über 100 Jahren gelegt, als ein Pathologe mehrkernige Zellen – vermutlich plazentaren Ursprungs – in den Lungen von an Eklampsie verstorbenen Schwangeren beschrieb. (31) Den nächsten wichtigen Schritt stellte der Nachweis von Zellen mit männlichem Karyotyp im mütterlichen Blut durch Walknowska et al. im Jahr 1969 dar. Durch die Karyotypisierung von Lymphozyten konnte pränatal ein männlicher Fetus identifiziert werden. Sie schlossen daraus, dass anhand dieser Methode auch fetale Chromosomenanomalien nachgewiesen werden könnten. (32)

Viele Forscher versuchten daraufhin, fetale Zellen der maternalen Zirkulation zu nutzen, unter ihnen die amerikanische Genetikerin Diana Bianchi. Ihr Team konzentrierte sich auf kernhaltige fetale Erythrozytenvorstufen und konnte 1990 diese Methode zur fetalen Geschlechtsbestimmung anwenden. (33) Anfang 2000 werteten Bianchi et al. schließlich Daten einer groß angelegten US-amerikanischen Studie zu diesem Thema (NIFTY-Studie) aus – mit relativ ernüchternden Ergebnissen. „*The detection rate of finding at least one aneuploid cell in cases of aneuploidy was 74.4%*“, konstatierten sie. (34,35) Nichtsdestotrotz wird auch heute noch intensive Forschung diesbezüglich betrieben, beispielsweise von der Arbeitsgruppe rund um Arthur Beaudet. Den Ansatz in einen zuverlässigen klinischen Test zu verwandeln ist bisher jedoch nicht gelungen. (35)

Allerdings benötigte auch die Methode der zellfreien DNA-Analyse noch über ein Jahrzehnt, bevor die technischen Möglichkeiten eine klinische Umsetzung erlaubten. 2007 gelang mittels digitaler PCR der Nachweis einer erhöhten Quantität des 21. Chromosoms als Hinweis auf eine Trisomie. Ein Jahr später publizierten Fan et al. in einer Proof-of-principle Studie vielversprechende Ergebnisse im Nachweis von Trisomie 13, 18 und 21, die sie durch die Technik des „shotgun sequencing“ bereits in der 14. SSW erreichten.

Aber erst die Entwicklung des „next generation sequencing“ (NGS) ermöglichte anhand massiv-paralleler Sequenzierung der maternalen Plasma-DNA die Suche nach fetalen Trisomien in einem breiten Patientinnenkollektiv. (36–38)

Vor knapp zehn Jahren wurden schlussendlich die ersten „non-invasive prenatal tests“ (NIPT) für Trisomie 21 kommerziell verfügbar. (23) Chiu und Lo, beides Pioniere der Pränatalmedizin, mutmaßten schon zu diesem Zeitpunkt, dass 98% aller diagnostischen Punktionen durch diesen Test ersetzt werden könnten. (39)

## 1.2 Ziele der Pränatalmedizin

In den Anfängen der Pränataldiagnostik um 1960 lag der Fokus klar auf dem Nachweis des Down-Syndroms, die vielversprechendste Methode war die Amniozentese, die einzig mögliche Intervention war ein Schwangerschaftsabbruch. (40) Moderne pränatale Untersuchungen streben nun primär nach der frühzeitigen Erkennung von strukturellen Fehlbildungen, Chromosomenanomalien und genetischen Erkrankungen. (41) Ebenso wichtige Inhalte sind aber u. a. die Datierung des Geburtstermins, die Kontrolle der fetalen Wachstumsparameter oder die Bestimmung von Mehrlingsschwangerschaften sowie strukturelle Varianten von Uterus und Plazenta. (42) Insgesamt haben jedoch sowohl pränatales Screening als auch Diagnostik als gemeinsames Ziel, das perinatale Outcome positiv zu beeinflussen. (40) Schwangerschaft und Geburt sollen begleitet werden und dabei Risiken für Mutter und Kind früh erkannt und möglichst abgewandt werden. (6)

Ein berechtigter Einwand, der gegen genetisches Screening spricht, ist, dass für die meisten genetischen Anomalien keine medizinische Behandlung verfügbar ist. Doch das Wissen über eine Diagnose bereits vor der Geburt birgt per se Vorteile. Die Eltern haben dadurch Zeit zur Vorbereitung, können Geburtsvorgang und -ort planen, sich über zukünftige spezielle Bedürfnisse informieren und finanzielle Angelegenheiten klären. (40) Das beinhaltet natürlich auch die Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch und über weiterführende reproduktive Möglichkeiten. Gegebenenfalls kann so der Zeitraum bis zu einer nächsten erfolgreichen Schwangerschaft verkürzt werden. (2)

Im Fall einer letalen Diagnose kann durch den Verzicht auf Monitoring während der Wehentätigkeit eine Sectio aus fetaler Indikation verhindert werden. (40)

Einige Diagnosen erlauben jedoch sehr wohl einen therapeutischen Ansatz, was die Wichtigkeit eines frühzeitigen Nachweises unterstreicht. Insgesamt sind 2-3% aller Schwangerschaften von einer schweren Fehlbildung betroffen, wobei kardiovaskuläre Anomalien, gefolgt von Neuralrohrdefekten am häufigsten vorkommen. Beides kann in vielen Fällen noch in-utero operativ korrigiert werden. Auch ein fetofetales Transfusionssyndrom kann so mittels Laser therapiert werden, ebenso gibt es Möglichkeiten, eine fetale Anämie zu behandeln. (41)

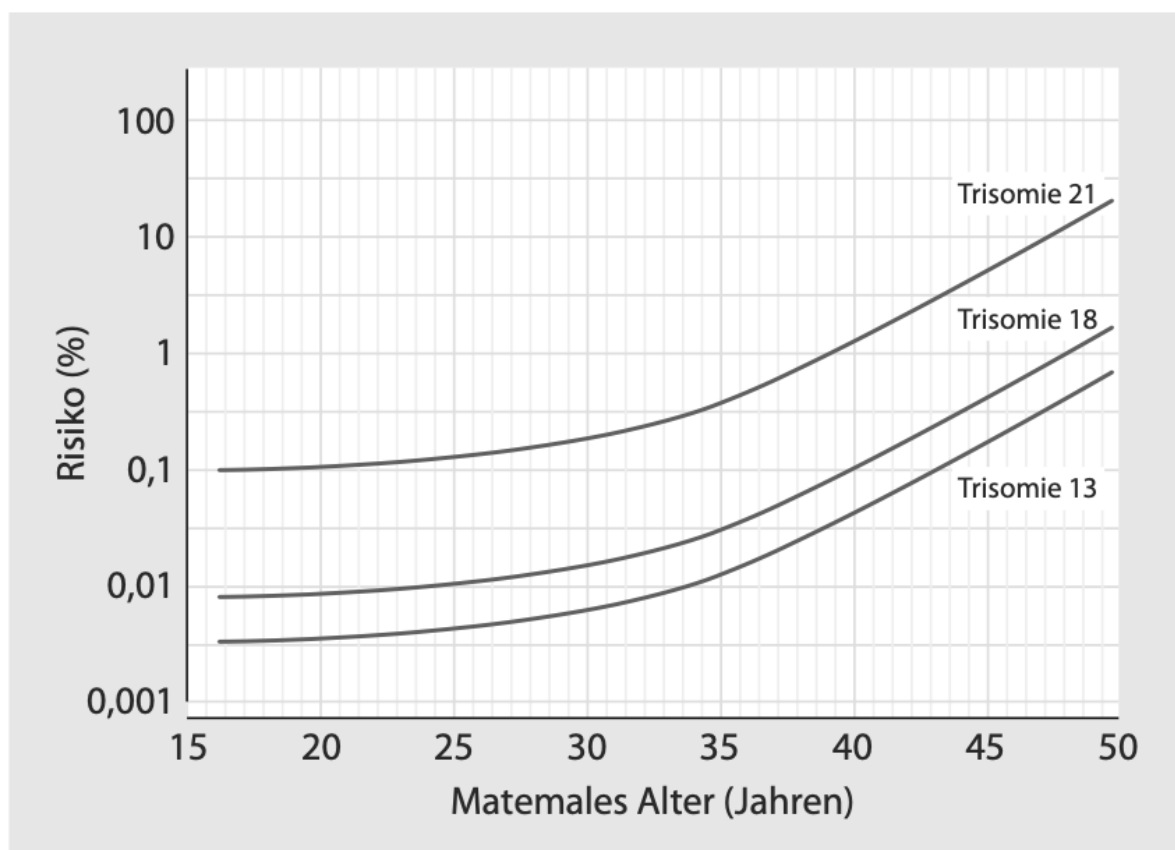
Das Feld der In-Utero-Therapie unterliegt ständiger Weiterentwicklung, darunter zum Beispiel die Möglichkeit der Stammzelltherapie bei Alpha-Thalassämie. Das Ziel der Pränataldiagnostik könnte sich also von der Diagnose unbehandelbarer Leiden und folglich Ermöglichung eines Schwangerschaftsabbruchs, hin zum Verbessern des Outcomes bei mittlerweile behandelbaren Störungen verschieben. (40) In zunehmendem Maß etablieren sich dazu in der Pränatalmedizin Screeningverfahren mit dem Ziel, aus der Gesamtheit aller Schwangeren ein Risikokollektiv zu ermitteln. Das Kollektiv beinhaltet in dem Fall Risiken insbesondere für genetische Erbkrankungen, aber ebenso maternofetale Erkrankungen wie Präeklampsie oder Hinweise auf eine Wachstumsrestriktion. (43)

### **1.3 Wann ist pränatal ein genetisches Screening sinnvoll?**

Genetische Anomalien kommen in Anbetracht der Zahl an Schwangerschaften relativ häufig vor. Annähernd eine/einer von 150 Lebendgeborenen zeigt eine abnormale fetale oder neonatale Erscheinung, die in Zusammenhang mit einer Form der genetischen Aberration steht. (44) Am Beginn einer Schwangerschaft ist die Prävalenz sogar noch deutlich höher als zum Zeitpunkt der Geburt. Dies ist dadurch zu erklären, dass viele fetale Chromosomenstörungen zu spontanen Fehlgeburten führen, oftmals sogar bevor die Schwangerschaft überhaupt bemerkt wurde. (44,45)

Chromosomenanomalien beinhalten vorrangig Aberrationen in Zahl, Genommutation genannt, oder Struktur der Chromosomen. Die häufigste Anomalie stellt hier die Aneuploidie dar, die durch zusätzliche oder fehlende Chromosomen im Vergleich zum normalen Chromosomensatz von 46,XX oder 46,XY gekennzeichnet ist. Die überwiegende Mehrheit bilden hier die Trisomien 21, 18 und 13,

wobei der hervorstechende Faktor für die Geburtsinzidenz ein erhöhtes Alter der Mutter ist. Dieser Zusammenhang konnte schon vor Beginn des pränatalen Screenings bewiesen werden, was eine Verfälschung durch Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von auffälligen Voruntersuchungen ausschließt. (45) Eine oft zitierte Metaanalyse von Cuckle und Wald erlaubte 1987 anhand von über fünf Millionen gesunden und 4.528 Trisomie-Schwangerschaften eine Berechnung des Trisomie-21-Risikos basierend auf dem mütterlichen Alter am Termin. (46) Einige Jahre später wurde das Risiko für die Trisomien 13 und 18 gleichermaßen bestimmt. (45) Abbildung 2 zeigt hierzu die Wahrscheinlichkeiten für die drei häufigsten Trisomien in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter, gerechnet zum Entbindungstermin.



**Abbildung 2** Risiko für eine Trisomie 13, 18 oder 21 am Geburtstermin in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter nach Kagan, Abele und Hoopmann aus „Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Gembruch U., Hecher K., Steiner H., Springer Verlag 2018, S. 88 (47)

Inkludiert man die Rate an spontanen Fehlgeburten aufgrund von Chromosomendefekten in die Berechnung, kann das Risiko zu jedem beliebigen

Zeitpunkt während der Schwangerschaft bestimmt werden. Tabelle 1 vergleicht das Risiko zum Geburtstermin mit dem in der 12. SSW und verdeutlicht den Anstieg der Wahrscheinlichkeiten ab einem mütterlichen Alter von 20 Jahren bis über 40 Jahre. (45,48) Betrachtet man das Beispiel einer jungen Mutter mit 20 Jahren, so liegt das Risiko einer fetalen Trisomie 21 bei über 1:1.500. Im Vergleich dazu bringt eine 42-jährige Schwangere in einem von 55 Fällen ein Kind mit Trisomie 21 zur Welt.

**Tabelle 1** Risiko für eine Trisomie 21, 18 oder 13 bei steigendem mütterlichen Alter; Vergleich der Wahrscheinlichkeiten zwischen der 12. SSW und dem Zeitpunkt der Geburt. (48)

Maternales Alter	Trisomie 21		Trisomie 13 oder 18	
	In 12. SSW	Bei Geburt	In 12. SSW	Bei Geburt
<b>20 Jahre</b>	1 : 898	1 : 1 527	1 : 1 886	1 : 18 013
<b>25 Jahre</b>	1 : 795	1 : 1 352	1 : 1 670	1 : 15 951
<b>30 Jahre</b>	1 : 526	1 : 895	1 : 1 105	1 : 10 554
<b>35 Jahre</b>	1 : 210	1 : 356	1 : 440	1 : 4 202
<b>40 Jahre</b>	1 : 57	1 : 97	1 : 119	1 : 1 139
<b>42 Jahre</b>	1 : 32	1 : 55	1 : 68	1 : 644

Weitere häufig auftretende Trisomien betreffen die Geschlechtschromosomen, wobei das Vorkommen einer solchen jedoch nicht mit steigendem maternalen Alter assoziiert ist. Ebenso unabhängig ist das Risiko, zusätzliche Chromosomensätze zu haben, wie im Falle einer Triploidie oder sogar Tetraploidie. (44,45)

Chromosomenmutationen, also Veränderungen in der Struktur der Chromosomen, umfassen u. a. Deletionen, Duplikationen, Translokationen und Inversionen. Die Auswirkungen auf den Phänotyp können von unterschiedlichem Ausmaß sein. Bei balancierten Chromosomentranslokationen ist das Erscheinungsbild normalerweise nicht betroffen, jedoch können sie zu wiederholten Aborten und einem erhöhten Risiko für genetische Anomalien der Nachkommen führen. (44)

Genetische Erkrankungen, die durch Mutationen einzelner Gene entstehen, werden monogene Erkrankungen genannt. Häufig vorkommende Vertreter sind zum Beispiel die Sichelzellanämie, Hämophilien oder Achondroplasien. Diese können pränatal durch moderne molekulargenetische Untersuchungen diagnostiziert werden, doch nur wenn das jeweilige betroffene Gen bekannt ist, beispielsweise in Familien mit Thalassämie. (2)

Weitaus häufiger als Chromosomenanomalien sind jedoch strukturelle Fehlbildungen wie komplexe Herzfehler, Neuralrohrdefekte oder orofaziale Spalten. Die Entstehung ist meist multifaktoriell, hat aber eine genetische Komponente, weshalb die jeweiligen Malformationen gehäuft in betroffenen Familien auftreten. (44)

Doch wann ist genetisches Screening nun vor der Geburt tatsächlich sinnvoll? Um die zuvor beschriebenen Ziele der PND umsetzen zu können, muss aus allen schwangeren Frauen zuerst ein Risikokollektiv erlesen werden, dem in der Folge invasive Diagnostik angeboten wird. Früher wurde dies nur anhand des maternalen Alters bestimmt, was gemäß den bereits erwähnten Daten von Cuckle et al. allerdings nur eine Erkennungsrate von etwa 30% für Trisomie 21 unter allen Lebendgeborenen erlaubte. (46) Im Laufe der Zeit haben sich insgesamt folgende Risikofaktoren herauskristallisiert:

- Steigendes mütterliches Alter
- Erhöhtes väterliches Alter
- (Balancierte) Translokation oder Chromosomenaberration eines Elternteils (44)
- Monogen bedingte Erkrankung in der Familie (49)
- Chromosomenanomalie in vorangegangener Schwangerschaft
- Vorheriges Kind mit struktureller Fehlbildung
- Auffälligkeiten in der fetalen Anatomie (44)

Dementsprechend setzt sich aus Altersrisiko, Gestationsalter und maternaler Vorgeschichte meist das A-priori-Risiko, also das ohne zusätzlich bestimmte Parameter im Vorhinein bestehende Risiko für eine Chromosomenstörung zusammen. (45)

Um im weiteren Schritt die Risikogruppe unter den Schwangeren herauszufiltern, müssen nun geeignete Tests die Wahrscheinlichkeit berechnen. Der optimale Screeningtest ist demnach sicher, kosteneffizient und in der Durchführung für die Patientinnen erträglich, und zeigt eine hohe Sensitivität, den Großteil der betroffenen Schwangerschaften zu erkennen, bei gleichzeitig ausreichender Spezifität, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. (41)

Diese Eigenschaften sollten im Hinterkopf behalten werden, wenn es darum geht, wer gescreent werden sollte und wer nicht. Nichtsdestotrotz gibt es seit einigen Jahren den gemeinsamen Konsens – festgehalten von unterschiedlichen Fachgesellschaften –, dass jeder schwangeren Frau, unabhängig von ihrem vorbestehenden Risiko, eine pränatale Einschätzung für genetische Anomalien angeboten werden sollte. Das beinhaltet sowohl das Angebot zum Screening als auch zur invasiven Diagnostik. (4,43)

## 2 Methoden

### 2.1 Invasive Untersuchungen

Die invasiven Verfahren der PND sind schon seit vielen Jahren in der Pränatalmedizin etabliert. Üblicherweise werden fetale Zellen durch die Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gewonnen. Die Chordozentese hat meist spezielle Indikationen und wird weitaus seltener durchgeführt. Der große Unterschied zwischen den Methoden liegt in dem gewonnenen Gewebe, das verschiedenen Ursprungs ist und dementsprechend diskordante Ergebnisse liefern kann. (10)

Vermutlich aufgrund der rasanten Weiterentwicklung des nicht-invasiven Screenings sind die Zahlen der durchgeführten invasiven Maßnahmen in den letzten Jahren deutlich gesunken, wie Williams et al. in einer retrospektiven Studie mit US-amerikanischen Daten schon im Jahr 2015 gezeigt haben. (50) Nichtsdestotrotz stellen die invasiven Verfahren die einzige Möglichkeit dar, das Ergebnis eines Screeningtests zu bestätigen oder eine Diagnose auszuschließen. Sie bleiben deshalb eine unverzichtbare Komponente der Pränatalmedizin. (38)

Da sich diese Diplomarbeit primär mit den Entwicklungen der nicht-invasiven Pränataldiagnostik beschäftigt, liegt das Augenmerk bei den invasiven Methoden auf den Vor- und Nachteilen, um eine Basis für Vergleiche zu schaffen.

#### 2.1.1 Indikationen

Laut der Stellungnahme von Kozlowski et al. aus dem Jahr 2019, die gleichzeitig auch die offizielle Empfehlung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin und der Fetal Medicine Foundation Deutschland darstellt, soll eine invasive diagnostische Abklärung in Form einer Punktion nur in folgenden Fällen durchgeführt werden:

- Fehlbildungen des Fetus
- Frühe Wachstumsrestriktion
- Nackentransparenz über der 95. Perzentile

- Erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening
- Biochemische Marker außerhalb des Normbereichs
- Auffällige Befunde der cfDNA-Untersuchung
- Ausdrücklicher Wunsch der Schwangeren (43,51)

Die International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) fügt dem noch hinzu:

- Erhöhtes Risiko für eine bekannte genetische oder biochemische Erkrankung des Fetus – beispielsweise bei maternaler Erbanlage für eine X-chromosomale Erkrankung oder Carrier Status beider Elternteile hinsichtlich einer autosomal-rezessiven Erkrankung
- Maternale Infektion mit einer auf den Fetus übertragbaren Erkrankung - im Vordergrund stehen Toxoplasmose, CMV und Röteln (51)

Eine invasive Diagnostik sollte jedoch unabhängig von individuellem Risiko und Alter allen Frauen zur Verfügung stehen. (3)

Die Indikationen zur Fetalblutuntersuchung mittels Chordozentese sind unabhängig von denen der Amniozentese und Chorionzottenbiopsie zu sehen und beinhalten die hämatologische Untersuchung bei Verdacht auf fetale Anämie und die weiterführende Diagnostik nach Amniozentese, wenn diese beispielsweise ein chromosomales Mosaik ergeben hat. Mittlerweile kaum noch angewendet wird die Fetalblutuntersuchung zur Karyotypisierung, Blutgruppen- oder Thrombozytenantigenbestimmung, bei Infektionen oder für Plasma- und Serumbestimmungen. (51)

### **2.1.2 Amniozentese**

Die Amniozentese (englisch „amniocentesis“, AC) definiert sich als pränataldiagnostische und selten therapeutische transabdominale Punktion der Amnionhöhle, meist zur Gewinnung von Fruchtwasser. (52,53)

Die Punktion wird standardmäßig zwischen 15+0 SSW und der vollendeten 18. SSW durchgeführt (38), kann aber zu jedem späteren Zeitpunkt stattfinden. (44)

Im Gegensatz zur Chorionzottenbiopsie ist eine genetische Analyse somit erst ab dem 2. Trimenon möglich.

Der klare Vorteil der AC liegt in der Möglichkeit, fetale Zellen direkt zu untersuchen. Sie stellt damit bis heute den Goldstandard zur Erkennung von Chromosomenaberrationen dar. Abseits der genetischen Analyse können über die Amnionflüssigkeit gleichzeitig Informationen über u. a. fetale Infektionen, eine diabetische Fetopathie, Erythrozyten- oder Thrombozytenmerkmale, sowie AFP- und Acetylcholinesterase-Spiegel gewonnen werden. In indizierten Fällen kann die AC therapeutisch zur Drainage oder Auffüllung von Fruchtwasser eingesetzt werden. (38)

Bezüglich der Dauer der Analysen liegt die Amniozentese im Nachteil. Eine vorläufige Aussage über die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y kann zwar mittels PCR oder FISH bereits innerhalb von 8-24 Stunden getroffen werden, welche in über 99% mit dem Ergebnis der Kultur übereinstimmt. Doch eine definitive Beurteilung kann bis zu 14 Tagen dauern und auf weiterführende molekulargenetische Untersuchungen muss gegebenenfalls noch länger gewartet werden. (38) Die diagnostische Sicherheit in Bezug auf die Chromosomenanalyse beträgt 99.4-99.8%. (6)

Der größte Nachteil der Amniozentese entsteht durch die fortgeschrittene Schwangerschaft bei Durchführung im empfohlenen Zeitraum. (45) Außerdem besteht wie bei allen invasiven Methoden ein Risiko für das ungeborene Kind. Die fetale Verlustrate beträgt laut der meistzitierten Studie – eine dänische retrospektive Studie von Tabor et al. über elf Jahre – insgesamt 1.4% nach Amniozentese. (54) Eine 2019 publizierte systematische Übersichtsarbeit errechnete jedoch ein gepooltes eingriffsbedingtes Risiko von nur 0.3% bei einer gesamten (ebenfalls gepoolten) Abortrate von 0.91%. Es wurden dafür zwölf Studien zusammengefasst, die 63.723 durchgeführte Eingriffe und über 330.000 Patientinnen in der Kontrollgruppe verzeichneten. (55) Bei Durchführung einer Frühamniozentese zwischen der 11. und vollendeten 14. SSW ist die Abortrate weit höher. Eine kanadische Gruppe inkludierte dazu über 2.000 Schwangere in ihre Studie und ermittelte ein Gesamtrisiko von 7.6% für darauffolgende Aborte. (56) Außerdem kommt es häufiger zu einer

Fruchtwasserleckage und Klumpfußbildung. (45) Von einer Durchführung vor Beginn der 15. SSW sollte deshalb Abstand genommen werden.

Weitere mögliche Komplikationen der AC beinhalten:

- Frühzeitiger Blasensprung in 1-2% der Fälle (51)
- Leckage von Fruchtwasser (51)
- Chorioamnionitis (51)
- Vertikale Transmission einer maternalen Infektion (z.B. Hepatitis, HIV) (38)
- Bei kontinuierlicher Ultraschallkontrolle extrem selten vorkommende Verletzung des Fetus durch Nadelpunktion (57)
- Erfolgreiche Zellkultivierung nach 0.1% der Punktionen (51)

### **2.1.3 Chorionzottenbiopsie**

Die Chorionzottenbiopsie (englisch „chorionic villus sampling“, CVS) ist definiert als pränataldiagnostisches Verfahren, bei dem mittels transabdominaler oder transvaginaler Punktion Proben aus den Chorionzotten der Plazenta gewonnen werden. (58,59)

Die Biopsie wird ab 10+0 SSW und bis spätestens Beginn der 14. SSW entnommen, was einen klaren Vorteil gegenüber der Amniozentese darstellt. (38,51) Außerdem kann durch direkte DNA-Isolierung und Präparation innerhalb von 24-48 Stunden mit einem Ergebnis gerechnet werden. Eine Langzeitkultur dauert aber ebenso 10-14 Tage. (38) Die diagnostische Sicherheit nach CVS bezugnehmend auf die Analyse der Chromosomen liegt bei 97.5-99.6%. (6) Entsprechend der AC besteht auch hier der große Nachteil der Invasivität. Im Vergleich haben Tabor et al. 2009 bei der CVS eine höhere fetale Verlustrate mit bis zu 1.9% publiziert. (54) Das aktuellere systematische Review von Salomon et al. ermittelte allerdings bei einer gesamten gepoolten Abortrate von 0.91% ein eingriffsbedingtes Risiko von unter 0.2%. (55) Die technische Durchführung wird im Vergleich zur Amniozentese als schwieriger erachtet, da der Eingriffsweg begrenzter ist. (45)

Als Schwachpunkt der CVS gilt die Möglichkeit von Fehldiagnosen durch die Untersuchung von Plazentagewebe, welches extraembryonales Material darstellt und somit nicht zwingend dem Karyotyp des Fetus entsprechen muss. In 1-2% der Fälle zeigt sich ein „confined placental mosaicism“, also ein auf die Plazenta beschränktes Mosaik. In diesem Fall sollte eine ergänzende Amnio- oder Chordozentese erfolgen. (60) Weitere Komplikationen umfassen:

- Vaginale Blutungen bei bis zu 10%, besonders bei transzervikaler CVS (51)
- Gefahr der verstärkten maternalen Antikörperbildung bei Rhesusinkompatibilität (38,45)
- Vertikale Transmission einer maternalen Infektion (z.B. Hepatitis, HIV) (38)
- Fruchtwasserleckage oder Chorioamnionitis (51)

Publikationen von vermehrt auftretenden Extremitätenfehlbildungen oder Präeklampsie infolge einer CVS ließen sich nicht bestätigen. (45,61)

#### **2.1.4 Chordozentese**

Die Chordozentese bezeichnet eine pränataldiagnostische und selten therapeutische ultraschallgesteuerte Punktion der fetalen Nabelschnur, vorrangig zur Gewinnung fetalen Blutes (englisch „fetal blood sampling“, FBS). (62,63)

Grundsätzlich wird eine Durchführung ab 18+0 SSW empfohlen, ab der 20. SSW wird die technische Handhabung jedoch als weniger komplex beschrieben. (38,51)

Die fetale Verlustrate von 3.2% bei einem eingriffsbedingten Risiko von 1-2% ist im Vergleich zu herkömmlichen invasiven Methoden deutlich höher, weshalb die Chordozentese nur mehr selten durchgeführt wird. (51) Für spezielle Fragestellungen zur fetalen Hämatologie und Immunologie ist die Beurteilung fetaler Blutproben jedoch unabdinglich, beispielsweise für fetale Leber-, Nieren- oder Gerinnungsparameter, den Säure-Basen-Haushalt sowie Erythrozyten- und Thrombozytenmerkmale. (38,45)

Eine Karyotypisierung mittels FBS wird meist nur mehr zur Klärung eines chromosomalen Mosaiks nach vorangegangener AC durchgeführt – ein endgültiges Ergebnis liegt hierbei nach 48-72 Stunden vor. (38,51)

## 2.2 Nicht-invasive Untersuchungen

Alle verfügbaren genetischen nicht-invasiven pränatalen Untersuchungen entsprechen laut aktuellem Konsens Screeningverfahren. Wie zuvor beschrieben, dienen sie zur Risikoabschätzung einer genetischen Anomalie des Feten – zur sicheren Diagnose oder Ausschluss einer solchen ist eine invasive Diagnostik weiterhin unverzichtbar. (38)

Die Screeningtests für Chromosomenfehlverteilungen basieren grundsätzlich auf einer Risikoberechnung anhand von maternalem Alter, sonographischen Markern, Serumparametern, zellfreier DNA oder einer Kombination dieser. (45) Tabelle 2 ordnet die gängigen Methoden dem jeweiligen Trimenon zu.

**Tabelle 2** Gängige Screeningverfahren (6)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Screeningmethode</b>
<b>Unabhängig</b>	Mütterliches Alter
<b>1. Trimenon</b>	Mütterliches Alter + Nackentransparenz Ersttrimesterscreening
<b>2. Trimenon</b>	Triple Test Quadruple Test
<b>1. und 2. Trimenon</b>	Integriertes Screening Sequenzielles Screening Contingent-Screening

### 2.2.1 Ultraschallscreening

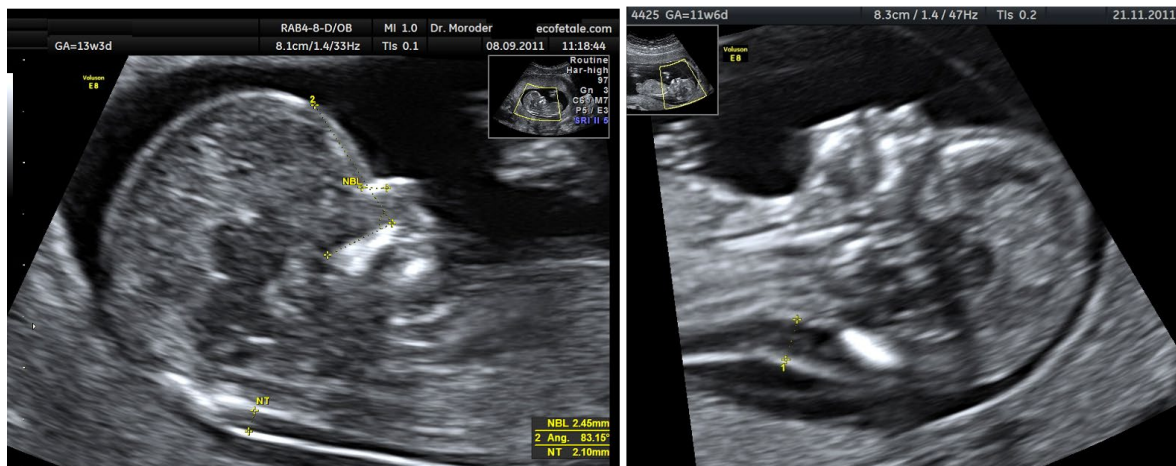
Die sonographische Untersuchung ist schon seit vielen Jahren fest in der Schwangerenvorsorge verankert. Heutzutage werden diese Untersuchungen in Basisscreening und erweitertes Screening eingeteilt. (45) Die in Österreich im Rahmen des Mutter-Kind-Passes empfohlenen Sonographien entsprechen einem Basisscreening und sollten jeweils zwischen der 8. und 12. SSW, der 18. und 22. SSW sowie der 30. und 34. SSW durchgeführt werden. (64) Diese Basisuntersuchungen zielen darauf ab, die kindliche Entwicklung zu überwachen, Hinweise für fetale Erkrankungen ausfindig zu machen und Risiken für Mutter und Kind, beispielsweise eine Plazentainsuffizienz, frühzeitig zu erkennen. (6)

Im Mittelpunkt stehen vor allem im frühen Screening die körperliche Integrität der Schwangerschaft, Bestimmung von Gestationsalter und Anzahl der Feten sowie die Diagnostik grober Auffälligkeiten der fetalen Entwicklung. (6,45) Die Vorgehensweise bei Basis-Ultraschalluntersuchungen wurde bereits hinreichend beschrieben, dementsprechend existieren detaillierte Guidelines zur Durchführung, darunter von der ISUOG oder der OEGGG. (65–67)

Das genetische Ultraschallscreening zählt zusammen mit dem Fehlbildungsscreening zur erweiterten Stufe des Screenings. (45) Eine frühe Fehlbildungsdiagnostik ist bereits ab 11+0 bis 13+6 SSW möglich. Die fetale Anatomie lässt zwar zu diesem frühen Zeitpunkt nur begrenzte Aussagen zu, doch bei ausreichender Qualifikation können bis zu 60% der im 2. Trimenon diagnostizierbaren Defekte bereits hier erkannt werden. Einige fetale Malformationen haben ein besonders hohes Risiko für eine zugrundeliegende Chromosomenstörung, wie etwa die fetale Megazystis, eine Omphalozele, eine Holoprosenzephalie, atrioventrikuläre Septumdefekte oder eine Zwerchfellhernie. (45,48) Kagan et al. publizierten 2010 eine retrospektive Studie, die ein Screening von knapp 60.000 Schwangeren beinhaltete, und fanden Chromosomenanomalien bei 65.9% der Feten mit Holoprosenzephalie, 55.3% mit Omphalozele und 31.4% mit Megazystis. (68)

Nichtsdestotrotz liegen die Erkennungsraten für schwere Fehlbildungen im 1. Trimenon insgesamt meist nur bei 40-45%, weshalb in vielen Fällen eine verbreiterte Nackentransparenz der wegweisende sonographische Marker für eine genetische Aberration ist. (45) Die Nackentransparenz (NT) bezeichnet einen echoleeren Flüssigkeitsspalt im Nackenbereich, der in Bezug zur Scheitel-Steiß-Länge gesetzt wird. (48,49) Eine Vergrößerung der Nackentransparenz gibt einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einerseits für eine Chromosomenfehlverteilung, ist andererseits aber auch mit Aneuploidie-unabhängigen Anomalien wie Herz- oder Bauchwanddefekten assoziiert. (4,49) Außerdem zeigt sich eine positive Korrelation mit dem Gesamtrisiko für Spontanaborte bzw. intrauterine Fruchttode. (48)

Abbildung 3 zeigt zwei Ultraschallbefunde zum Vergleich der NT zwischen einem euploiden Fetus und einem Fetus mit Trisomie 21. (69,70)



a. Bild: „Ultrasound image of measurements of fetal nuchal translucency, facial angle and nasal bone at 13 weeks of pregnancy.“ von Wolfgang Moroder Lizenz: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

b. Bild: „Enlarged NT and absent nasal bone in a fetus at 11 weeks with Down syndrome“ von Wolfgang Moroder Lizenz: [CC BY-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/)

**Abbildung 3** a. Normale fetale Nackentransparenz in der 13. SSW (69)

b. Verbreiterte Nackentransparenz bei Trisomie 21 in der 11. SSW (70)

Wird die NT zur Wahrscheinlichkeitsberechnung einer Trisomie 21 mit dem Basisrisiko entsprechend dem mütterlichen Alter in Verbindung gebracht, liegt die Detektionsrate bei 70% innerhalb der Hochrisikogruppe. (71)

Wenn sich der Flüssigkeitsspalt über die Länge des Fetus ausdehnt und mit Septen versehen ist, spricht man von einem Hygroma colli. In einer retrospektiven Studie wurde bei 87% der knapp 1.000 betrachteten Feten mit zervikalem Hygroma ein abnormales fetales Outcome beobachtet, darunter Chromosomenanomalien, schwere Fehlbildungen und Abort. (4,45)

Weitere sonographische Marker des ersten Trimenons beinhalten ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein, abnormalen Blutfluss im Ductus venosus sowie Regurgitation über der Trikuspidalklappe – diese Marker konnten mit Aneuploidie, insbesondere Trisomie 21, in Verbindung gebracht werden. Ihr klinischer Nutzen wird jedoch kontrovers diskutiert, da die Bestimmung eine hohe technische und zeitliche Herausforderung darstellt. (45,72) Eine Interpretation auf Basis der NT oder Serologie kann jedoch die Testgüte der Screeningverfahren verbessern. Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings können zum Beispiel bei gleichbleibender Sensitivität die falsch-positiven Ergebnisse gesenkt werden. (45,48) Zusammenfassend sollte der Schwangeren bei Vorliegen einer erhöhten NT genetische Beratung und Diagnostik inklusive fortführendem Fehlbildungs-

ultraschall im 2. Trimenon sowie hinsichtlich möglicher Herzdefekte eine kardiale Echographie angeboten werden. (4)

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Malformationen in der Schwangerschaftsmittle am besten dargestellt werden können. Ferner gibt es fetale Anomalien, die sich erst im späten 2. oder im 3. Trimenon manifestieren, wie die Mikrozephalie oder Darmatresie. (2) Der optimale Zeitpunkt für ein gezieltes Fehlbildungsscreening liegt laut des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zwischen 18 und 22 SSW. (4)

Während Feten mit Trisomie 13 oder 18 meist schwere Fehlbildungen haben, die mit Ultraschalltechnik gut detektierbar sind, leiden nur 27% der Feten mit Trisomie 21 an schwerwiegenden Malformationen. Deshalb können sogenannte „soft marker“ beurteilt werden – Auffälligkeiten, welche im Allgemeinen nicht pathologisch sind, jedoch bei genetischen Aberrationen häufiger auftreten. Dazu gehören eine verdickte Nackenfalte ( $\geq 6\text{mm}$ ), verkürztes bzw. fehlendes Nasenbein, Pyelektasie, hyperechogener Darm, Ventrikulomegalie, kurzes Femur oder kurzer Humerus, hyperechogene intrakardiale Foci und Plexus-choroideus-Zysten. (4,72) Bei Auftreten eines Softmarkers sollte laut aktuellem Konsens eine weitere Abklärung mittels cfDNA, Quadruple Test oder Amniozentese angeboten werden. In Verbindung mit einem unauffälligen Ergebnis eines zuvor durchgeführten Aneuploidiescreenings hat ein isoliert auftretender Softmarker jedoch keine Handlungskonsequenz. (4)

Das Ultraschallscreening hat den entscheidenden Vorteil, dass weder für Mutter noch Kind Gefahren im Rahmen der Untersuchung entstehen. Außerdem legen die Informationen, die mit Hilfe der Sonographie gewonnen werden können, den Grundstein für das weitere Vorgehen – durch Bestimmung des Gestationsalters, der Lebensfähigkeit und Anzahl der Feten sowie durch Erkennung eines „vanishing twin“ oder leeren Gestationssackes. (4,72) Nachteile liegen in der anspruchsvollen und zeitaufwändigen Durchführung, weshalb eine NT-Messung aufgrund fehlender Expertise nicht immer möglich ist. Ebenso kann ein Versagen in ungünstiger fetaler Position, mütterlichem Habitus oder altmodischem technischen Equipment begründet sein. (4) Im Allgemeinen ist die Sonographie ein wertvolles Tool um Feten mit genetischen Anomalien zu identifizieren, zeigt aber erst in Kombination mit anderen Screeningmodalitäten die größte Effektivität und Effizienz. (72)

## 2.2.2 Serumscreening

Der erste biochemische Marker, der in der Pränatalmedizin entdeckt wurde, war das Alpha-1-Fetoprotein (AFP). Schon vor fast vierzig Jahren konnte bei der Suche nach Neuralrohrdefekten eine erniedrigte Konzentration des Eiweißes im 2. Trimenon mit Trisomie 21 in Verbindung gebracht werden. Kurz darauf wurden freies Östriol (uE3) und humanes Choriongonadotropin (HCG) als zusätzliche Marker identifiziert, was zur Einführung des Triple Tests in der Schwangerenvorsorge führte. (2,26) Aufgrund der niedrigen Sensitivität von 69% zur Erkennung einer Trisomie 21 wird der Triple Test heute kaum noch durchgeführt. (4)

Eine bessere Variante des Serumscreenings stellt hingegen der Quadruple Test dar. Ergänzend zu den Markern des Triple Tests wird das Inhibin A bestimmt und in Kombination mit mütterlichen Faktoren wie Alter, Gewicht, Herkunft und vorbestehendem Diabetes mellitus in ein Risikomodell eingesetzt. (2,4) Malone et al. analysierten Ergebnisse von unterschiedlichen Screeningmethoden bei fast 40.000 Schwangeren und ermittelten beim Quadruple Test eine Detektionsrate für Trisomie 21 von 81% bei einer Falsch-positiven Rate von 5%. (73)

Die Anwendung des Quadruple Tests wird zwischen 15+0 und 18+0 SSW empfohlen, kann aber bis Ende der 22. SSW stattfinden. Der Test stellt dementsprechend eine Form des Zweittrimester-Screenings dar. (4) Insgesamt erlaubt der Test eine Einschätzung des Risikos für Trisomie 18 und 21 sowie Neuralrohrdefekte. (4) Neue Studien vermuten außerdem Hinweise für beispielsweise das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, eine rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, und vergleichbare Störungen. (74)

Da die Konzentrationen aller biochemischen Marker vom Gestationsalter abhängig sind, werden die Werte in Bezug auf den jeweiligen Durchschnittswert berechnet und dementsprechend als Vielfache des Medianwertes („multiple of the median“, MoM) angegeben. Das Serumscreening setzt somit eine verlässliche, vorwiegend sonographische Bestimmung des Gestationsalters voraus. (2) Die Serummarker werden noch von einigen anderen Faktoren beeinflusst, die nur zum Teil in die Wahrscheinlichkeitsrechnung einfließen und somit Potential für falsche Ergebnisse bergen. Dazu zählen mütterliches Gewicht, Nikotinkonsum, Ethnie, Parität, Anzahl der Feten, vorausgegangene Ovulationsinduktion oder In-

vitro-Fertilisation, Diabetes mellitus Typ 1, sowie laborchemische Faktoren wie beispielsweise die Umgebungstemperatur. (2,48)

Die Vorteile des Serumscreenings umfassen die einfache Durchführbarkeit, die lediglich einer Blutabnahme entsprechenden Risiken, sowie die Tatsache, dass nur eine einmalige Untersuchung notwendig ist. Außerdem wird keine spezialisierte sonographische Bildgebung benötigt. Dies wirkt sich jedoch auch nachteilig auf die Detektionsrate aus, die für Trisomie 21 niedriger ist als Ersttrimester- und andere kombinierte Tests. (4) Ebenfalls ein Minuspunkt ist die fehlende Aussagekraft bezüglich der Trisomie 13. (75) Der größte Nachteil liegt jedoch im späten Zeitfenster der Durchführung.

Summa summarum könnte der Quadruple Test vorwiegend bei Frauen, die sich zum ersten Mal im 2. Trimenon in der Pränatalmedizin präsentieren, oder im Rahmen eines Zweistufenscreenings eine sinnvolle Anwendung finden.

### **2.2.3 Ersttrimesterscreening**

Das heutige Ersttrimesterscreening (ETS) geht auf Wald et al. zurück, die in den 90ern in einer Analyse von drei Studien mit insgesamt 1.109 Schwangeren herausfanden, dass durch Kombination von sonographischen und serologischen Markern 80% der Trisomie 21 Schwangerschaften bereits im ersten Trimenon identifiziert werden können. (29) Heutzutage besteht der „Combined Test“ aus einer Risikoberechnung anhand des maternalen Alters, der Nackentransparenz und den Serumparametern freies  $\beta$ -hCG sowie PAPP-A. (43) PAPP-A bezeichnet das „pregnancy-associated plasma protein A“, ein Plazentaprodukt, das bei Aneuploidie im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften durchschnittlich erniedrigt ist. Ab Ende des 1. Trimenons nimmt der Informationsgehalt des PAPP-A-Serumspiegels jedoch stark ab. (48) Entgegengesetzt verhält sich das  $\beta$ -hCG, dessen Aussagekraft mit steigendem Gestationsalter zunimmt. (48)

Der empfohlene Zeitraum für das Ersttrimesterscreening entspricht deshalb einem Gestationsalter von 10-14 Wochen. (4) Die frühe Durchführbarkeit repräsentiert einen großen Vorteil der Methode und erlaubt in den meisten Fällen eine Beruhigung der Eltern zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Andererseits ermöglicht es bei auffälligem Ergebnis, sofern von der Schwangeren

gewünscht, einen emotional weniger belastenden und durchschnittlich komplikationsärmeren Abbruch der Schwangerschaft. (76)

Die deutschsprachigen Gesellschaften für Ultraschall in der Medizin beschreiben das Ersttrimesterscreening als kostengünstige und von den meisten GynäkologInnen durchführbare Untersuchung. (43) Es erlaubt eine Einschätzung des Risikos für die häufigsten Trisomien 13, 18 und 21, ebenso wie der Wahrscheinlichkeit anderer genetischer, struktureller oder plazentarer Störungen. (4,43,77) So können die Konzentrationen der Serummarker Hinweise für maternale und paternale Triploidie oder das Turner-Syndrom liefern. (48) Tabelle 3 illustriert das typische Verhalten der beiden serologischen Parameter bei den häufigsten Chromosomenfehlverteilungen.

**Tabelle 3** Verhalten der Serummarker bei den häufigsten Chromosomenanomalien (48)

Aneuploidie	PAPP-A	$\beta$ -hCG
<b>Trisomie 21</b>	↓	↑
<b>Trisomie 18</b>	↓	↓
<b>Trisomie 13</b>	↓	↓
<b>Triploidie (paternal)</b>	↓	↑↑
<b>Triploidie (maternal)</b>	↓↓	↓↓
<b>Turner-Syndrom</b>	↓	=
Im Vergleich zu euploider Schwangerschaft: ↓: erniedrigt, ↓↓: stark erniedrigt, ↑: erhöht, ↑↑: stark erhöht, =: kein Unterschied		

In der zuvor bereits beschriebenen Studie publizierten Malone et al. eine Detektionsrate für Trisomie 21 von 87%, wenn das Screening in der 13. SSW erfolgte. Falsch-positive Ergebnisse erhielten 5% der Frauen. (73) Eine Möglichkeit, die Testgüte zu verbessern, gelingt durch Kombination mit sonographischen Markern des ersten Trimesters. Durch Berücksichtigung des fetalen Nasenbeins, des Trikuspidal- und Ductus-venosus-Flusses kann die falsch-positive Rate auf 2.5% gesenkt werden, wie Nicolaidis et al. 2011 bewiesen. (78)

Die Screeningleistung könnte auch durch Miteinbeziehen zusätzlicher Serummarker erweitert werden. Diskutiert wird die Bestimmung von PIGF und AFP. PIGF bezeichnet den „placental growth factor“, der bei fetaler Trisomie 21 gemeinsam mit AFP eine niedrige Konzentration zeigt, und zusätzlich zum Screening für Präeklampsie verwendet werden kann. (45,76) Würde die NT mit diesen vier Parametern kombiniert werden, könnten bei einer Detektionsrate von 90% die falsch-positiven Ergebnisse auf 2% dezimiert werden. (45)

Abseits des genetischen Screenings zeigt der ETS indessen auch großes Potential zur frühzeitigen Prädiktion von maternofetalen Erkrankungen, einschließlich Präeklampsie, Frühgeburt, Fehl- oder Totgeburt, fetaler Wachstumsrestriktion oder Makrosomie und Gestationsdiabetes. Die von Nicolaides et al. entwickelte Risikokalkulation basiert auf einer Kombination mütterlicher Merkmale und Vorgeschichte mit Ergebnissen biophysikalischer und -chemischer Tests. (79)

Ein weiterer Pluspunkt liegt im Ersttrimesterscreening als „single time point test“, was beschreibt, dass nur eine einmalige Untersuchung notwendig ist. (4) Die Risiken entsprechen hierbei lediglich denen einer konventionellen Blutabnahme.

### **2.2.3.1 Mögliches Vorgehen nach Ersttrimesterscreening**

Da der Combined Test als Screeningmethode nur Wahrscheinlichkeiten für ein abnormes fetales Outcome gibt, bleibt die Frage, wie mit den unterschiedlichen Ergebnissen umzugehen ist. Kozlowski et al. haben dazu Empfehlungen für den deutschsprachigen Raum erstellt. (43)

Ein niedriges Risiko wird demnach ab einer Wahrscheinlichkeit von 1:1.000 angegeben und bedarf keiner genaueren Untersuchung. Der Bereich hohen Risikos beginnt meist ab einem Cut-off-Wert von 1:100. Hier sollte eine diagnostische Punktion angeboten werden, da eine cfDNA-Untersuchung die Bandbreite möglicher Erkrankungen in diesem Fall nicht abdecken kann. Die Grenzen des intermediären Risikobereichs sind Gegenstand kontroverser Diskussionen. Würde man den Cut-off zwischen intermediärem- und Hochrisikobereich anheben, würde die Detektionsrate sinken. Ein niedrigerer Schwellenwert wiederum würde in mehr diagnostischen Punktionen resultieren und die Anzahl der

falsch-positiven Ergebnisse steigern. Deshalb und unter Berücksichtigung der Abortrisiken wird davon derzeit eher Abstand genommen.

Aus heutiger Perspektive könnte bei einem intermediären Risiko zwischen 1:100 und 1:1.000 eine genauere Risikoevaluation anhand von cfDNA oder sonographischen Softmarkern sinnvoll sein. (43)

## **2.2.4 Zweistufen-Screening**

### **2.2.4.1 Integriertes Screening**

Bessere Performance kann durch Kombinationen von Markern des ersten und zweiten Trimenons erreicht werden. Ein Ansatz ist das integrierte Screening, welches die Messung von PAPP-A und bestenfalls der fetalen NT im 1. Trimenon voraussetzt, gefolgt von den vier Markern des Quadruple Tests im 2. Trimenon. Das Ergebnis wird erst nach Abschluss aller Untersuchungen kommuniziert. (45) Werden nur biochemische Marker in die Risikoberechnung miteinbezogen, wird der Begriff „serumintegriertes Screening“ verwendet. (76) Diese Form wird meist gewählt, wenn eine NT-Messung nicht möglich ist. (4) Auf diese Weise kann bloß eine Detektionsrate von 78% erreicht werden, welche sich jedoch bei Inklusion der fetalen NT auf 93% steigert – unter Berücksichtigung der Falsch-positiv-Rate von 5%. (45)

Ein Nachteil aller Zweistufenscreenings liegt im zeitlichen und logistischen Aufwand, den das zweizeitige Vorgehen mit sich bringt, auch weil die Zeitfenster zur Testung jeweils eng begrenzt sind. Besonders wichtig ist die zeitliche Einhaltung im 1. Trimenon, die nur vier Wochen umfasst. (45) Außerdem erfordert der Test, der Patientin keine Informationen über die Ergebnisse aus dem ersten Trimester preiszugeben, bis die zweite Stufe abgeschlossen ist. Dies eröffnet ethische Probleme, da es für den Arzt oder die Ärztin schwierig sein kann, auch bei offensichtlich abnormalem Befund nicht zu reagieren. Die Möglichkeit einer frühen Diagnose oder Beruhigung geht ebenso verloren. (45,76) Auch besteht die Gefahr, dass gar kein Ergebnis mitgeteilt wird, sollte der 2. Termin nicht wahrgenommen werden. (4)

#### **2.2.4.2 Sequenzielles Screening**

Eine andere Herangehensweise stellt das sequenzielle Screening dar. Hier wird zuerst ein Ersttrimestertest durchgeführt, der PAPP-A, freies  $\beta$ -hCG und die NT-Messung beinhaltet, und die Ergebnisse anschließend sofort der Patientin mitgeteilt. (4,80). Ermittelt der Test ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenanomalie, wird eine erweiterte, meist invasive Diagnostik angeboten. Alle anderen werden informiert, dass ihr Screeningergebnis negativ ist. Der nächste Schritt ist der Quadruple Test im 2. Trimenon, im Anschluss erhält die Schwangere ein kombiniertes Endergebnis. (4)

Das sequenzielle Vorgehen zeigt mit 95% eine vergleichbare Detektionsrate mit dem integrierten Screening, jedoch mit dem großen Vorteil, dass ein Teil der Informationen bereits im 1. Trimenon kommuniziert werden kann. Dies ermöglicht gegebenenfalls frühere diagnostische Maßnahmen und gibt Zeit, um reproduktive Möglichkeiten abzuwägen. (4) Der Test zieht insgesamt also Vorteile aus der höheren Detektionsrate, die ein Zweistufenscreening mit sich bringt, unter nur minimaler Steigerung der falsch-positiven Ergebnisse. (4) Dadurch ergibt sich jedoch auch wieder der Nachteil, dass eine zweimalige Probeentnahme mit entsprechendem zeitlichen und logistischen Aufwand notwendig ist. (45)

#### **2.2.4.3 Contingent-Screening**

Einen Versuch, die zweimalige Testung zumindest zu limitieren, bietet das kontingente Screening. Der Begriff Kontingenz hat in diesem Bezug seine Herkunft aus der Logik und bedeutet „*Möglichkeit und gleichzeitige Nichtnotwendigkeit*“. (81) Dementsprechend werden Schwangere anhand der Ergebnisse des Ersttrimesterscreening entweder der Hochrisikogruppe, der intermediären oder der niedrigen Risikogruppe zugeordnet. (76) Den Frauen mit dem höchsten Risiko wird eine invasive Diagnostik oder cfDNA-Untersuchung nahegelegt – das betrifft ungefähr 1%. (4,76) Weiteren 15-20%, entsprechend der intermediären Risiko-gruppe, wird ein Quadruple Test im 2. Trimenon mit anschließender Risikorevision angeboten. (76) Die Cut-off Werte für ein intermediäres Risiko liegen meist bei einer Wahrscheinlichkeit zwischen 1:100 und 1:1.000. (43) Allen Anderen, denen das Ersttrimesterscreening eine niedrige Wahrscheinlichkeit berechnet hat, werden

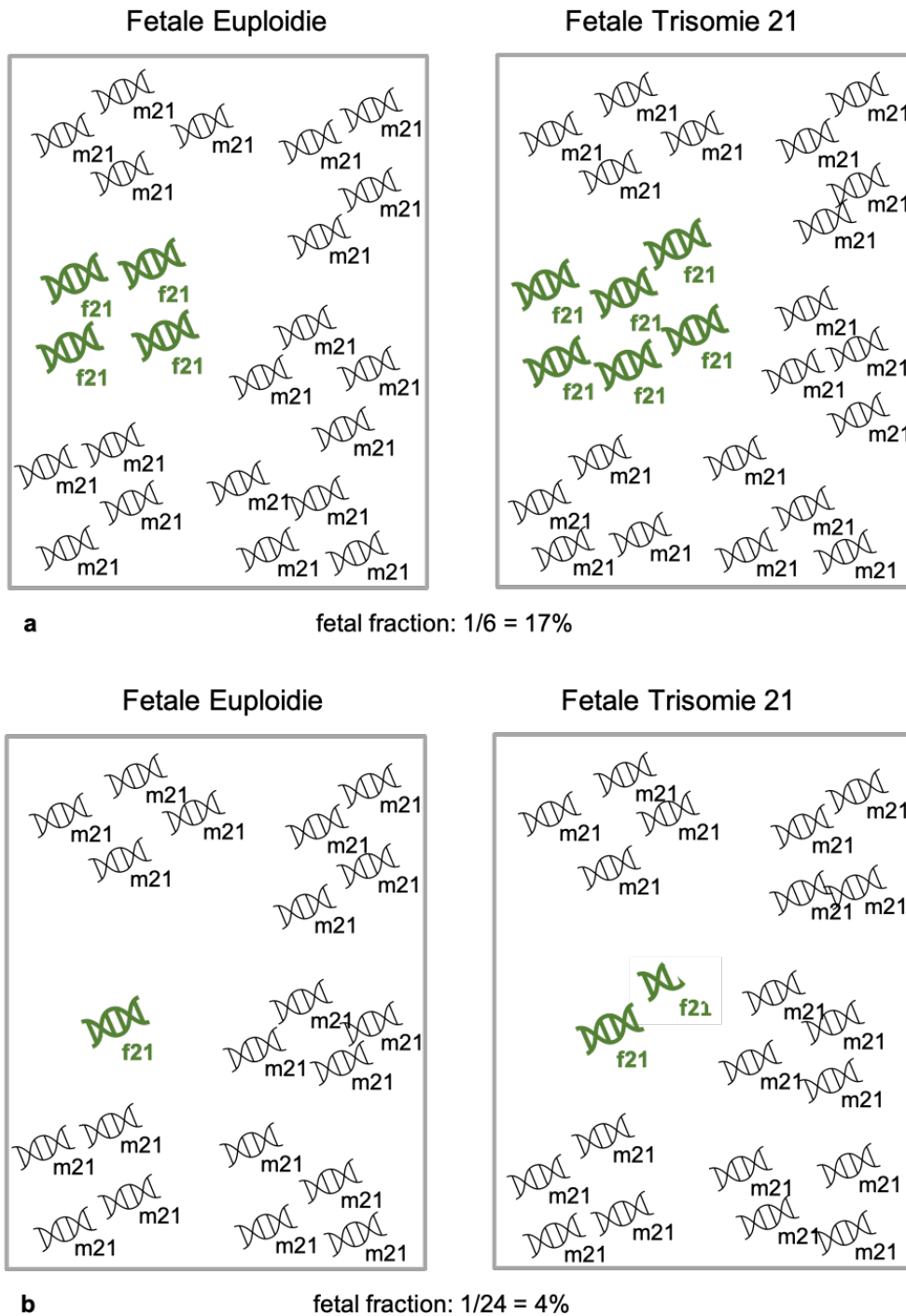
keine weiteren Maßnahmen empfohlen. (4) Diese Einteilung sollte höhere Detektionsraten mit gleichzeitig niedriger Falsch-positiver-Rate gewährleisten und die Zahl an Screeningtests im 2. Trimenon senken. In einer Meta-Analyse von Cuckle et al. 2005 wurde eine Detektion von 88-94% erhoben, je nachdem ob  $\beta$ -hCG oder freies  $\beta$ -hCG bestimmt wurde. Bei 15% der Schwangeren wurde ein anschließendes Zweitrimesterscreening durchgeführt. Von den Formen des Zweistufenscreenings beschrieben sie das Contingent-Screening aus diesem Grund als effizienteste Methode. (80)

## **2.2.5 Nicht-invasiver Pränataltest**

### **2.2.5.1 Prinzip**

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) ist hierzulande seit 2012 verfügbar und wird nun weitläufig als Screeningtest für Chromosomenanomalien angewandt. (6,10) Er beruht auf der Analyse von Fragmenten zellfreier fetaler DNA (englisch „cell-free fetal DNA“, cfDNA) in der mütterlichen Zirkulation, deren Entdeckung auf die Arbeitsgruppe von Dennis Lo zurückgeht. (30) Der Großteil der DNA stammt hierbei vom mütterlichen Genom, doch 3-13% der gesamten zellfreien Nukleinsäuren sind fetalen Ursprungs. (4) Dieser Anteil wird als „fetal fraction“ bezeichnet und entstammt den Trophoblastzellen der Plazenta, die nach Apoptose in die maternale Zirkulation übertreten. (38,82) Die DNA-Bruchstücke können bereits wenige Stunden nach der Geburt nicht mehr nachgewiesen werden, weshalb eine Verfälschung durch eine vorangegangene Schwangerschaft ausgeschlossen ist. (45)

Die Probe wird üblicherweise durch die Methode des „next generation sequencing“ (NGS) analysiert, welche auf der gleichzeitigen Sequenzierung von massenhaft DNA-Fragmenten basiert. Das Verfahren wird deshalb auch „massively parallel sequencing“ (MPS) genannt. (38) Die Bruchstücke bestehen aus etwa 300 Basenpaaren und werden einem humanen Referenzgenom zugeordnet. Anhand der Menge und dem Muster kann auf diese Weise eine Über- oder Unterrepräsentation zum Beispiel des 21. Chromosoms demonstriert werden. (38,39,45) Abbildung 4 illustriert hierzu schematisch das Prinzip mit einem Vergleich fetaler und maternaler DNA-Fragmente bei Euploidie im Verhältnis zu einer Trisomie. (38)



**Abbildung 4** Vergleich fetaler („f21“) und maternaler („m21“) DNA-Fragmente bei Euploidie (jeweils links) und Trisomie 21 (jeweils rechts) mit unterschiedlichem fetalen Anteil („fetal fraction“)

a. Zeigt eine fetal fraction von 17%

b. Zeigt eine fetal fraction von 4%

Abbildung angelehnt an Tutschek Boris aus „Diagnostische Verfahren in der Schwangerschaft“ in „Facharztwissen Geburtsgmedizin“, Kainer Franz, Urban & Fischer Verlag, 2021, S. 74 (38)

Anhand Referenzsequenzen anderer Chromosomen kann ein relatives Überwiegen des 21. Chromosoms auf eine fetale Trisomie hinweisen. Eine höhere fetal fraction erleichtert hierbei die Detektion. (38)

Ein zweiter Ansatz basiert auf der Analyse von Einzelnukleotidpolymorphismen (englisch „single nucleotide polymorphism“, SNP), welche eine Unterscheidung zwischen maternaler, plazentarer und gegebenenfalls paternaler DNA ermöglichen sollen. (43,45)

In der Klinik wird jedoch vorrangig das „targeted sequencing“, eine Form des MPS, verwendet. Es erlaubt die gezielte Amplifizierung der relevanten Chromosomen 13, 18, 21, X und Y, was den Sequenzierungsaufwand deutlich senkt. Erste Ergebnisse sind nach ungefähr einer Woche erhältlich, bei kommerziellen Anbietern liegt die Wartezeit bis zur Ergebnisbesprechung meist bei 2 Wochen. (45)

Der NIPT ist ab einem Gestationsalter von 9-10 SSW möglich und kann bis zur Entbindung durchgeführt werden, was einen klaren Vorteil gegenüber anderen Screeningmethoden darstellt. (4) Auch die Testperformance ist überzeugend – Gil et al. publizierten 2017 eine großangelegte Metaanalyse von 35 Studien. Sie ermittelten Detektionsraten für Trisomie 21, 18 und 13 von 99.7%, 97.8% und 99.0% bei einer Falsch-positiv-Rate von jeweils nur 0.04%. Für die Monosomie X wurde eine Detektionsrate von 95.8% und eine Falsch-positiv-Rate von 0.14% erbracht. (43,83)

Die cfDNA-Analyse ist somit das Screeningverfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die verbreitetsten Aneuploidien. Nichtsdestotrotz bleibt der NIPT ein Screening, weshalb ein positiver Befund eine diagnostische Punktion bedingt. (43) Hinzu kommt, dass die zellfreie DNA als Gesamtes sowie die fetale Komponente ebenjener von einigen Faktoren beeinflusst werden und dadurch Möglichkeiten für falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse bergen. (4)

### 2.2.5.2 Mögliche Störfaktoren

Die Interpretation des NIPT kann durch folgende Faktoren eingeschränkt sein:

- Niedrige fetal fraction (82)

Der Grenzwert liegt hier meist zwischen 2-4%, bei einem Wert darunter bleibt die Analyse ergebnislos. (38) Unter der Gruppe der Testversager konnten deutlich erhöhte Raten an Aneuploidien, insbesondere Trisomie 13 und 18 sowie Triploidien, festgestellt werden. In diesem Fall sollte demnach eine detaillierte Ultraschalluntersuchung sowie diagnostische Punktion folgen. (43) Eine Korrelation zwischen niedriger plazentarer DNA und Trisomie 21 konnte hingegen nicht beobachtet werden. (43,82) Maßgeblich beeinflusst wird die fetal fraction auch vom Gestationsalter. Sie steigt mit Fortschreiten dieser, ist aber zwischen der 12. und 17. SSW relativ stabil. (82) Eine positive Korrelation zeigt sich außerdem mit den serologischen Parametern PAPP-A,  $\beta$ -hCG, und PIGF. (84) Auch das Rauchen hat einen anteilssteigernden Einfluss. (45) Ein erhöhter BMI und fortgeschrittenes Alter der Mutter sowie vorangehende reproduktionsmedizinische Maßnahmen sind mit einer niedrigen fetal fraction assoziiert. Ebenso führt die Gabe von niedermolekularem Heparin zu einer Erniedrigung. (43,84) Bei Mehrlingsschwangerschaften ist im Falle einer Monozygotie ein ausreichender plazentarer Anteil zu erwarten, was durch die identen chromosomalen Merkmale erklärt werden kann. Bei dizygoten Zwillingen ist die Untersuchung weitaus komplexer, da von den beiden Feten unterschiedliche Mengen an cfDNA stammen können. Außerdem ist im Fall eines positiven Ergebnisses meist nur ein Fetus betroffen, weshalb bei einer Zwillingsschwangerschaft vorgeschlagen wird, nicht die gesamte fetale Fraktion, sondern die niedrigere der beiden zur Risikoeinschätzung zu verwenden. (85)

- Maternale Malignität (36)
- Plazentare Mosaik

Auch „confined placental mosaicism“ genannt, beschreibt der Begriff ein Mosaik, das nur auf die Plazenta beschränkt ist und die chromosomalen Strukturen des Fetus nicht betrifft. (36) Anschaulich wird dies in einem Case Report von Hall et al. 2013. In diesem Fall zeigte der NIPT im ersten Trimenon ein positives Ergebnis für Trisomie 13, ebenso die anschließende Chorionzottenbiopsie. Die zytogenetische

Untersuchung von Fruchtwasser und postnatal gewonnenem Nabelschnurblut war hingegen unauffällig. In der Karyotypisierung der in vier Quadranten eingeteilten Plazenta zeigte sich eine Beschränkung des Mosaiks auf zwei Quadranten – die beiden anderen wiesen einen normalen Karyotyp mit 46,XY auf. (86)

- „Vanishing twin“
- Chromosomenanomalien bzw. Mosaike der Schwangeren (43)
- Frühere Organ- oder Knochenmarktransplantationen der Mutter (36)

### **2.2.5.3 Nachweismöglichkeiten**

Wie bereits angeschnitten, zeigt die cfDNA hervorragende Detektionsraten für die häufigsten autosomalen und gonosomalen Aneuploidien, die durch zahlreiche Studien gestützt sind.

Der NIPT kann ebenso zur Bestimmung der fetalen Blutgruppe inklusive Kell, C, c, E und e angewandt werden. Klinisch besonders wichtig ist das Rhesus-Merkmal-D, wofür eine Erkennungsrate von über 99.7% herrscht. Folglich könnte die Anti-D-Gabe dadurch auf nachgewiesene Rhesus-D-positive Feten limitiert werden. (43)

Auch abgesehen von der Monosomie 45,X sind ausreichend Daten zur Detektion von Aneuploidien der Geschlechtschromosomen („sex chromosome aneuploidies“, SCA) belegt. Die Erkennungsrate für andere häufige SCA (Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Diplo-Y-Syndrom) ist zwar niedriger, liegt aber dennoch bei 82-90%. Die europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Humangenetik empfehlen aber derzeit, Befunde bezüglich der Geschlechtschromosomen aufgrund ethischer Bedenken nicht zu offenbaren. (87)

Der NIPT stellt außerdem die einzige Screeningmethode zur frühzeitigen Ermittlung des fetalen Geschlechts dar, welches in über 99% richtig bestimmt wird. Dem Gendiagnostikgesetz entsprechend darf dies jedoch nicht vor 14+0 SSW kommuniziert werden, obwohl es in speziellen Fällen schon vorab von Vorteil wäre. Ein gutes Beispiel ist das adrenogenitale Syndrom. Weist der NIPT auf ein fehlendes SRY- oder DYS14-Gen bei einem weiblichen Fetus hin, könnte eine frühe Steroidgabe eine Virilisierung verhindern. Ebenso wäre die Geschlechtsbestimmung bei X-chromosomalen Erkrankungen von Vorteil. (43)

Für seltene Aneuploidien, Deletionen oder Duplikationen ist die Datenlage jedoch wenig repräsentativ. Mit einer gesamten Prävalenz von 0.3-0.8% liegt außerdem der positive prädiktive Wert bei bloß 8%. Ein Screening auf seltene Aneuploidien wird deshalb derzeit nicht empfohlen. (43)

Gleichermaßen problematisch ist der Nachweis einer Triploidie, der meist aufgrund niedriger fetal fraction nicht gelingt – im Gegensatz zum Ersttrimesterscreening, das hier eine hohe Detektion besitzt. (38,43) Nur der SNP-basierte Ansatz zeigt Potential zum Nachweis einer Triploidie. (4)

Mittlerweile ist eine Vielzahl monogener Erkrankungen nachweisbar, insbesondere autosomal-dominante Erkrankungen. Dazu gehören beispielsweise die Achondroplasie und thanatophore Dysplasie. (43) Auch der Einsatz von Genpanels wird derzeit evaluiert. Eine neuere Studie hat hierzu 30 Gene, die mit häufigeren autosomal-dominanten Gendefekten assoziiert sind, zu einem Panel zusammengefasst und die cfDNA genutzt, um de novo- oder paternal-vererbte Erkrankungen zu detektieren. (88) Die Studie zeigte gute Ergebnisse, Schwierigkeiten verbleiben jedoch bei maternal vererbten Erkrankungen, bedingt durch die Komplexität der Unterscheidung zwischen maternalen und fetalen Allelen. (10)

Ferner bereitet der Nachweis relevanter Mikrodeletionen und -duplikationen (englisch „copy number variations“, CNV) Probleme. Derzeit können nur CNVs von >6 oder bestenfalls >3 Megabasen anhand cfDNA erfasst werden. Deshalb beschränkt sich das Screening auf die häufigsten größeren Varianten, einschließlich der Mikrodeletion 22q11,2, welche das DiGeorge-Syndrom verursacht, oder des Cri-du-Chat- sowie Prader-Willi-Syndroms. (43) Insgesamt sind die einzelnen bekannten Varianten enorm selten, weshalb die meisten CNVs positive prädiktive Werte von höchstens 4% erreichen. Der Nutzen ist dadurch schwer zu rechtfertigen. Nicht zuletzt wird das Screening für pathologische CNVs aufgrund möglicher Zufallsbefunde mütterlicher CNVs oder Tumoren derzeit nicht empfohlen. (43,87)

„Whole genome“- oder genomweites Screening ist darauf ausgelegt, über spezifische Mikrodeletionen hinaus nach großen Deletionen und Duplikationen des gesamten Genoms zu suchen. Das Screening für diese größtenteils extrem seltenen Erkrankungen ist derzeit aufgrund fehlender klinischer Validierung definitiv

nicht empfohlen, da auch keinerlei Daten bezüglich Testperformance oder falsch-positiver Ergebnisse verfügbar sind. (4,89)

Ein großer Nachteil ist der fehlende Informationsgewinn über maternofetale Erkrankungen. So ist eine Vorhersage hinsichtlich plazentar bedingter Störungen wie der Präeklampsie laut aktuellem Wissensstand mittels cfDNA nicht möglich – während das Ersttrimesterscreening eine gewisse Wahrscheinlichkeitsberechnung erlaubt. (43,79)

#### **2.2.5.4 Limitationen**

Die Anwendung des NIPT muss kritisch betrachtet werden. Abgesehen von den zuvor beschriebenen Störfaktoren, kann auch keines der aktuell meistgenutzten Testverfahren zwischen mütterlicher und kindlicher DNA unterscheiden. Auch eine Analyse basierend auf SNPs zeigte in bisherigen Studien keine Überlegenheit hinsichtlich Detektionsrate und Bandbreite erkannter Chromosomenstörungen. (43) In diesem Sinn sollte auch auf die derzeit eingeschränkte Anwendung, die nur die Chromosomen 21, 18, 13, X und Y umfasst, hingewiesen werden. Diese machen zusammen nur etwa 80-90% aller Chromosomenstörungen aus. Ebenso wird beispielsweise eine Triploidie, ein gravierendes Syndrom, vom NIPT meist nicht erkannt, wohingegen ein Ersttrimesterscreening deutliche Hinweise gibt.

Überdies sollte betont werden, dass strukturelle Fehlbildungen wesentlich häufiger vorkommen als Trisomien und nur in 10% von Chromosomenanomalien verursacht werden. Es verdeutlicht, dass eine sonomorphologische Untersuchung des Fetus durch den NIPT nicht vernachlässigt werden darf. Hier besteht auch das Risiko, der Mutter durch mangelnde Aufklärung ein falsches Gefühl von Sicherheit aufgrund eines negativen cfDNA-Ergebnisses zu vermitteln. (38,45) Um den Zustand des Fetus in vollem Umfang zu erfassen, sollte also zusätzlich ein Screening auf Fehlbildungen sowie Plazentainsuffizienz erfolgen. (77)

Summa summarum scheint es aktuell am sinnvollsten, den NIPT in ein Zweistufenscreening zu integrieren – konkret als Kombinationsmodell mit dem Ersttrimesterscreening. Das klassische, etablierte ETS soll dabei ein breiteres Spektrum an erkennbaren Erkrankungen plus typische Schwangerschaftskomplikationen abdecken, gefolgt von der cfDNA-Analyse in einem bestimmten

Kollektiv. Das Subkollektiv umfasst die Gruppe des intermediären Risikos, da diese am meisten von einer genaueren Screeninguntersuchung profitieren würde. Eine komplette Umstellung auf cfDNA-Screening wäre derzeit nicht finanzierbar, weshalb aus heutiger Sicht dieser selektive Einsatz im Sinne eines Contingent-Screenings nicht nur ressourcenschonend ist, sondern auch das volle Potential des Ersttrimesterscreenings ausschöpft. (43,45)

In der Stellungnahme der deutschsprachigen Fachgesellschaften werden die Einsatzmöglichkeiten des NIPT kritisch beleuchtet, gleichzeitig der vorgestellte Ansatz als am sinnvollsten erachtet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird aber keine klare Vorgabe ausgesprochen. (43)

## **2.3 Abgrenzung zur Präkonzeptions-/Präimplantationsdiagnostik**

Von der Pränataldiagnostik bzw. dem pränatalen Screening, bei denen die Untersuchungen erst ab Bestehen einer Schwangerschaft durchgeführt werden, abzugrenzen sind die Präkonzeptions- und Präimplantationsdiagnostik. Die Unterscheidung basiert auf dem Stadium der menschlichen Entwicklung, in dem die jeweilige Methode Anwendung findet. Die genaue Einteilung ist vor allem in rechtlicher Hinsicht von Bedeutung, da je nach Stadium unterschiedliche Gesetze greifen. (90)

### **2.3.1 Carrier Screening**

Die ersten genetischen Informationen, die bei reproduktivem Bestreben bzw. auch hinsichtlich der Fertilität bedeutsam sind, können bereits vor der Konzeption gesammelt werden. Anhand des Carrier Screenings soll den zukünftigen Eltern eine erste Risikoberechnung für eine autosomal-rezessive oder X-chromosomale Erkrankung des Kindes geboten werden. Sind beide Elternteile Konduktoren einer rezessiven Mutation der Autosomen, besteht bei jeder Schwangerschaft eine 25-prozentige Chance, dass das Kind für dieses Allel homozygot ist. Betrifft die Mutation ein X-Chromosom der Mutter, erkrankt einer von zwei männlichen Nachkommen.

Theoretisch kann das Screening in allen Lebensphasen in Betracht gezogen werden, wird jedoch präkonzeptionell als am zielführendsten erachtet. So kann die ganze Palette an Fortpflanzungsmöglichkeiten erwogen werden, einschließlich Präimplantationsdiagnostik, Samen- und Eizellspenden oder auch Verzicht auf Schwangerschaft und Adoption. (12)

Insofern empfiehlt das ACOG seit 2017 ein allgemeines Carrier Screening für Spinale Muskelatrophie, Zystische Fibrose und Hämoglobinopathien. Außerdem gibt es genetische Störungen, die in gewissen Ethnien gehäuft vorkommen, beispielsweise das neurodegenerative Tay-Sachs-Syndrom bei Osteuropäern jüdischer Abstammung. Angehörige dieser Gruppe können gezielt auf die entsprechende Genmutation getestet werden. (13)

Ein Beispiel für eine erfolgreiche Implementation des gezielten Carrier Screenings bietet Zypern. Dem mediterranen Raum angehörend, ist etwa einer von acht Bewohnern Genträger einer Mutation für  $\beta$ -Thalassämie. Aufgrund der zunehmenden Belastung für das Gesundheitssystem wurde bereits früh ein Screening etabliert – mit dem Resultat einer deutlich reduzierten Geburtenprävalenz von  $\beta$ -Thalassämie. Noch heute werden alle Paare, die in einer griechisch-orthodoxen Kirche heiraten wollen, dazu angehalten, einen Screeningnachweis vorzulegen. (91)

Das alleinige Carrier Screening basierend auf Herkunft und Abstammung hat jedoch Nachteile, da die entsprechenden genetischen Störungen zwar in betroffenen Populationen gehäuft auftreten, jedoch nicht auf diese begrenzt sind. Auch hier hat die Einführung des NGS neue Möglichkeiten eröffnet: die Hochdurchsatzmethoden erlauben den Nachweis von weitaus mehr Sequenzvarianten in kürzerer Zeit und ohne signifikant erhöhte Kosten. (12,13) Eine bekannte Firma aus San Francisco bietet beispielsweise die Testung eines individualisierbaren Genpanels an, das insgesamt über 250 rezessiv- oder X-chromosomal-vererbte Erkrankungen beinhalten kann. (92)

Derzeit ist jedoch das kommerzielle expanded Carrier Screening von begrenzter klinischer Validität, da auch Varianten für Erkrankungen inkludiert sind, die erst im Erwachsenenalter ausbrechen oder nur eine leichte Einschränkung der Lebensqualität darstellen. Die Europäische Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) empfiehlt diesbezüglich eine Beschränkung auf schwerwiegende, im Kindesalter

ausbrechende Störungen. Ferner ist die Datenlage nicht ausreichend, um eine verantwortungsvolle Implementation in die Klinik zu gewährleisten – auch die psychologischen und sozialen Auswirkungen eines solchen Angebots sollten zuvor geprüft werden. (12)

### **2.3.2 Polkörperdiagnostik**

Auch die Polkörperdiagnostik (PKD) gehört per definitionem zur präkonzeptionellen Diagnostik. Bei dem technisch hochanspruchsvollen Verfahren werden die beiden Polkörper, die als Nebenprodukt während der meiotischen Reifeteilung der Oozyte entstehen, genetisch untersucht. Es setzt somit eine künstliche Befruchtung in Form einer In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) voraus, erfolgt aber vor Abschluss der Befruchtung. (90) Dies ist in erster Linie rechtlich von Bedeutung, da die PKD somit nicht vom österreichischen Fortpflanzungsmedizingesetz geregelt wird. (15)

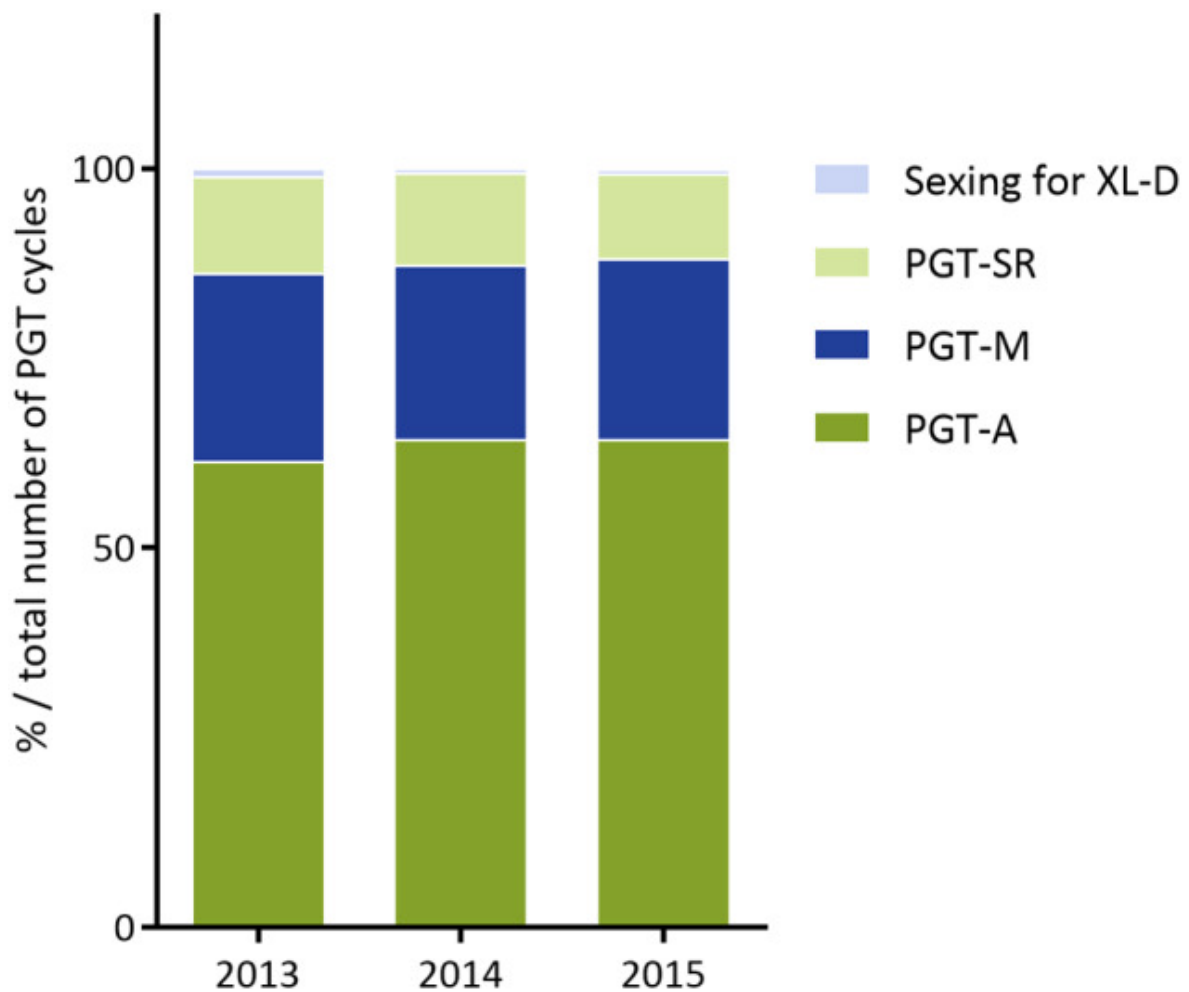
Während der 1. Polkörper noch einen kompletten Satz von 23 Chromosomen mit gepaarten Chromatiden enthält, ist der 2. Polkörper, der erst nach dem Eindringen des Spermiums in die Oozyte ausgeschleust wird, haploid. Unter Verwendung der neueren Array-CGH-Technik können alle Chromosomen mit hoher Sicherheit analysiert werden. Älteren Quellen zufolge kann so die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Trisomie 13, 18 oder 21 zu gebären, um 95% gesenkt werden. (45,93) Nachteile der PKD sind, dass nur die mütterlich vererbten Anlagen erfasst werden können und nur ein sehr begrenzter Zeitraum für die technisch aufwendige Untersuchung zur Verfügung steht. (2)

### **2.3.3 Präimplantationsdiagnostik**

Die nächste Stufe in der vorgeburtlichen Diagnostik stellt die Präimplantationsdiagnostik (PID, englisch „preimplantation genetic testing“, PGT) dar. Die Untersuchungen werden meist an Trophoektodermzellen durchgeführt, die etwa am 5. Tag nach künstlicher Befruchtung durch Biopsie der Blastozyste gewonnen werden. Im Gegensatz zur PKD können also die mütterlichen und

väterlichen Genanlagen des Embryos interpretiert werden. Die untersuchten Zellen sind jedoch Teil des Trophoblasten, der später zur Bildung der Plazenta beiträgt, während aus dem Embryoblasten der spätere Fetus hervorgeht. (45,93)

Die Blastozystenbiopsie erlaubt zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen einschließlich der Array-CGH und NGS-Technik, wodurch eine Diagnose von monogenen Erkrankungen („PGT for monogenic disorders“, PGT-M) und strukturellen (PGT-SR) oder numerischen Chromosomenaberrationen (PGT-A) möglich ist. Das ursprüngliche Ziel des PGT-A war, die Geburtenrate bei künstlichen Befruchtungen zu erhöhen, da Aneuploidien ursächlich für ein erhöhtes Spontanabortrisiko sind. (45,93) Eine 2020 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Database fasst hierzu 13 Studien mit knapp 3.000 Frauen zusammen, um Erfolgsraten von IVF mit PGT-A und IVF ohne PGT zu vergleichen. Es konnten keine qualitativ verwertbaren Unterschiede in der kumulativen Lebendgeburtenrate, der Anzahl der Erfolge nach dem ersten Embryotransfer oder der Fehlgeburtenrate nachgewiesen werden. (94) Daher wird der Einsatz von PGT-A kontrovers diskutiert, trotzdem ist die Suche nach numerischen Chromosomenaberrationen die häufigste Indikation zur Anwendung der PID. Abbildung 5 zeigt hierzu die prozentuale Verteilung nach Daten des ESHRE PGT Consortium. (95)



**Abbildung 5** Das ESHRE PGT Consortium analysiert vorrangig Daten europäischer PGT-Zentren. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Aufwärtstrend in der Zahl der Anwendungen, mit dem Aneuploidiescreening als häufigste Indikation. Grafik aus „ESHRE PGT Consortium data collection XVI–XVIII: cycles from 2013 to 2015+“, Coonen et al. on behalf of European Society of Reproduction and Embryology, 2020. Lizenz: [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (95)

Der Nutzen der PID für andere Indikationen ist jedoch unumstritten, darunter der Einsatz bei elterlichen monogenen Erkrankungen oder strukturellen Chromosomenanomalien zur Implantation des nicht-betroffenen Embryos. Da jedoch die Möglichkeit besteht, dass nach der Befruchtung ein chromosomales Mosaik entsteht, ist eine pränatale Diagnostik bei beispielsweise auffälligem Ersttrimesterscreening auch nach PID unerlässlich. (45,93)

### 3 Die gesetzliche Regelung in Österreich

Die Anwendung bzw. Zulässigkeit genetischer Präimplantations- und Pränataldiagnostik wird in Österreich vorrangig durch das Gentechnikgesetz (GTG) und das Fortpflanzungsmedizingesetz (FMed) geregelt. In engem Kontext dazu stehen die strafrechtlichen Regelungen zum Schwangerschaftsabbruch. (5,15,96)

Das GTG definiert u. a. die Voraussetzungen und Anforderungen an genetische Untersuchungen des Menschen zu medizinischen und wissenschaftlichen Zwecken oder im Rahmen der Ausbildung, und enthält die Bestimmungen für die somatische Gentherapie. Für pränatale Untersuchungen anwendbare genetische Analysen dürfen laut § 65 GTG nur der Feststellung

- einer auf eine Keimbahnmutation beruhenden Erkrankung (Typ 2),
- einer Prädisposition für eine Krankheit, für die prophylaktische oder therapeutische Möglichkeiten vorhanden sind (Typ 3),
- oder der Prädisposition einer Krankheit, welche gemäß aktuellem Wissensstand nicht behandelbar ist (Typ 4),

dienen. Typ 3 und 4 betreffen insbesondere die *„Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus“*. (5)

Folglich zählt dazu die genetische Diagnostik anhand von Amnionflüssigkeit, Chorionzotten oder Fetalblut. Eine Risikokalkulation anhand von Ersttrimesterscreening, Analyse zellfreier fetaler DNA, Serumscreening oder genetischen Ultraschalluntersuchungen – einschließlich der Bestimmung von Softmarkern – fällt ebenfalls in den Anwendungsbereich des GTG. (5,45)

Laut geltendem Recht des ersten Absatzes von § 69 GTG, ist die Beratung und Einwilligung der Schwangeren eine grundlegende Voraussetzung zur Durchführung einer vorgeburtlichen Genanalyse:

BGBI. Nr. 510/1994, § 69 Absatz 1 GTG: *„Eine genetische Analyse des Typs 2, 3 oder 4 einschließlich einer genetischen Analyse im Rahmen einer pränatalen Untersuchung, darf nur nach Vorliegen einer schriftlichen Bestätigung der zu untersuchenden Person durchgeführt werden, dass sie zuvor durch einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt über deren Wesen, Tragweite und Aussagekraft aufgeklärt worden ist und aufgrund eines auf diesem Wissen beruhenden freien Einverständnisses der genetischen Analyse zugestimmt hat. Werden diese Untersuchungen pränatal durchgeführt, so müssen Aufklärung und Zustimmung der Schwangeren auch die Risiken des vorgesehenen Eingriffes umfassen.“*

Die Beratung darf nicht direktiv erfolgen und muss die *„sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen“* beinhalten. (5) Jedoch fügt Absatz 5 des § 69 GTG das Recht auf Nichtwissen hinzu, das bei Beginn der Beratung betont werden muss. Demgemäß darf die Einwilligung zur Mitteilung der Ergebnisse bzw. den *„daraus ableitbaren Konsequenzen“* jederzeit, also auch nach schriftlicher Bestätigung und erfolgter Beratung, widerrufen werden. Außerdem muss auf die Möglichkeit einer zusätzlichen nichtmedizinischen Betreuung durch PsychologInnen, PsychotherapeutInnen oder SozialarbeiterInnen aufmerksam gemacht werden. (5)

Seit 2015 erlaubt das österreichische Fortpflanzungsmedizinrechts-Änderungsgesetz (FMedRÄG) eine präimplantative Diagnostik, die jedoch auf strenge Indikationen limitiert ist:

BGBl. Nr. 275/1992 FMedRÄG § 2a. (1):

*„Eine Präimplantationsdiagnostik ist nur zulässig, wenn*

- 1. nach drei oder mehr Übertragungen entwicklungsfähiger Zellen keine Schwangerschaft herbeigeführt werden konnte und Grund zur Annahme besteht, dass dies auf die genetische Disposition der entwicklungsfähigen Zellen und nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist, oder*
- 2. zumindest drei ärztlich nachgewiesene Fehl- oder Totgeburten spontan eintraten und diese mit hoher Wahrscheinlichkeit ihre Ursache in der genetischen Disposition des Kindes hatten oder*
- 3. auf Grund der genetischen Disposition zumindest eines Elternteils die ernste Gefahr besteht, dass es zu einer Fehl- oder Totgeburt oder zu einer Erbkrankheit des Kindes kommt.“*

Die Methoden der PID im Sinne des FMedRÄG sind definiert als genetische Untersuchungen entwicklungsfähiger Zellen vor deren Einbringen in den Körper einer Frau, oder *„anderer nach Abschluss der Befruchtung der Eizelle entstehender Zellen“*. Daraus lässt sich schließen, dass die Polkörperdiagnostik aufgrund ihres früheren Anwendungszeitpunktes in Österreich uneingeschränkt erlaubt ist. (15)

Da die Konsequenz einer vorgeburtlichen Analyse oftmals die Entscheidung zu einem Schwangerschaftsabbruch ist, sind rechtliche Vorgaben eng mit dem Strafgesetzbuch verbunden. Entsprechend § 96 StGB wird der Abbruch einer Schwangerschaft grundsätzlich mit einer Freiheitsstrafe von bis zu einem Jahr oder einer Geldstrafe von bis zu 720 Tagessätzen bestraft. § 97 StGB normiert allerdings drei Ausnahmefälle, in denen ein Abbruch der Schwangerschaft straffrei bleibt. (96)

*StGB § 97. (1) „Die Tat ist nach § 96 nicht strafbar,*

- 1. wenn der Schwangerschaftsabbruch innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Schwangerschaft nach vorhergehender ärztlicher Beratung von einem Arzt vorgenommen wird;“*

Das Modell beruht auf der sogenannten Fristenregelung mit Beratungspflicht, welche in den deutschsprachigen Ländern praktiziert wird. Die Entscheidung über einen Abbruch liegt demnach bis zum Beginn der 16. SSW – gerechnet ab dem Tag der letzten Menstruationsblutung, also einem fetalen Alter von etwa 14 Wochen – allein bei der Schwangeren. (96) Nach Ablauf dieser Frist ist ein Abbruch nur zulässig, wenn eine in Punkt 2 und 3 beschriebene medizinisch-soziale oder kriminologische Indikation besteht. (90,96)

*StGB § 97. (1) „Die Tat ist nach § 96 nicht strafbar,*

- 2. wenn der Schwangerschaftsabbruch zur Abwendung einer nicht anders abwendbaren ernstesten Gefahr für das Leben oder eines schweren Schadens für die körperliche oder seelische Gesundheit der Schwangeren erforderlich ist oder eine ernste Gefahr besteht, daß das Kind geistig oder körperlich schwer geschädigt sein werde, oder die Schwangere zur Zeit der Schwängerung unmündig gewesen ist und in allen diesen Fällen der Abbruch von einem Arzt vorgenommen wird; oder*
- 3. wenn der Schwangerschaftsabbruch zur Rettung der Schwangeren aus einer unmittelbaren, nicht anders abwendbaren Lebensgefahr unter Umständen vorgenommen wird, unter denen ärztliche Hilfe nicht rechtzeitig zu erlangen ist.“*

Das Gesetz soll die Schwangere vor einer schwerwiegenden Gesundheitsbeeinträchtigung physischer oder psychischer Art schützen, die durch eine Fortführung der Schwangerschaft entstehen könnte, und wird auch als Spezialfall des sogenannten „rechtfertigenden Notstands“ beschrieben. Das Gestationsalter, bis zu dem ein induzierter Abort aus den genannten Gründen durchgeführt werden darf, ist gesetzlich nicht beschränkt, wodurch auch die problembehaftete Spätabtreibung, die bis kurz vor der Entbindung des Kindes erfolgen kann, legalisiert ist. Außerdem wird der Grad der geistigen oder körperlichen Schädigung des Kindes nicht weiter definiert. Im Vergleich dazu schließt Deutschland eine kindliche Schädigung dezidiert nicht in die Ausnahmefälle

ein – ein Umweg über die Rechtfertigung einer psychischen Indikation seitens der Schwangeren erlaubt dennoch einen Abbruch. Die kriminologische Indikation umfasst dafür auch rechtswidrige Taten, also die Schwangerschaft als Folge einer Vergewaltigung, während in Österreich nur die Unmündigkeit, entsprechend dem nicht vollendeten 14. Lebensjahr, genannt wird. (90)

## 4 Genetische Beratung im pränatalen Setting

„Die Genetische Beratung ist ein persönlicher Kommunikationsprozess zwischen einem hierfür besonders qualifizierten (Fach) Arzt und dem Patienten. Die Art der zu bearbeitenden Fragestellung erfordert eine Kommunikation im Sinne der personenzentrierten Beratung.“, definierte die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik in ihren Leitlinien 2018. (97) Die beratene Frau bzw. das beratene Paar soll zu einem „informed consent“, also einer informierten Einwilligung, befähigt werden. Durch die Gespräche soll möglichst unabhängig von äußeren Einflüssen Raum für eine fundierte Handlungsentscheidung gegeben werden. Wichtige Merkmale sind hierbei eine verständliche, ergebnisoffene Beratung, die nicht direktiv erfolgt. (2,11) Substantiell für ein als erfolgreich empfundenes Gespräch ist ein angemessener Zeitrahmen für Beratung und Entscheidungen, wobei diese in jedem Fall akzeptiert und respektiert werden müssen. (98) Bei pränatalen Konsultationen konzentriert sich die Beratung auf das individuelle Risiko für eine genetische Erkrankung des Kindes sowie die reproduktiven Ziele bzw. die Familienplanung eines Paares. (4,44) Im Gentechnikgesetz wird eine Beratung vor und nach Inanspruchnahme einer pränatalen genetischen Analyse vorgeschrieben, welche durch „einen in Humangenetik/medizinische Genetik ausgebildeten Facharzt oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt“ erfolgen muss. (5) Explizit erwähnt wird das Recht auf Nichtwissen, das vor einem Aufklärungsgespräch erörtert werden muss. (5) In Bezug auf pränatale Untersuchungen und deren Aufklärung besteht eine verschärfte Dokumentationspflicht. Eine genetische Beratung muss demnach immer mit einem individuellen Beratungsbrief abgeschlossen werden. (5,90,99)

### 4.1 Vor Inanspruchnahme pränataler Untersuchungen

Vor der Durchführung einer genetischen Analyse muss laut GTG „das Wesen, die Tragweite und die Aussagekraft“ der Untersuchung besprochen werden. (5) Wichtig ist eine umfassende Aufklärung über Ziele, Inhalte, Grenzen und mögliche Folgen pränataler Verfahren. Dabei sollen die Grundzüge aller Untersuchungsmodalitäten erläutert werden, einschließlich der Testgenauigkeit und der zu erwartenden Validität der Ergebnisse. Eine vorangehende Klärung der Begrifflichkeiten –

Screening vs. Diagnostik, Sensitivität und Spezifität – ist für eine Einwilligung unerlässlich. (4,90) Es muss auf erkennbare und anhand des jeweiligen Tests nicht erkennbare Erkrankungen hingewiesen werden. Den Ratsuchenden muss klar gemacht werden, dass nicht alle Outcomes vorausgesagt werden können, ebenso dass ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsbilder für einige genetische Störungen bekannt ist. Ferner besteht die Möglichkeit, genetische Varianten von ungewisser klinischer Bedeutung oder anderweitige Zufallsbefunde, einschließlich maternaler Chromosomenstörungen, Mosaiken oder Malignitäten, zu detektieren. Eine Mitteilung ebenjener sollte im Vorfeld besprochen werden. (4,44)

Um jedem Paar eine individuelle Beratung zu ermöglichen, ist zunächst die Erhebung einer ausführlichen Anamnese von Bedeutung. Diese sollte u. a. folgende Punkte beinhalten:

- Aufgetretene Fehl- und Totgeburten oder früh verstorbene Kinder – Dies kann womöglich auf unbalancierte Chromosomenstörungen oder andere genetische Erkrankungen hindeuten.
- Morphologische Anomalien, geistige Beeinträchtigung oder andere Auffälligkeiten bei Geschwistern
- Bei vorliegender Kinderlosigkeit – Ist diese gewollt oder ungewollt?
- Genetische Leiden in der Familie, insbesondere monogene Erkrankungen
- Konsanguinität der Eltern
- Ethnischer Hintergrund der jeweiligen Familienzweige – In gewissen Ethnien gehäuft auftretende Erkrankungen, wie das Tay-Sachs-Syndrom oder Thalassämien, können gezielt gesucht werden. (4,11)

Basierend auf der familiären Vorgeschichte und dem mütterlichen Alter kann das Paar über ihr spezifisches Risiko für ein genetisch erkranktes Kind aufgeklärt werden. Jüngere Ratsuchende sollten jedoch informiert werden, dass für sie ein höheres Risiko für Mikrodeletionen und -duplikationen besteht, die nur durch Microarray-Technik im Rahmen diagnostischer Punktionen zuverlässig detektiert werden können. (4,98)

Schlussendlich muss ausdrücklich betont werden, dass ein normales Ergebnis pränataler Tests Fehlbildungen, andere Beeinträchtigungen oder eine Krankheits-

veranlagung des Kindes nicht ausschließen wird. Die möglichen Handlungsoptionen im Falle eines pathologischen Befundes sollten vorab erläutert werden, sowie auf psychische und ethische Problematiken eingegangen werden. (49,90)

## **4.2 Nach Inanspruchnahme pränataler Untersuchungen**

Die Beratung im Anschluss an ein pränatales Screening oder eine pränatale Diagnostik muss dem GTG gemäß eine „*sachbezogene umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen*“. (5) Sowohl positive als auch negative Ergebnisse sollten gemeinsam mit der Möglichkeit zusätzlicher Untersuchungen erörtert werden. (4)

Bei einer negativen Screeninguntersuchung darf das Paar informiert werden, dass das genetische Risiko erheblich gesunken ist, ein gesundes Kind dennoch nicht garantiert werden kann. (98) Ergibt ein Screeningtest ein positives Ergebnis, ist das Risiko je nach Spezifität der Methode stark bis sehr stark erhöht – erneut gehört betont, dass eine sichere Diagnose aber nur mit invasiven Verfahren möglich ist. Eine Bestätigung durch AC oder CVS wird auch insofern empfohlen, dass eine Aneuploidie näher bestimmt wird. Handelt es sich um eine Aneuploidie, die sekundär durch eine Translokation zustande gekommen ist, könnte dies von einem Elternteil vererbt sein und somit auch zukünftige Geschwister betreffen. (4)

Grundsätzliche Informationen zu Ursache, Art und Prognose eines möglichen Entwicklungsverlaufes der Erkrankung sollten bereitgestellt werden. Gegebenenfalls werden Therapiemöglichkeiten in-utero, spezielle Vorbereitungen auf die Entbindung und postnatale Therapie- und Förderungsmöglichkeiten besprochen. Die Bedeutung des Befundes für das Paar sollte gemeinsam ergründet werden, dabei können eine interdisziplinäre Beratung und das Angebot von Entscheidungshilfen, psychosozialer Betreuung sowie Selbsthilfegruppen von Vorteil sein. Die Wahl über das weitere Prozedere liegt allein bei den Ratsuchenden, jedwede Entscheidung muss dabei respektiert und beratend unterstützt werden. (49,98) Zu einer umfassenden Betreuung gehört auch die Nachsorge nach einer Geburt oder einem Abbruch, sowie die Beratung in Hinblick auf zukünftige Schwangerschaften. (49)

## 5 Diskussion

### 5.1 Ethische Aspekte

#### 5.1.1 PND im Kontext der Medizinethik

Die Medizinethik thematisiert jegliche moralische Problemfelder, die im Bereich des Gesundheitswesens auftauchen, versucht diese durch systematisches moralphilosophisches Denken verstehbar zu machen, und auf diese Weise zu klären. Maio beschreibt den Inhalt der medizinischen Ethik als das „*Nachdenken über das Gute im konkreten Denk und Handlungskontext der Medizin*“ und die Interpretation dieses Guten in den spezifischen Situationslagen. (100) Die moderne Medizinethik als Bereichsethik entstand Mitte des 20. Jahrhunderts, wobei sich der Begriff „Bereich“ in diesem Fall auf ein Handeln in einem besonderen Bereich bezieht. Allgemein gültige moralische Prinzipien werden in Anbetracht der individuellen Sachlage gedeutet. (100,101) Die US-amerikanischen Bioethiker Beauchamp und Childress begründeten in den 80ern in ihrem viel zitierten Lehrbuch „Principles of Medical Ethics“ die vier tragenden Prinzipien im medizinisch-ethischen Kontext:

- das Prinzip des Wohltuns („beneficence“),
- das Prinzip des Nichtschadens („nonmaleficence“),
- der Respekt der Autonomie,
- und das Prinzip der Gerechtigkeit. (100,101)

Die Beiden nahmen an, dass unter Beachtung dieser moralischen Prinzipien alle ethischen Konflikte erklärt oder gleichwohl gelöst werden können. Selbst in einer Gesellschaft wachsender Wertpluralität teilt man den Respekt vor diesen vier Grundsätzen, weshalb sie auch als „Prinzipien mittlerer Reichweite“ bezeichnet werden. Im Einzelfall bieten sie jedoch viel Interpretationsspielraum, weshalb die Prinzipien auf die individuelle Situation bezogen betrachtet und gegeneinander abgewogen werden müssen. (100,101)

Ebenso verhält es sich mit ethischen Kontroversen in der pränatalen Medizin. Der bewusste Umgang damit ist nicht zuletzt deshalb wichtig, weil hier oftmals die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruches im Raum steht – ein ethisches

Grenzgebiet. (102) Deshalb wirft alleine die Inanspruchnahme oder letztendlich eher die Ablehnung pränataler Untersuchungen ethische Diskussionen auf. Mit dem Fortschritt der Medizin und deren Möglichkeiten hat sich die Wahrnehmung von Schwangerschaft und Geburt ebenso verändert wie die Rolle der schwangeren Frau. Körtner spricht in diesem Kontext von einer Medikalisierung der Schwangerschaft. Er bezieht sich dabei auf eine gesellschaftliche Veränderung, bei der ehemals als natürliche erachtete Lebenserfahrungen und -vorgänge Gegenstand medizinischer Forschung werden. (103)

Die PND rückt dadurch zunehmend in den Fokus kommerzieller und wirtschaftspolitischer Interessen. Fragestellungen im Kontext der Versorgungs- und Verteilungsgerechtigkeit im Gesundheitswesen sowie der marktdynamischen Entwicklung bedürfen einer ethischen Betrachtung.

Die neuere Entwicklung der nicht-invasiven Testung führt zu einer verschärften Problematik der Selektion, sowie der Frage wie viel Wissen uns überhaupt angesichts der zunehmenden Menge an feststellbaren genetischen Informationen gut tut. Nicht zuletzt könnte sich durch die Methoden der PND und PID der ethisch fragwürdige Trend einer Schwangerschaft bzw. Befruchtung auf Probe weiterverbreiten.

Eine klare Lösung ist in der Medizinethik und heutigen Gesellschaft mit einer Pluralität an ethischen Thesen und moralischen Werten kaum zu erreichen, doch Marckmann bemerkte hierzu treffend: *„Eine klare Benennung des ethischen Konflikts kann oft der erste Schritt auf dem Weg zu einer Problemlösung sein.“* (101)

### **5.1.2 Schwangerschaft auf Probe**

Pränatale Testungen verändern zweifelsohne das Erleben einer Schwangerschaft und beeinflussen die Wahrnehmung einer Elternschaft. (6,103) Wo sie früher als „Zustand der guten Hoffnung“ bezeichnet wurde, wird heute laut Maio zunehmend ein Problemzustand daraus gemacht. (100) Schücking kritisiert die *„quasi implizite Definition von Schwangerschaft als kontrollbedürftigem Risikofall“*, welche dazu führt, dass viele Frauen unsicher und befangen werden, obwohl ihnen die Normalität ihres „Zustandes“ bewusst ist. (104) Der gesellschaftliche und medizinische Blick dränge die Schwangere zusehends in die Rolle der Patientin. (103) Die steigende

Verfügbarkeit von PND könnte ebenso eine Veränderung der elterlichen Haltung zum Kind herbeiführen. Eine schützende emotionale Distanznahme bestärkt die Möglichkeit einer „Schwangerschaft auf Probe“. (6,103) Maio geht sogar so weit, eine Schwangerschaft gedanklich in zwei Phasen einzuteilen: Zu Beginn steht die Schwangerschaft unter Vorbehalt, welcher so lange besteht, bis die Gesundheit des Kindes bestätigt ist. Erst nach Erhalt eines unauffälligen Untersuchungsergebnisses kann das Heranwachsende vollumfänglich akzeptiert werden. (100,105) Ferner ist eine Veränderung der gesellschaftlichen Werte und Normen erkennbar. Das bisherige moralische Ideal der Elternschaft bestand in der bedingungslosen Annahme und Anerkennung des Kindes unbeeinflusst der zu erwartenden Eigenschaften. Mittlerweile besteht jedoch die Möglichkeit, eine Annahme des Kindes vorab an Bedingungen zu knüpfen, sei es die genetische Konstitution, oder sei es die individuelle Vorstellung von Gesundheit und Befähigung. (6,105) Der deutsche Ethikrat begründet diese Entwicklung in den Fortschritten der modernen Reproduktionsmedizin und dem verbreiteten Einsatz der PND. (105) Ein Zitat des US-amerikanischen President's Council on Bioethics spiegelt diese Auffassung überspitzt aber treffend wider: *„The introduction of rigorous genetic screening into childbearing might set a new standard for what counts as an acceptable birth. The attitude of parents toward their child may be subtly shifted from unconditional acceptance toward critical scrutiny: the very first act of parenting could become not the unreserved welcoming of an arriving child, but the judging of his or her fitness, while still an embryo, to become one's child, all by the standards of contemporary genetic screening.“* (106)

Die Aussage bestärkt die Angst, behindertes Leben könnte als vermeidbar angesehen werden. Eltern werden zu einer Art Qualitätskontrolle ermuntert, die durch PND den Weg zu einem gesunden Kind pflastert. Man könnte meinen, Teil der neuen gesellschaftlichen Norm ist nun die Inanspruchnahme aller verfügbaren Untersuchungen, um der elterlichen Verantwortung gerecht zu werden. (6,105)

Ein Faktor, der diese Entwicklung unterstützt, ist die zunehmende Routine, mit der pränatales Screening angeboten und durchgeführt wird. Eine repräsentative Befragung der deutschen Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2004 zeigte, dass über ein Drittel der 380 befragten Frauen glaubte, die PND sei ein fixer Bestandteil der allgemeinen Schwangerenvorsorge. (107)

Die seit einigen Jahren am Markt verfügbare cfDNA-Analyse verschärft die Situation. Durch die Selbstverständlichkeit von Angebot und Einsatz des NIPT intensiviert sich der von Frauen empfundene Druck, pränatale Untersuchungen durchführen zu lassen. (105) In der Datenerhebung der BZgA gaben immerhin 23,2% der Frauen, deren Schwangerschaftsfortschritt zwischen 20 und 40 Wochen lag, an, weiterführende pränatale Untersuchungen zur „*Vermeidung von Schuldgefühlen*“ in Anspruch genommen zu haben. (107) Der Ethikrat warnt vor dem entstehenden impliziten Zwang, der die reproduktive Selbstbestimmung der Eltern einschränkt. Die Autonomie sollte nicht nur die Möglichkeit umfassen, nach differenzierter Beratung Untersuchungen zur Risikoeinschätzung oder Diagnostik in Anspruch zu nehmen, sondern eben auch, diese abzulehnen. (105)

Nicht selten werden Schwangere erst durch das Angebot und die Aufklärung im ärztlichen Gespräch auf das Risiko von Fehlbildungen oder Chromosomenstörungen – von denen die meisten überaus selten auftreten – aufmerksam. Die dadurch hervorgerufene Beunruhigung und Unsicherheit führt dazu, dass vermehrt pränatale Untersuchungen beansprucht werden. Paradoxe Weise werden also durch die Inanspruchnahme der Testungen Ängste gelindert, die erst durch die Verfügbarkeit der Tests entstanden sind. (108)

Die genannten Aspekte betonen die Notwendigkeit eines bewussten Umgangs mit PND, sowie die sensible Aufklärung und Beratung. (105,108) In der Befragung der BZgA gaben ein Viertel der befragten Frauen an, Untersuchungen auf Wunsch der Ärztin bzw. des Arztes wahrgenommen zu haben. (107) Auch die Entscheidung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch wird maßgeblich von der ärztlichen Beratung mitgeprägt. Maio meint hierzu, dass der routinierte Einsatz pränataler Untersuchungen in Verunsicherung und Verlust des unbefangenen Umgangs mit der Schwangerschaft resultiere. Kleinste diagnostische Unklarheiten könnten zu einem vorschnellen Abbruch der Schwangerschaft führen. Das Augenmerk ärztlicher Beratung sollte auf der Unterstützung der Schwangeren am Weg zur informierten, reflektierten Entscheidung liegen. (11,100)

### 5.1.3 Zwischen dem Wunsch nach einem perfekten Kind und vorgeburtlicher Selektion

An oberster Stelle bei der Inanspruchnahme pränataler Screening- oder Diagnostikverfahren sollte der Wunsch nach einem gesunden Kind stehen. Wenn man von einer Qualitätskontrolle des Heranwachsenden spricht, kommt indes die Frage auf, ob Eltern ein Recht auf ein gesundes Kind haben – und wenn ja, wie weit sollte dieses Recht gehen? (6)

Der deutsche Ethikrat äußert hierzu ebenfalls Bedenken: die vorgeburtlichen Untersuchungen könnten die elterliche Sichtweise auf das zukünftige Kind negativ beeinflussen. Kinder würden „*in immer stärkerem Maß als Objekte elterlicher Wünsche und Präferenzen*“ angesehen werden. (105) Da genetische Störungen oder anderweitige Anomalien häufig zu einem Schwangerschaftsabbruch führen, ist bei kritischer Betrachtung ein selektives Potential der PND nicht abzuweisen. Im Gegensatz zu konventionellem medizinischen Handeln im Sinne der Medizinethik wendet pränatales Screening und PND kein Leid vom Ungeborenen ab. Van Daele führt aus, dass der „*Schatten der Selektion*“ alle Arten vorgeburtlicher Untersuchung betreffe. (109)

#### 5.1.3.1 Ist vorgeburtliche Diagnostik die Selektion von Beeinträchtigung?

„Für Menschen mit einer Behinderung wird die Selektion durch Pränataldiagnostik als ein Angriff auf ihr Lebensrecht und eine Infragestellung ihrer gleichberechtigten Existenz erlebt.“ (110) So begründet das „Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik“ unter anderem ihre Stellungnahme gegen die Durchführung vorgeburtlicher Diagnostik. (110) Van Daele führt diese Argumentation auf einerseits die pränatale Selektion per se, andererseits auf die denkbaren gesellschaftlichen Folgen zurück. (109) Auch Gerhard Marschütz, der die Sicht der theologischen Ethik vertritt, macht das „*defizitäre Verständnis von Behinderung*“ innerhalb der Gesellschaft für den allgemein hin akzeptierten und teils unreflektierten Einsatz pränataler Untersuchungen verantwortlich. So würde Behinderung automatisch mit Leid und Unglück assoziiert, welches nicht mit einem gelingenden Leben in Einklang gebracht werden kann. Ein Schwangerschaftsabbruch würde deshalb bei positivem Diagnostikergebnis oftmals als einzige Handlungsoption

angesehen werden. (111) Für Marschütz steht die implizite Förderung der Selektion behinderten Lebens durch das Überangebot pränataler Diagnostik im Widerspruch zu den zahlreichen Integrations- und Förderungsversuchen bereits geborener Menschen mit Behinderung. Überspitzt bezeichnet er die Geburt als „*moralische Zäsur*“, die den Zeitpunkt bestimmt, ab dem behinderte Menschen geschützt und in ihrer Würde respektiert werden. Im vorgeburtlichen Stadium hänge das Lebensrecht demnach noch vom Gesundheitsgrad des betroffenen Kindes ab. (111) Ferner sehen Vertreter des genannten Netzwerks die Durchführung von PND als Entzug ihrer gesellschaftlichen Anerkennung. Die vorgeburtliche Diagnostik signalisiere, dass behindertes Leben eben durch diese technologischen Möglichkeiten vermeidbar wäre, was die Betroffenen selbst als unerwünscht und ungewollt darstelle. (109,110) Dies wird oft als Expressionsargument bezeichnet. Es unterstellt, dass genetische Diagnostik und selektiver Abbruch implizit diskriminierende und herabwürdigende Werturteile gegenüber Menschen mit entsprechenden Behinderungen ausdrücke. (112) Diese Wahrnehmung kann man durchaus nachvollziehen, sie verkörpert jedoch im Allgemeinen nicht die Intention derjenigen, die PND in Anspruch nehmen oder anbieten. (109)

Das Wort Selektion weckt Assoziationen an die NS-Zeit und an den Begriff der Eugenik. Die konventionelle Definition der Eugenik beinhaltet jedoch erzwungene Maßnahmen zur Regelung der Fortpflanzung. Unter völliger Missachtung der reproduktiven Autonomie dient sie der Verbesserung des Genpools einer Bevölkerung und folglich der Senkung der finanziellen Kosten für den Staat. Doch selbst der Begründer der Eugenik-Bewegung, Francis Galton, war von Beginn an gegen Handlung unter Zwang. (112) Ebenso sind Auswirkungen auf den Genpool durch PND weder intendiert noch zu erwarten. Van Daele betont, dass vorgeburtliche Untersuchungen keine „*Strategien der öffentlichen Gesundheitspolitik*“ zur Reduktion der Anzahl von Menschen mit Beeinträchtigung oder Kostensenkung darstellen. (109) Wenn man sich ergänzend ins Gedächtnis ruft, dass die Zielsetzung pränatalen Screenings die Möglichkeit der selbstbestimmten Fortpflanzung ist, sind die Vorwürfe der Eugenik insofern relativ entkräftet. (112)

Trotzdem kommt man nicht umhin, die Argumentation der Selektion kritisch zu betrachten. Mansfield et al. untersuchten hierzu die Rate an Schwangerschafts-

abbrüchen nach Diagnose häufiger Chromosomenanomalien oder Fehlbildungen. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit analysierten sie dafür 20 Studien mit Daten aus elf Ländern. Sie errechneten bei einer Spina bifida aperta eine Abbruchrate von 64% und bei Anencephalus 84%. Die Diagnose einer Trisomie führte sogar in 90% der Fälle zu einer Beendigung der Schwangerschaft. Auch andere Studien belegen diese hohe Rate. (109,113) Jedoch konnten Mansfield et al. von 1990-1999 keinen Anstieg der Abtreibungsraten im Vergleich zu den 80er Jahren feststellen, obwohl in dieser Zeit die pränataldiagnostischen Möglichkeiten bedeutende Fortschritte gemacht hatten. (113) Die Zahlen der Studie sind zwar schon über 20 Jahre alt, neuere Daten lassen jedoch auch keine Entwicklung in diese Richtung vermuten. Laut dem Statistischen Bundesamt wurden im Jahr 2020 deutschlandweit insgesamt 99.948 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt – das sind 0,9% weniger als im Vorjahr, und im Zehnjahresvergleich sogar über 10% weniger. (114)

Der deutsche Ethikrat sieht jedoch durch die technischen Fortschritte vor allem nicht-invasiver Methoden Potential zur Vertiefung von Diskriminierung und Stigmatisierung Behinderter. Der NIPT ermöglicht einer breiteren Bevölkerungsgruppe Zugang zu vorgeburtlicher Gendiagnostik und bietet dabei auch ein wachsendes Spektrum an genetischen Informationen über den Fetus. (105) Kritiker sehen dabei den Fokus des NIPT bislang vorrangig auf Trisomie 21. In Anbetracht der beschriebenen hohen Abbruchraten sowie der freien Verfügbarkeit und zunehmenden Routinisierung des Tests wird der NIPT als besonders stigmatisierend erachtet. Es könnte der Anschein erweckt werden, der Zweck des Tests bestünde darin, die Entscheidung zu einem Abbruch zu ermöglichen, oder im anderen Fall die Schwangere zu beruhigen – und als sei diese Herangehensweise normal und gesellschaftlich gebilligt. (105) Van Daele bezeichnet es jedoch als Verzerrung der PND, sie als bloße Möglichkeit des selektiven Abbruchs zu sehen. Die selektive Praxis ist nicht die Durchführung einer PND sondern die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch. (109)

Der Ethikrat schließt seine Stellungnahme dahingehend mit dem Hinweis, dass die Inklusion von Menschen mit Behinderung und deren Angehörigen eine bleibende, fundamentale Aufgabe der Gesellschaft sei – und zwar ohne Stigmatisierung oder Diskriminierung. Diese würden sich jedoch nicht durch pränatale Untersuchungen per se entwickeln, sondern im Umgang der Menschen miteinander. (105)

### 5.1.3.2 Geschlechtsselektion

Die Markteinführung des NIPT bringt neuen Zündstoff für die Diskussion der Geschlechtsauswahl mittels PND und deren ethischer Problematik. Der Test eröffnet die Möglichkeit, das Geschlecht schon ab der 9.-10. SSW zu bestimmen, was theoretisch einen Schwangerschaftsabbruch innerhalb der Fristenregelung ermöglicht. In Deutschland ist die Geschlechtsmitteilung per Gendiagnostikgesetz deshalb erst ab der vollendeten 12. SSW erlaubt. (115) Auch in den anderen deutschsprachigen Ländern bzw. weiten Teilen Europas ist die selektive Geschlechtsbestimmung kein vieldiskutiertes Thema. Problematisch wäre hier eher die Geschlechtsauswahl bereits vor einer Schwangerschaft mittels PID. Die vom ESHRE PGD Consortium veröffentlichten Daten für die Jahre 2011 und 2012 bezogen die präimplantative Geschlechtsauswahl zum letzten Mal als Indikation mit ein. Der Prozentsatz für sogenanntes „social sexing“ lag verschwindend gering bei knapp 0.003% aller 11.637 durchgeführten PID Zyklen. (116)

Im Kontrast dazu steht die teilweise weit verbreitete und gesellschaftlich verankerte Geschlechtsselektion mancher Staaten ohne vergleichbare gesetzliche Vorgaben – allen voran sind hier China und Indien, aber auch Armenien, Aserbaidschan oder die Türkei zu nennen. (6,109,117) Die Bevorzugung männlicher Nachkommen hat dort zu einem deutlichen Überwiegen des Männeranteils geführt, welcher jedoch auch ein internationales Ungleichgewicht zur Folge hat. Ab den 1980ern hat der Zugang zu kostengünstigem und zuverlässigem Ultraschall die Praxis der Geschlechtsselektion eklatant vorangetrieben. Bongaarts und Guilmoto schätzten 2010, dass jährlich 1.7 Millionen Frauen zu wenig zur Welt kommen würden. Sie maßen dies an der Anzahl der weiblichen Neugeborenen, die bei einer natürlichen Geschlechterverteilung, welche etwa einem Geburtsverhältnis von 105 Jungen zu 100 Mädchen entspricht, erwartet wird. Sie prädiktierten einen Höhepunkt der geschlechtlichen Imbalance für 2035. (117) Kolleck und Sauter identifizierten soziokulturelle Rahmenbedingungen wie die Präferenz männlicher Nachkommen, niederschweligen Zugang zu PND sowie eine insgesamt niedrige Geburtenrate als begünstigende Faktoren. (6) Überdies birgt das kommerzielle und teilweise anonym nutzbare Angebot des NIPT eine Verschärfung dieser Problematik. Da die Testergebnisse so früh verfügbar sind, befürchten beispielsweise Osipenko und Szczepura, dass in Kombination mit

im Onlinehandel erwerbbaeren nicht-chirurgischen Mitteln zum Schwangerschaftsabbruch die Geschlechtsselektion zunimmt – und sich dem Blickfeld des Gesundheitswesens dabei komplett entzieht. (118)

#### **5.1.4 Der ethische Konflikt eines Spätabbruchs**

Im Zusammenhang mit vorgeburtlicher Selektion anhand induzierter Aborte rückt auch die Diskussion um den Zeitpunkt der Durchführung ins Blickfeld. Zu Beginn sei gleich gesagt, dass die ethische Problematik des Schwangerschaftsabbruchs wohl kaum zufriedenstellend gelöst werden kann – „*sondern lediglich entschieden werden*“, so Swoboda. (119) Es konkurrieren das Recht des Lebens – welches weithin als das höchste Recht überhaupt betrachtet wird – des ungeborenen Kindes mit Rechten der Selbstbestimmung und Gesundheit der Frau. Es gilt zu diskutieren, ab welchem Stadium der Entwicklung das Kind eigene Lebensrechte erfährt und unter welchen Umständen es gerechtfertigt ist, diese zu relativieren. (120,121)

##### **5.1.4.1 Medizinisch-methodische Grundlagen**

Deutschlandweit wurden im Jahr 2020 insgesamt 99.948 Schwangerschaftsbeendigungen bei über 780.000 Geburten registriert. 96% der Abruptiones erfolgten innerhalb der Fristenlösung, während 3.8% aufgrund einer medizinischen Indikation beendet wurden. Die restlichen 0.2% sind einer kriminologischen Indikation geschuldet. Österreich führt keine offizielle Statistik, doch geschätzt werden aktuell etwa 30.000 Abbrüche jährlich vorgenommen. (122,123) Dabei ist die Methode des Schwangerschaftsabbruchs vom Gestationsalter abhängig. (123) Vor der 9. SSW kann die Abortinduktion noch medikamentös erfolgen, bis zur 14. SSW besteht auch die Möglichkeit eines rein chirurgischen Abbruchs mittels Saugkürettage. Ab der 9. bis zu Beginn der 22. SSW wird der Abort üblicherweise medikamentös induziert, gefolgt von einer Nachkürettage, welche der Abstoßung der Frucht dient. Ab einem Gestationsalter von 22 Wochen muss die Möglichkeit eines bei Geburt lebendigen Kindes angedacht werden – dies muss unbedingt im Vorfeld thematisiert werden. Nach der 24. SSW kann ein Abbruch bei „*nicht für das Leben bestimmten Feten*“ nur nach vorheriger Tötung des Fetus

erfolgen. (123) Derartige Fetozide werden meist durch eine Chordozentese mit anschließender Kalium- oder Lidocaininjektion erreicht, was in einer Asystolie resultiert. (38,124) Bei infauster Prognose besteht die Möglichkeit, das Kind im Rahmen einer palliativen Versorgungsstrategie lebendig zu gebären. Das Konzept beinhaltet die Betreuung durch einen Neonatologen/eine Neonatologin, der jedoch keine lebenserhaltenden Maßnahmen ergreift, sofern dies vorher in einer gemeinsamen Entscheidung festgehalten wurde. (123,125)

Derartige späte Schwangerschaftsabbrüche stellen meist eine große Herausforderung und Belastung für alle Beteiligten dar, insbesondere bei extra-uteriner Lebensfähigkeit des Kindes. (125) In Deutschland wurden vergangenes Jahr immerhin 648 Schwangerschaften erst 22 oder mehr Wochen post conceptionem abgetrieben. (122) Zum Vergleich, das jüngste Frühchen Europas überlebte nach nur 21 Wochen und 4 Tagen Schwangerschaft. Während ihr Zwillingsbruder wenige Stunden nach der Geburt starb, überlebte die kleine Melina und wurde im Klinikum Fulda versorgt. (126)

In diesem Sinne bietet die gesetzliche Regelung, die bei entsprechender Indikation eine Abtreibung des Kindes bis kurz vor der Entbindung erlaubt, viel Raum für Diskussionen. Wie in Kapitel 3 erläutert, ist die straffreie Beendigung einer Schwangerschaft nach Ablauf der Fristenregelung von drei Monaten nur speziellen Indikationen vorbehalten. § 97 Absatz 1 StGB erlaubt unter der Begründung, schweren Schaden „für die körperliche oder seelische Gesundheit der Schwangeren“ abzuwenden, jederzeit einen Schwangerschaftsabbruch, ebenso wenn „eine ernste Gefahr besteht, daß das Kind geistig oder körperlich schwer geschädigt sein werde“. (96) In dieser Hinsicht ist der Gesetzestext nicht präzise, sodass die Frage verbleibt: Welche fetale Diagnose darf eine Terminierung begründen? Und bis zu welcher Schwangerschaftswoche wäre aufgrund dessen ein Abbruch auf Wunsch der Schwangeren zulässig? (102)

#### **5.1.4.2 Ethische Betrachtung**

Aus medizinischer Sicht gibt es keine fetale Erkrankung, die zwingend eine Indikation für eine Abruption darstellt. Selbst eine infauste Prognose, beispielsweise aufgrund einer Aneuploidie, Trisomie 13 oder thanatophoren Dysplasie,

begründet primär die Notwendigkeit eines Abbruches. (123) Dementsprechend gibt es keine Liste von Fehlbildungen oder Richtlinien, wann der Schwangeren eine Abruption als Alternative angeboten werden muss. (6) Diese Unklarheit verschärft zusätzlich die Problematik für Ärzte und Ärztinnen, nach PND einen Schwangerschaftsabbruch durchzuführen. Bachmann äußerte im Deutschen Ärzteblatt auch Bedenken, dass eine medizinische Indikation ohne gesetzlich festgelegte zeitliche Begrenzung den Eindruck erwecken könnte, jede festgestellte Erkrankung, Entwicklungsstörung oder Anlageträgerschaft legitimiert einen Abbruch. (127) In diesem Zusammenhang wird von Fällen berichtet, in denen lediglich eine isoliert aufgetretene erhöhte NT oder eine schwer behandelbare Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte zu einem Abbruch führte. (6) Jedoch hat die Schweizer Ethikkommission NEK darauf hingewiesen, dass die Nennung konkreter Schädigungen oder Krankheiten insofern problematisch sei, dass es gleichzeitig eine Diskriminierung und Stigmatisierung bereits geborener Menschen mit den entsprechenden Einschränkungen ausdrücke. Indirekt komme dies der Erstellung einer Liste von „*lebensunwertem Leben*“ gleich. (128)

Georg Marckmann, seinerseits Vorstand eines Instituts für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin in München, versuchte die Thematik von einem anderen Standpunkt zu beleuchten. Er formulierte die nach seinem Ermessen ethische Kernfrage: „*Unter welchen Bedingungen sind die ethischen Verpflichtungen gegenüber dem Fetus so groß, dass man dem Wunsch der Schwangeren nach einem Abbruch nicht folgen sollte?*“ (129) Die medizinethischen Prinzipien des Wohltuns und Nichtschadens begründen hier vorrangig die Verpflichtungen gegenüber dem Fetus. Sofern das Überleben die beste Option für den Fetus bedeutet, also eine Fortsetzung der Schwangerschaft das Wohlergehen des Kindes fördert, besteht eine ethische Fürsorgeverpflichtung gegenüber dem Kind. Das psychische Wohlergehen der Schwangeren hat folglich keinen Vorrang gegenüber dem kindlichen Überleben. Im gegensätzlichen Fall jedoch, wenn die Lebensqualität des Kindes aller Voraussicht nach erheblich eingeschränkt wäre oder ein Versterben kurz nach der Geburt sehr wahrscheinlich wäre, stelle die Lebenserhaltung des Kindes kein absolutes Muss dar. Ein Abbruch auf Wunsch der Schwangeren könnte unter diesen Umständen ethisch gerechtfertigt werden. Was jedoch bleibt, ist eine gewisse Diagnose- und Prognoseunsicherheit, da sich beides

nie mit hundertprozentiger Sicherheit aussagen lässt. (129) Ist unter diesen Gesichtspunkten also ein später Abbruch denkbar? Sicher ist, dass sich die Bindung von Mutter und Kind mit zunehmender Schwangerschaftsdauer intensiviert. Dementsprechend ist ein Abbruch zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft psychisch meist leichter zu verarbeiten. (130) Auch für Ärzte/Ärztinnen bzw. beteiligtes Personal ist ein Abbruch moralisch belastender, umso später in der Schwangerschaft er gewünscht wird. (102,130) Ebenso steigen aus ethischem Blickpunkt mit Fortschreiten der Schwangerschaft auch die Rechte des Kindes gegenüber der Mutter, weshalb Abbrüche vor der Lebensfähigkeit des Kindes ethisch besser vertretbar sind. (102) Im Gegensatz dazu steht die nicht gänzlich abwegige Frage von Riha, weshalb die Tötung von jährlich knapp 4.000 „*nicht gesunden*“ Feten weniger moralisch sein sollte als das Töten von fast 100.000 „*gesunden*“ Feten im Rahmen der Fristenregelung. (121)

Auch hier kommt der Entwicklung der cfDNA-Analyse eine wesentliche Bedeutung zu. Mit der Einführung des NIPT ging nämlich auch die große Hoffnung einher, die Anzahl traumatischer Spätabbrüche zu verringern. Marktanbieter warben mit einem einfachen Bluttest, der mit nahezu hundertprozentiger Sicherheit eine Trisomie 21 vorhersagen könne - was zu weniger invasiven Verfahren, früherer Gewissheit und eben weniger Spätabort führen sollte. Feyerabend meinte jedoch, dass sich diese Theorie auf kurze Sicht nicht vollends bewahrheiten würde, da Spätabbrüche meist die Folge von Diagnosen sind, die im Fehlbildungsschall jenseits der 20. SSW entdeckt werden. Erfahrungsgemäß sind dies schwere Malformationen wie Anecephalien oder große Neuralrohrdefekte. (124,131)

Summa summarum lässt sich nur die Schlussfolgerung ziehen, dass sich der Schweregrad einer kindlichen Erkrankung und die entsprechende subjektive Zumutbarkeit für die zukünftigen Eltern nicht verallgemeinern lassen. (6) Eine individuelle Entscheidung ist in jedem Fall notwendig. Laut der NEK sagt die Erfahrung, dass die Betroffenen in solchen Situationen nicht von Gedanken der Behindertenselektion oder ähnlichem geprägt sind, sondern von „*existenziellen, höchstpersönlichen Gedanken um Fürsorge und Verantwortung*“. (125)

Der deutsche Ethikrat befindet im Allgemeinen, dass eine Neuregelung der Spätabbrüche notwendig sei. Diese sollen bei einem überlebensfähigen Fetus nur legitim sein, wenn eine nicht therapierbare Krankheit oder Entwicklungsstörung des

Kindes vorliegt, im Falle deren „entsprechend den anerkannten Regeln der Medizin keine lebenserhaltenden Maßnahmen ergriffen würden“. (120)

### 5.1.5 Wie viel genetisches Wissen tut uns gut?

“We can’t shut the door now, the genie’s out, we need to refine it”, bemerkt ein Vertreter des britischen PAGE-Projektes (Prenatal Assessment of Genome and Exomes). (132) Er bezieht sich dabei auf die Entwicklung genomischer Analysemethoden für die pränatale Medizin. Bestehende pränataldiagnostische Technologien wie die Karyotypisierung, Microarray-Techniken, targeted sequencing oder Panel-Testungen ermöglichen die Analyse einzelner, spezifischer Chromosomen oder Gene und zielen damit auf ein begrenztes Spektrum genetischer Erkrankungen ab. (132,133) Genomische Ansätze, also die Sequenzierung des Exoms oder gesamten Genoms, bergen das Potenzial, Informationen über spät einsetzende Erkrankungen und Prädispositionen, aber auch über geringfügige Anomalien oder gar nichtmedizinische Merkmale des Ungeborenen zu vermitteln – und all das aus einer einfachen mütterlichen Blutprobe. (133,134) Das „whole genome sequencing“ (WGS) im Rahmen des NIPT befindet sich zwar noch eher im Anfangsstadium der Entwicklung, wird sich aber in absehbarer Zeit in der Praxis etablieren. (133) Die Verwendung des auf diese Art erhältlichen Wissens ist mit unterschiedlichen ethischen Herausforderungen verbunden, insbesondere in Anbetracht der Komplexität der Informationen und deren Auslegung. (133,134) Mithin bemerken einige Autoren kritisch, dass die fetale Genomsequenzierung eher dem Öffnen der Büchse der Pandora gleiche. (132,133,135) Die Metapher beschreibt die enorme Datenmenge, die eben nicht vollumfänglich interpretiert werden kann und deren Auswirkungen teilweise ungeklärt sind. (132)

Dementsprechend berufen sich Skeptiker der technologischen Entwicklung vorrangig auf „Slippery Slope“-Argumente: Diese warnen vor einer Kette an Ereignissen, die durch die Zulassung einer bestimmten Handlung unweigerlich in Gang gesetzt wird – wodurch man sich schrittweise einem „von jedermann als schrecklich empfundenen Endzustand“ nähert. (136) Im gen- bzw. pränataldiagnostischen Kontext kann der gefürchtete Endzustand als eine

Gesellschaft gedeutet werden, in der Frauen leichtfertig vorgeburtliche Tests in Anspruch nehmen, alle betroffenen Schwangerschaften terminiert werden, und Menschen mit Beeinträchtigung aus der Bevölkerung verschwinden. Auf diese „schiefe Bahn“ gerate man vor allem durch die Ausweitung der genomischen Analysemöglichkeiten und die zunehmende Routinisierung jener. (128,137)

Der Deutsche Ethikrat bezog 2013 Stellung zur Zukunft der genetischen Diagnostik und deren Berührungspunkten mit der vorgeburtlichen Medizin. (105) Für Kolleck und Sauter kristallisierten sich anhand dessen vier Hauptbereiche ethischer Kontroversen heraus:

- Die Interpretation der Menge an genetischen Informationen und dem angemessenen Umgang mit diesem Wissen (6,105),
- die Beratung und Aufklärung vor und nach der Genomanalyse (6,105),
- die Wahrung des Datenschutzes (6,105) und
- die Monopolisierung von Daten, Wissen und Technik durch einige wenige Anbieter. (6,105)

Der erste Punkt bezieht sich auf eine unglaubliche Masse an genetischen Informationen, die man sich von der Ausweitung des WGS erwartet. Wie soll damit umgegangen werden, wenn vor der Geburt eine spät einsetzende Erkrankung, wie Alzheimer oder Chorea Huntington, festgestellt wird? Oder die mögliche Anlageträgerschaft des Kindes für eine genetische Erkrankung entdeckt wird? Und nicht nur das, auch nichtmedizinische genetische Merkmale könnten festgestellt werden. Eltern könnten nicht nur Zugang zu Informationen über Augen- oder Haarfarbe haben, sondern womöglich auch über sportliche Fähigkeiten, kriminelles Potential oder Intelligenz. (134) Ebenso wird zukünftig die Erkennung von Prädispositionen, zum Beispiel für chronische Erkrankungen wie Diabetes oder auch psychische Störungen und Krebsleiden, Wirklichkeit. Den werdenden Eltern können dann aber lediglich komplexe Wahrscheinlichkeiten präsentiert werden, dass ihr Kind solche Krankheiten in der Zukunft entwickeln könnte. (134)

Nippert und Horst befragten in den 90er Jahren etwa 1.800 Schwangere, die an der Medizinischen Fakultät Münster genetische Beratung und pränatale Diagnostik in Anspruch nahmen. Sie unterbreiteten ihnen eine Liste von Fehlbildungen und

chromosomalen Anomalien, zu denen die Frauen ihre Meinung bezüglich eines Schwangerschaftsabbruchs bei Vorliegen ebenjener äußern sollten. Für einige Erkrankungen wurden analysierbare Genloci hypothetisch vorgegeben, beispielsweise für Alzheimer oder Fettleibigkeit. Während schwerwiegende Störungen, wie Trisomie 13 oder Spina bifida aperta erwartungsgemäß eine Abtreibungsbereitschaft jenseits 80% aufwiesen, wählten auch bei Late-Onset Erkrankungen wie Chorea Huntington, über 60% einen Abbruch. Sogar eine Disposition für Alzheimer stellte für über 70% entweder einen Grund dar, selbst abzutreiben oder anderen einen Abbruch zuzugestehen. Besonders eklatant war das Ergebnis auf die Frage nach der fiktiven Störung der genetisch bedingten Fettleibigkeit. Knapp 19% gaben an, eine Schwangerschaft bei einer derartigen Diagnose zu beenden, 36% würden zwar nicht selbst einen Abbruch wählen, dieses Recht jedoch anderen Frauen zusprechen. Demnach empfand die Mehrheit der Frauen zukünftiges Übergewicht als einen validen Grund zur Abtreibung. (138) Die Studie untermauert eindrucksvoll die gefürchteten Auswirkungen fetaler Genomsequenzierung, was uns zu der Frage führt: Zu welchen Informationen sollten werdende Eltern, verweisend auf ihr Recht auf reproduktive Selbstbestimmung, Zugang haben? (105)

Weitere Vorbehalte zu diesem Thema äußert González-Melado, der durch ein derart breitgefächertes Wissen der Eltern über die genetische Konstitution des Kindes potentiell negative Auswirkungen auf die elterliche Erziehung befürchtet. Mangelnde Förderung bei vorgeburtlich festgestelltem niedrigem Intelligenzquotienten wäre ein denkbare Beispiel. Ebenso muss erwogen werden, dass das zukünftige Recht auf Autonomie und Nichtwissen des Kindes untergraben oder zumindest erheblich eingeschränkt wird. (134) Insgesamt bestehen Bedenken, dass sich in der Praxis eine Haltung einbürgert, „nach der es beim Nachwuchs insbesondere auf dessen genetische Eigenschaften ankomme“. (105)

Der zweite der zuvor angesprochenen Diskussionspunkte betrifft die Herausforderungen in der genetischen Beratung der Eltern. Die förmliche Lawine an Informationen stellt hohe Anforderungen an die Aufklärung und Beratung durch die Ärzte und Ärztinnen. Alle nur denkbaren Ergebnisse zu besprechen, würde den Rahmen der Möglichkeiten bei weitem sprengen. (6,105,134) So sind nicht nur viele der Befunde schwer zu interpretieren, sondern käme die Erläuterung einer

Informationsüberflutung der Eltern gleich. Horn und Parker sehen es dementsprechend als eine der wichtigsten ethischen Herausforderungen in diesem Zusammenhang, werdenden Eltern die grundlegenden Auswirkungen der derzeitigen Tests klarzumachen. (133) Zukünftig könnte nur noch eine allgemeine Aufklärung über die verschiedenen Gruppen gesundheitlicher Störungen im Bereich des Möglichen liegen, was für den Deutschen Ethikrat eine unzureichende Entscheidungsgrundlage für die Ratsuchenden darstellt. (105) Es wäre die Konsequenz denkbar, dass die zusätzliche Verunsicherung die Schwelle für Schwangerschaftsabbrüche herabsetze. (134) Klar ist jedenfalls, dass die Komplexität der Entscheidungen, welche die Eltern treffen müssen, mit jedem möglichen testbaren Merkmal zunimmt. (105)

Auch jetzt muss schon der Umgang mit Zufallsbefunden, die im Rahmen der genetischen Untersuchungen anfallen können, bedacht werden. Die ESHG konstatiert zu diesem Thema nur wenig aussagekräftig, dass es „*möglicherweise nicht sinnvoll ist*“, solche Zufallsbefunde zu vermeiden. Die Gesellschaft empfiehlt, im Rahmen der Vortest-Beratung auf die Möglichkeit solcher Befunde sowie die Bandbreite ihrer Wirkungen hinzuweisen. (87)

Ferner verbleibt eine gewisse Unvorhersehbarkeit im Zusammenhang mit der Ausprägung und Prognose der meisten genetischen Befunde. Das betrifft monogene Erkrankungen, aber allen voran Mikrodeletionen und -duplikationen, von denen stetig mehr nachgewiesen werden können und welche unterschiedlichste phänotypische Ausprägungen haben können. Die Schweizer Ethikkommission sieht darin eine Verschärfung der Problematik, dass zukünftig Abruptiones aufgrund „*mangelnder Perfektion*“ durchgeführt werden könnten. (128) Auch das angesehene Nuffield Council on Bioethics sprach sich ausdrücklich gegen den Einsatz von NIPT für solche Zwecke aus. Die Gesellschaften für Ultraschall in der Medizin der drei deutschsprachigen Länder empfehlen aktuell lediglich die Analyse der Chromosomen 13, 18 und 21 sowie der Gonosomen. Die ACOG rät nach derzeitigem Stand von dem Screening auf CNVs und submikroskopische Veränderungen oder genomweiter Analyse ab. (4,43,139)

## 5.1.6 Überlegungen zur Wirtschaftlichkeit

Die anderen beiden Hauptpunkte ethischer Konflikte, die durch eine Ausweitung genomischer Analysen im pränatalen Bereich aufkommen, betreffen den Umgang und Schutz der erzeugten Daten sowie marktwirtschaftliche und gesundheitsökonomische Aspekte.

Genetische Daten sind Informationen, die ein ganzes Leben lang ihre Gültigkeit behalten und auf unterschiedlichste Lebensbereiche Einfluss haben – man denke an Lebensplanung, Berufsorientierung oder auch Wahl der Versicherung. Außerdem kann beispielsweise eine aufgedeckte genetische Disposition oder Anlageträgerschaft Auswirkungen für nahe Verwandte haben. (6) Nicht nur in diesem Bezug sondern auch in Anbetracht des ethischen Rechts des Nachwuchses auf Nichtwissen und eine offene Zukunftsplanung gewinnt die Wahrung des Datenschutzes an Bedeutung. (6,134)

Gesellschaftspolitisch herausfordernd ist die schrittweise Entwicklung einer Monopolstellung von einigen wenigen Unternehmen für pränatale genetische Analyse, insbesondere für den NIPT. Die Marktbeherrschung bedeutet die Gefahr des alleinigen Zugangs zu „*Verfahrenstechniken, technologischem Fachwissen und Erkenntnissen*“. (6,105) In den Anfängen des NIPT, Mitte des Jahres 2012, führte die Firma LifeCodexx als alleiniger Anbieter die pränatale Untersuchung für Trisomie 21 – zu einem stolzen Preis von 1250€ – ein. Mit dem Markteinstieg weiterer Unternehmen und dementsprechendem Konkurrenzdruck sanken nicht nur die Kosten, sondern auch die anfänglichen Vorbehalte in Anbetracht der Fristenlösung und Bandbreite diagnostischer Möglichkeiten einschließlich der Geschlechtsbestimmung. (131) Feyerabend kritisiert außerdem, es gäbe „*kein Innehalten bezüglich der Zulassungsregeln für solche Medizinprodukte, deren Qualität schon öfter – beispielsweise im Fall der Brustimplantate oder künstlichen Hüftgelenke – zu Recht in die Kritik geraten ist.*“ (131)

Im deutschsprachigen Raum wird von vielen pränatalmedizinischen Praxen der HarmonyTest® verwendet, ebenfalls zugelassen sind unter anderem PraenaTest®, VERACITY® und PanoramaTest®. (140–143) Bereits die Namensgebung lässt vermuten, dass Anbieter im Sinn haben, direkt die Endverbraucherin anzusprechen. So soll „Panorama“ den Eindruck vermitteln, über ein „*genomisches Gebirge*“ zu blicken, oder „Harmony“ mit Ruhe und Entspannung assoziiert werden. (131)

Obwohl die Preise für pränatale Untersuchungen im Laufe der Jahre stark gesunken sind, ergab die österreichweite Internetrecherche trotzdem noch eine relativ hohe finanzielle Belastung. Eine Praxis für Pränatalmedizin in Wien bietet beispielsweise ein Ersttrimesterscreening für 200€ an, während der NIPT für 600€ schon erheblich höher veranschlagt ist. Es wird sogar die zusätzliche Suche nach Mikrodeletionen offeriert, was dann je nach Zeitpunkt zwischen 800 und 960€ kostet. (144) Andere Anbieter zeigen vergleichbare Preise, wobei für genetische Beratung oftmals noch etwa 150€ addiert werden. (145)

Die Gefahr bei der Nutzung kommerzieller Angebote besteht in der unzureichenden Aufklärung, zum Teil auch durch Vernachlässigung von Nachteilen und Limitationen, natürlich um den Verkauf zu sichern. (105)

Wenn jedoch der allgemeine Konsens ist, allen Schwangeren Zugang zu den gleichen Auswahlmöglichkeiten in Bezug auf pränatale Untersuchungen zu geben, wie kann man eine Beschränkung der verfügbaren Optionen aufgrund individueller finanzieller Mittel oder Wahl der Versicherung rechtfertigen? (146) Wenn man in Betracht zieht, eine Übernahme der Kosten durch Versicherungsträger zu etablieren, sollten jedoch die möglichen Auswirkungen auf die Entscheidungsfindung der Schwangeren bedacht werden. Da die Bemühungen der Kostenträger in einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis liegen, rücken persönliche Bedürfnisse eher in den Hintergrund. Aber auch wirtschaftliche Interessen der Ärzteschaft, im Sinne von Profit durch Beibehaltung der pränatalen Analysen als Privatleistungen, nehmen Einfluss auf das kommerzielle Angebot. (147)

Bei derartigen Kosten-Nutzen-Analysen sollte in der pränatalen Medizin jedoch vorsichtig vorgegangen werden, da Kritik hinsichtlich der Entwicklung einer wertorientierten Gesundheitsversorgung durchaus seine Berechtigung hat. (146)

Für Feyerabend ist allenfalls klar: *„Es kann und darf nicht sein, dass Privatunternehmen die Schwangerenvorsorge in einen Absatzmarkt verwandeln, der politisch und berufsrechtlich weitgehend unkontrolliert und so beschleunigt ist, dass keine Zeit zum Nachdenken bleibt.“* (131)

## 5.2 Zukunftsperspektiven

Das Fortschreiten der technologischen Methoden wird aller Voraussicht nach immer detailliertere und verlässlichere Aussagen über die fetale Genetik ermöglichen. Dennis Lo, seinerseits ein wahrer Pionier der pränatalen Medizin, sieht den Schlüssel der zukünftigen Entwicklung in der Erlangung eines grundlegenden Verständnisses der Biologie zirkulierender Nukleinsäuren. (36) Zwei Bereiche erachtet er als besonders erfolgversprechend. Der erste beinhaltet die Untersuchung der Fragmentierungsmuster der cfDNA, „fragmentomics“ genannt. Anhand der unterschiedlichen Größe der Fragmente, die von verschiedenen Zelltypen stammen, sollen Pathologien nachgewiesen werden, die mit dem jeweiligen Gewebe assoziiert sind. (148) Der zweite Forschungsbereich widmet sich der Analyse der DNA-Methylierung, deren unterschiedliche Muster eine Differenzierung zwischen fetaler und maternaler DNA ermöglichen sollen. (36) Die Unterscheidung zwischen DNA mütterlicher und kindlicher Herkunft stellt aktuell noch ein Kernproblem der cfDNA-Analyse dar. (43)

Von neueren Sequenzierungstechniken wie dem „paired-end sequencing“ im Rahmen von MPS verspricht man sich eine verbesserte Vorhersagekraft vor allem fetaler Trisomien. Auch der erwartete Ausbau der Sequenziertiefe wird seinen Beitrag dazu leisten. (43,149) Kozlowski et al. sehen Potential zur erleichterten Diagnose auch kleiner Zellzahlen oder Fragmente, begründet in schnelleren und kostengünstigen Sequenziermethoden. Erste Studien zu Entwicklungen der Isolierung von einzelnen fetalen Zellen oder zur Verwendung von sogenannter microRNA als Biomarker für chromosomale Anomalien werden genannt. (43,150) Ferner erlaubte die Nutzung von Trophoblastzellen, die sich zu Beginn der Schwangerschaft im Endozervikalkanal ansammeln, für genetische Analysen in einer US-amerikanischen Studie die Geschlechtsbestimmung ab einem Gestationsalter von nur fünf Wochen. (151) Aber auch invasive Techniken zeigen Fortschritte, wie die Punktion des Coeloms, die bereits ab der 7. Gestationswoche den risikoarmen Gewinn embryonaler Zellen zur Detektion monogener Erkrankungen und Aneuploidien verspricht. (152)

## 6 Conclusio

Die vorliegende Arbeit hat verdeutlicht, dass die Entwicklungen im Bereich der nicht-invasiven genetischen PND rasant voranschreiten. Man könnte fast meinen, die entstehenden Analysemöglichkeiten wären grenzenlos. Der NIPT ist wohl einer der am schnellsten etablierten Gentests weltweit. (36) Angesichts dessen und der Tatsache, dass die Schwelle für eine Inanspruchnahme aufgrund der einfachen Durchführung täglich sinkt, eröffnen sich in der Aufklärung und genetischen Beratung besondere Herausforderungen. (105) Das wachsende Analysespektrum macht eine Aufklärung im Sinne eines „informed consent“ nahezu unmöglich – ein Paradigmenwechsel ist vonnöten. Die langjährige krankheitszentrierte Beratung sollte einem konsequenzorientierten Ansatz weichen. Die Beratung und anschließende Entscheidung über eine Inanspruchnahme sollten auf den Konsequenzen der möglichen Befunde aufbauen. (2,147) Zu Beginn einer Konsultation sollte also die Frage geklärt werden: „Ist ein Schwangerschaftsabbruch bei positivem Befund eine Option, keine Option oder möglicherweise eine Option?“ Dementsprechend können der Umfang der Informationen an den Bedarf angepasst und adäquate Entscheidungsmöglichkeiten erörtert werden. Klar ist jedenfalls, dass ein Verständnis der Möglichkeiten und Handlungsoptionen von fundamentaler Wichtigkeit ist. Insofern wäre die Schaffung von einheitlichem, verständlichem Informationsmaterial für alle Schwangeren bezüglich der Vorteile, Nachteile und Limitationen bedeutsam.

Die angeführten Überlegungen verdeutlichen, dass das Ziel des pränatalen Screenings und auch der Diagnostik stets klar vor Augen gehalten werden muss. Im Zentrum steht die Ermöglichung einer fundierten Entscheidungsfindung im Rahmen der Fortpflanzung. (153) Alle gesundheitspolitischen und -ökonomischen Erwägungen sollten die Beibehaltung dieser Entscheidungsfreiheit gewährleisten – pränatale Untersuchungen dürfen nicht in den unterschweligen eugenischen Kontext geraten, bei dem in Wahrheit für die Eltern keine Wahlmöglichkeiten mehr bestehen. Nichtdirektive, konsequenzbasierte Beratung sollte dafür Sorge tragen, dass Entscheidungen über Fortsetzung oder Abbruch einer Schwangerschaft persönlich bleiben, und nicht gesellschaftspolitischen Zielen untergeordnet werden. (112,153)

# Literaturverzeichnis

1. Spiewak M. Schwanger auf Bewährung. Die Zeit. 2001 Aug 2; Available from: [https://www.zeit.de/2001/32/Schwanger\\_auf\\_Bewaehrung](https://www.zeit.de/2001/32/Schwanger_auf_Bewaehrung)
2. Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM, editors. Die Geburtshilfe. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 115-190.
3. Norton ME, Rink BD. Changing indications for invasive testing in an era of improved screening. Semin Perinatol. 2016 Feb;40(1):56–66.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 226. Obstet Gynecol. 2020 Oct;136(4):e48-69.
5. RIS - Gentechnikgesetz Bundesrecht. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826>
6. Kolleck A, Sauter A. Aktueller Stand und Entwicklungen der Pränataldiagnostik - Endbericht zum Monitoring. Büro Für Technikfolgen-Abschätzung Beim Deutschen Bundestag. 2019 Apr;(Nr. 184):238.
7. Siebert R, Speicher MR. Pränataldiagnostik. Med Genet. 2019 Nov;31(3):263–5.
8. Lockwood CJ, Magriples U. Prenatal care: Initial assessment. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA; 2021 [cited 2021 Mar 30]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63u907c8.han.medunigraz.at/contents-/prenatal-care-initial-assessment?search=prenatal%20care&source=-search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63u907c8.han.medunigraz.at/contents-/prenatal-care-initial-assessment?search=prenatal%20care&source=-search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Goerke K, medizinische Fachredaktion Pschyrembel. Pränataldiagnostik. In: Pschyrembel Online. Berlin: De Gruyter; 2020 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4u907ca.han.medunigraz.at/Pr%C3%A4nataldiagnostik/K0HKQ/doc/>
10. Wojcik MH, Reimers R, Poorvu T, Agrawal PB. Genetic diagnosis in the fetus. J Perinatol. 2020 Jul;40(7):997–1006.

11. Schaaf CP, Zschocke J. Basiswissen Humangenetik. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 148, 151-152, 222.
12. on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG), Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jun;24(6):e1–12.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier Screening for Genetic Conditions. Committee Opinion No. 691. *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129:e41-55.
14. Urdl W. Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Österreich. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 615–26.
15. RIS - Fortpflanzungsmedizingesetz Bundesrecht. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10003046&ShowPrintPreview=True>
16. Serr DM, Sachs L, Danon M. The diagnosis of sex before birth using cells from the amniotic fluid (a preliminary report). *Bull Res Counc Isr.* 1955 Dec;5B(2):137–8.
17. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of down's syndrome. *Lancet.* 1968 Jul;292(7561):220.
18. Steele MW, Breg R. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet.* 1966 Feb;287(7434):383–5.
19. Kullander S, Sandahl B. Fetal Chromosome Analysis After Transcervical Placental Biopsies During Early Pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1973;52(4):355–9.
20. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital of Ansham Iron and Steel Company. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl).* 1975 Mar;1(2):117–26.
21. Ward RHT, Petrou M, Modell BM, Knott PD, Maxwell D, Hooker JG. Chorionic villus sampling in a high-risk population— 4 years' experience. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1988 Oct 1;95(10):1030–5.

22. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet*. 1958 Jun;271(7032):1188–95.
23. Levy B, Stosic M. Traditional Prenatal Diagnosis: Past to Present. In: Levy B, editor. *Prenatal Diagnosis*. New York: Springer; 2019. p. 3–22. (Methods in Molecular Biology; vol. 1885).
24. Hui L. Noninvasive Approaches to Prenatal Diagnosis: Historical Perspective and Future Directions. In: Levy B, editor. *Prenatal Diagnosis*. New York: Springer; 2019. p. 45–58.
25. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet*. 1977 Jun;1(8026):1323–32.
26. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J*. 1988 Oct 8;297(6653):883–7.
27. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Sep 1;153(1):49–52.
28. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 Apr 4;304(6831):867–9.
29. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*. 1997 Sep;17(9):821–9.
30. Lo DYM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997 Aug;350:485–7.
31. Schmorl G. Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperal-Eklampsie. Leipzig: F. C. W. Vogel; 1893. 136 p.

32. Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer. *Lancet*. 1969 Jun;293(7606):1119–22.
33. Bianchi DW, Flint AF, Pizzimenti MF, Knoll JH, Latt SA. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 May;87(9):3279–83.
34. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):609–15.
35. Beudet AL. Using fetal cells for prenatal diagnosis: History and recent progress. *Am J Med Genet*. 2016 Jun;172(2):123–7.
36. Lo DYM. Screening of Fetal Chromosomal Aneuploidy by Noninvasive Prenatal Testing: From Innovation to Setting Public Health Agendas to Potential Impact on Other Fields. *Clin Chem*. 2020 Jan 1;66(1):25–8.
37. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 21;105(42):16266–71.
38. Bald R, Jacob S, Schiermeier S, Schneider K-TM, Steiner H, Tutschek B. Diagnostische Verfahren in der Schwangerschaft. In: Kainer F, editor. *Facharztwissen Geburtsmedizin*. 4. Auflage. München: Urban & Fischer; 2021. p. 71–112.
39. Chiu RWK, Lo DYM. Non-invasive prenatal diagnosis by fetal nucleic acid analysis in maternal plasma: the coming of age. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Apr;16(2):88–93.
40. Dukhovny S, Norton ME. What are the goals of prenatal genetic testing? *Semin Perinatol*. 2018 Aug;42(5):270–4.
41. Temming LA, Macones GA. What is prenatal screening and why to do it? *Semin Perinatol*. 2016 Feb;40(1):3–11.
42. Sadler TW, Langman J. *Taschenlehrbuch Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. 12., überarbeitete und

- erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 195-199.
43. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kähler C, Kagan K-O, et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med.* 2019 Apr;40(02):176–93.
  44. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Practice Bulletin No. 162. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):e108-22.
  45. Gembruch U, Hecher K, Steiner H, editors. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. 2. vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2018. p. 5-13, 69-85, 87-116, 533-544, 661-690, 717-727, 729-749.
  46. Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 May;94(5).
  47. Kagan K-O, Abele H, Hoopmann M. Ersttrimesterscreening. In: Gembruch U, Hecher K, Steiner H, editors. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. p. 87–116.
  48. Rempen A. Fehlbildungsdiagnostik 1. Trimenon, NT-Messung. In: Kainer F, editor. *Facharztwissen Geburtsmedizin*. 4. Auflage. München: Urban & Fischer; 2021. p. 217–40.
  49. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K, editors. *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 8., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 384-396, 397-423.
  50. Williams J, Rad S, Beauchamp S, Ratousi D, Subramaniam V, Farivar S, et al. Utilization of noninvasive prenatal testing: impact on referrals for diagnostic testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):102.e1-102.e6.
  51. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):256–68.

52. Ghidini A. Diagnostic amniocentesis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA; 2021 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni08e3.han.medunigraz.at/contents/diagnostic-amniocentesis?-search=prenatal%20screening&topicRef=449&source=see\\_link](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni08e3.han.medunigraz.at/contents/diagnostic-amniocentesis?-search=prenatal%20screening&topicRef=449&source=see_link)
53. Goerke K. Amniozentese. In: medizinische Fachredaktion Pschyrembel, editor. Pschyrembel Online. Berlin: De Gruyter; 2020 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4ni08ef.han.medunigraz.at/Amniozentese/K027U/doc/>
54. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):19–24.
55. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442–51.
56. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet.* 1998 Jan;351(9098):242–7.
57. Nizard J. Amniocentesis: technique and education. *Current Opinion. Obstet Gynecol.* 2010 Apr;22(2):152–4.
58. Ghidini A. Chorionic villus sampling. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA; 2021 [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni08e3.han.medunigraz.at/contents/chorionic-villus-sampling?search=prenatal%20screening&topicRef=446&source=see\\_link](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni08e3.han.medunigraz.at/contents/chorionic-villus-sampling?search=prenatal%20screening&topicRef=446&source=see_link)
59. Goerke K. Chorionzottenbiopsie. In: medizinische Fachredaktion Pschyrembel, editor. Pschyrembel Online. Berlin: De Gruyter; 2020 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4ni08e5.han.medunigraz.at/Chorionzottenbiopsie/K04VS/doc/>
60. Weise A, Mrasek K, Liehr T. Zytogenetische und molekularzytogenetische Methoden in der Pränataldiagnostik. *Med Genet.* 2014 Dec;26(4):391–7.

61. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jun;283(6):1175–81.
62. Goerke K. Chordozentese. In: medizinische Fachredaktion Pschyrembel, editor. *Pschyrembel Online*. Berlin: De Gruyter; 2020 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4ni09ca.han.medunigraz.at/Chordozentese/K04VK/doc/>
63. Ghidini A, Post TW. Fetal blood sampling. In: *UpToDate*. Waltham, MA; 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni09da.han.medunigraz.at/contents/fetal-blood-sampling?search=-cordozentese&source=search\\_result&selectedTitle=1~66&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ni09da.han.medunigraz.at/contents/fetal-blood-sampling?search=-cordozentese&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1)
64. Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen in der Schwangerschaft. *oesterreich.gv.at*. [cited 2021 Mar 25]. Available from: [https://www.oesterreich.gv.at/-themen/frauen/gesundheit\\_und\\_geburt\\_eines\\_kindес/Seite.3500032.html](https://www.oesterreich.gv.at/-themen/frauen/gesundheit_und_geburt_eines_kindес/Seite.3500032.html)
65. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan: ISUOG Guidelines. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan;41(1):102–13.
66. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. ISUOG Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):116–26.
67. ÖGUM - Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin: Gyn/Geburtshilfe. [cited 2021 Apr 5]. Available from: <http://www.oegum.at/arbeitskreise/gyngeburtshilfe.html>
68. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11–13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(1):10–4.
69. Moroder W. a Ultrasound image of measurements of fetal nuchal translucency, facial angle and nasal bone at 13 weeks of pregnancy. The image has been certified by the Fetal medicine Foundation. 2011 [cited 2021 May 25]. Available

from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nuchal\\_translucency\\_-\\_Dr.\\_Wolfgang\\_Moroder.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nuchal_translucency_-_Dr._Wolfgang_Moroder.jpg)

70. Moroder W. b Ultrasound image of measurements of fetal nuchal translucency, and absent nasal bone at 11 weeks of pregnancy. CVS demonstrated a trisomy 21 of the fetus. 2011. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nuchal\\_edema\\_in\\_Down\\_Syndrome\\_Dr.\\_W.\\_Moroder.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nuchal_edema_in_Down_Syndrome_Dr._W._Moroder.jpg)
71. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):343–6.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e241-56.
73. Malone FD, Comstock CH, Dugoff L, Wolfe HM, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001–11.
74. Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Kelley RI, Kratz LE, Shackleton CHL, et al. Identifying Smith–Lemli–Opitz syndrome in conjunction with prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2006 Sep;26(9):842–9.
75. Messerlian GM, Palomaki GE. Down syndrome: Overview of prenatal screening. In: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2021 [cited 2021 Apr 6]. Available from: [https://www-1uptodate-1com-1wwbz639k0080.han.-medunigraz.at/contents/down-syndrome-overview-of-prenatalscreening?-sectionName=Second-trimester%20quadruple%20test&search=quadruple%20test&topicRef=414&anchor=H94717365&source=see\\_link#H94717365](https://www-1uptodate-1com-1wwbz639k0080.han.-medunigraz.at/contents/down-syndrome-overview-of-prenatalscreening?-sectionName=Second-trimester%20quadruple%20test&search=quadruple%20test&topicRef=414&anchor=H94717365&source=see_link#H94717365)
76. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening—A historical overview. *Semin Perinatol*. 2016 Feb;40(1):12–22.
77. Krampfl-Bettelheim E. Screening im ersten Trimenon: Combined Test und Untersuchung der zellfreien DNA (NIPT). *Speculum - Z Für Gynäkol Geburtshilfe*. 35(1):14–7.
78. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7–15.

79. Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183–96.
80. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol.* 2005 Aug;29(4):252–7.
81. Dudenredaktion. *Duden Fremdwörterbuch.* 6., auf der Grundlage der amtlichen Neuregelung der deutschen Rechtschreibung überarbeitete und erw. Aufl. Mannheim: Dudenverlag; 1997. p. 442. (Duden in 12 Bänden; vol. 5).
82. Leonard S. Current Concepts in Noninvasive Prenatal Screening (NIPS). *J Fetal Med.* 2017 Sep;4(3):125–30.
83. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):302–14.
84. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, Nisbet D, Schluter P, Da Silva Costa F, et al. Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jul;31(14):1865–72.
85. Sarno L, Revello R, Hanson E, Akolekar R, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):705–11.
86. Hall AL, Drendel HM, Verbrugge JL, Reese AM, Schumacher KL, Griffith CB, et al. Positive cell-free fetal DNA testing for trisomy 13 reveals confined placental mosaicism. *Genet Med.* 2013 Sep;15(9):729–32.
87. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Oct;23(11):1438–50.
88. Zhang J, Li J, Saucier JB, Feng Y, Jiang Y, Sinson J, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):439–47.

89. Di Renzo GC, Bartha JL, Bilardo CM. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):537–42.
90. Joerden JC, Uhlig C. Vorgeburtliches Leben – rechtliche Überlegungen zur genetischen Pränataldiagnostik. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M, editors. *Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht.* Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 93–112.
91. Delatycki MB, Alkuraya F, Archibald A, Castellani C, Cornel M, Grody WW, et al. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. *Prenat Diagn.* 2020 Feb;40(3):301–10.
92. Medical genetic testing experts trust | Invitae. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.invitae.com/en>
93. Montag M, Toth B, Strowitzki T. Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. p. 269–86.
94. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(9):77.
95. Coonen E, van Montfoort A, Carvalho F, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XVI–XVIII: cycles from 2013 to 2015†. *Hum Reprod Open.* 2020 Oct 3;2020(4):1–11.
96. RIS - Strafgesetzbuch § 96-98 Bundesrecht. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10002296>
97. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V., Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *Med Genet.* 2018 Dec 1;30(4):469–522.
98. Cremer M. Interprofessionelle Kooperation im Kontext von Pränataldiagnostik. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M, editors. *Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 145–61.

99. Gasiorek-Wiens A. Ultraschalldiagnostik, Pränataldiagnostik in der Praxis. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M, editors. Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 7–34.
100. Maio G, Vossenkuhl W. Mittelpunkt Mensch: Ethik in der Medizin; ein Lehrbuch; mit 39 kommentierten Patientengeschichten. korrigierter Nachdruck der 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2012. 424 p.
101. Marckmann G. Grundlagen ethischer Entscheidungsfindung in der Medizin. In: Praxisbuch Ethik in der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016. p. 1–14.
102. Häusler M. Pränatale Diagnostik – eine Herausforderung für alle Beteiligten. In: Müller S, editor. Entscheidungsfindung und Entscheidungshilfen am Lebensanfang. Wien: Verlag Österreich; 2018. p. 21–30.
103. Körtner UHJ. Die Medikalisierung des Lebensanfangs. Kontexte und Dynamiken von Schwangerschaft und Geburt. In: Müller S, editor. Entscheidungsfindung und Entscheidungshilfen am Lebensanfang. Wien: Verlag Österreich; 2018. p. 1–21.
104. Schücking BA. Schwangerschaft - (k)eine Krankheit? In: Jahrbuch für kritische Medizin und Gesundheitswissenschaften. Hamburg: Argument Verlag; 1994. p. 22–35.
105. Deutscher Ethikrat. Die Zukunft der genetischen Diagnostik - von der Forschung in die klinische Anwendung (Stellungnahme). Berlin: Deutscher Ethikrat; 2013. 209 p.
106. President's Council on Bioethics. Reproduction and Responsibility: The Regulation of New Biotechnologies. Wash DC. 2004 Mar;98.
107. Renner I. Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik: repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik. 2. Auflage. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung, editor. Köln: BZgA; 2006. 61 p.
108. Marckmann G. Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik. In: Marckmann G, editor. Praxisbuch Ethik in der Medizin. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016. p. 289–93.

109. van den Daele W. Empirische Befunde zu den gesellschaftlichen Folgen der Pränataldiagnostik: Vorgeburtliche Selektion und Auswirkungen auf die Lage behinderter Menschen. In: Hucho F, Köchy K, editors. Materialien für einen Gentechnologiebericht. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH; 2003. p. 101–36.
110. Stellungnahme: Unser Name ist Programm. Netzwerk gegen Selektion durch Pränataldiagnostik. 2005 [cited 2021 May 8]. Available from: <https://www.netzwerk-praenataldiagnostik.de/veroeffentlichungen/-stellungnahmen.html>
111. Marschütz G. Angebot oder Gebot? Theologisch-ethische Überlegungen zur Pränataldiagnostik. In: Müller S, editor. Pränataldiagnostik: Anregungen zum Weiterdenken. 1. Auflage. Wien: facultas Universitätsverlag; 2017. p. 109–28.
112. Wilkinson S. Prenatal Screening, Reproductive Choice, and Public Health. *Bioethics*. 2015;29(1):26–35.
113. Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. *European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality)*. *Prenat Diagn*. 1999 Sep;19(9):808–12.
114. Zahl der Schwangerschaftsabbrüche im Jahr 2020. Statistisches Bundesamt. [cited 2021 May 9]. Available from: [https://www.destatis.de/-DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21\\_144\\_233.html](https://www.destatis.de/-DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21_144_233.html)
115. GenDG - Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/BJNR252900009.html>
116. De Rycke M, Belva F, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, Traeger-Synodinos J, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1763–89.
117. Bongaarts J, Guilamoto C. How many more missing women? *Lancet*. 2015 Aug;386(9992):427.

118. Osipenko L, Szczepura A. Non-invasive fetal sexing: medical test or a new tool for sex selection? *Divers Equal Health Care*. 2011;8(1):37–44.
119. Swoboda U. Schriftliche Dokumente konfessioneller Beratungsstellen zur Pränataldiagnostik (PND). In: Müller S, editor. *Entscheidungsfindung und Entscheidungshilfen am Lebensanfang*. Wien: Verlag Österreich; 2018. p. 61–79.
120. Nationaler Ethikrat. *Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft: Stellungnahme*. 1. Auflage. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2003. 188 p.
121. Riha O. Der Wunsch nach einem gesunden Kind: Medizinethische Überlegungen zur Bewertung menschlichen Lebens in frühen Entwicklungsstadien. In: Schumann E, editor. *Verantwortungsbewusste Konfliktlösungen bei embryopathischem Befund*. Göttingen: Univ.-Verl. Göttingen; 2008. p. 41–64.
122. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Schwangerschaftsabbrüche u.a. nach Merkmalen der Schwangerschaftsabbruchstatistik*. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_hierlevel?p\\_uid=gast&p\\_aid=24319248&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=240&p\\_ansnr=62836177&p\\_version=3&p\\_dim=D.963&p\\_dw=19628&p\\_direction=drill](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=24319248&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=240&p_ansnr=62836177&p_version=3&p_dim=D.963&p_dw=19628&p_direction=drill)
123. Knabl J, Kainer F. Schwangerschaftsabbruch. In: Kainer F, editor. *Facharztwissen Geburtsgynäkologie*. 2021. p. 211–5.
124. Grahe I-D, Schild RL. Späte Schwangerschaftsabbrüche bei fetalen Anomalien: Wer A sagt, muss auch B sagen können. *Gynäkol*. 2018 Jan;51(1):37–45.
125. Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK. *Zur Praxis des Abbruchs im späteren Verlauf der Schwangerschaft – Ethische Erwägungen und Empfehlungen*. Schweiz Ärztesg Bern. 2018 Dec;(Stellungnahme Nr. 30/2018).

126. Das zweite „jüngste Frühchen der Welt“ am Klinikum Fulda. Klinikum Fulda. 2020 [cited 2021 May 10]. Available from: <https://www.klinikum-fulda.de/das-zweite-juengste-fruehchen-der-welt-am-klinikum-fulda/>
127. Bachmann K-D. Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik. Bundesärztekammer, editor. Dtsch Aerzteblatt. 1998;47(95: A-3013–3016).
128. Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK. Überlegungen zur ethischen Einschätzung des Nicht-Invasiven Pränatal-Tests (NIPT). Schweiz Ärztesztg. 2016 Dec;(Stellungnahme Nr. 26/2016):21.
129. Marckmann G. Schwangerschaftsabbruch bei zu erwartender extrauteriner Lebensfähigkeit des Kindes. In: Marckmann G, editor. Praxisbuch Ethik in der Medizin. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016. p. 295–302.
130. Steger F, Heider U. Die Inanspruchnahme vorgeburtlicher Diagnostik – Entwicklungen, Motive und Emotionen. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M, editors. Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 113–32.
131. Feyerabend E. Ein kritischer Zwischenruf zur Marktdynamik nichtinvasiver Pränataldiagnostik. In: Steger F, Ehm S, Tchirikov M, editors. Pränatale Diagnostik und Therapie in Ethik, Medizin und Recht. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 133–44.
132. Horn R, Parker M. Health professionals' and researchers' perspectives on prenatal whole genome and exome sequencing: 'We can't shut the door now, the genie's out, we need to refine it'. Kuivaniemi H, editor. PLOS ONE. 2018 Sep;13(9):e0204158.
133. Horn R, Parker M. Opening Pandora's box?: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing: Ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing. Prenat Diagn. 2018 Jan;38(1):20–5.
134. González-Melado FJ. Whole-Genome Sequencing as a Method of Prenatal Genetic Diagnosis. In: Hostiuc S, editor. Clinical Ethics At the Crossroads of

Genetic and Reproductive Technologies. 1st Edition. Elsevier; 2018. p. 263–91.

135. Hashiloni-Dolev Y, Nov-Klaiman T, Raz A. Pandora's pregnancy: NIPT, CMA, and genome sequencing—A new era for prenatal genetic testing. *Prenat Diagn.* 2019 Sep;39(10):859–65.
136. Saliger F. Das Dambruchargument in Medizinrecht und Medizinethik. *Jahrb Für Recht Ethikkater Annu Rev Law Ethics.* 2007;15:633–56.
137. Kater-Kuipers A, de Beaufort ID, Galjaard R-JH, Bunnik EM. Ethics of routine: a critical analysis of the concept of 'routinisation' in prenatal screening. *J Med Ethics.* 2018 Sep;44(9):626.
138. Nippert I, Horst J. Anwendungsproblematik der pränatalen Diagnose aus Sicht von Beratern und Beratern - unter besonderer Berücksichtigung der derzeitigen und zukünftig möglichen Nutzung genetischer Tests. *Dtsch Bundestag.* 1994 Jan;(TAB-Hintergrundpapier Nr.2):254.
139. Nuffield Council on Bioethics. *Non-invasive prenatal testing: ethical issues.* London; 2017. 169 p.
140. Harmony | The Most Accurate NIPT Test for Prenatal Screening. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.harmonytest.com/global/en/nipt-test-for-expecting-parents-cell-free-dna.html>
141. Homepage zum NIPT von VERACITY. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.veracity-nipt.de/>
142. PraenaTest® schafft Wissen - ohne Risiko für das Kind. PraenaTest. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://lifecodexx.com/fuerschwangere/praenatest/>
143. Panorama-Test. [cited 2021 May 15]. Available from: <https://zotzklimas.de/genetik/leistungen/nipts/panorama-test>
144. praenatalmedizin. Dr. Thomas Douschan | Pränatalmedizin Wien & Korneuburg. 2016 [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.praenatalmedizin.wien/>

145. office[at]q2e.at. Fetomed - Home. [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://www.fetomed.at/>
146. Sparks TN, Caughey AB. How should costs and cost-effectiveness be considered in prenatal genetic testing? *Semin Perinatol*. 2018 Aug;42(5):275–82.
147. Burkhardt T, Zimmermann R. Schwangerenberatung vor Pränataldiagnostik: Ein konsequenzbasiertes Konzept. *Gynäkol*. 2018 Jan;51(1):32–6.
148. Chiu RWK, Heitzer E, Lo DYM, Mouliere F, Tsui DWY. Cell-Free DNA Fragmentomics: The New “Omics” on the Block. *Clin Chem*. 2020 Dec;66(12):1480–4.
149. Cirigliano V, Ordoñez E, Rueda L, Syngelaki A, Nicolaides KH. Performance of the neoBona test: a new paired-end massively parallel shotgun sequencing approach for cell-free DNA-based aneuploidy screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):460–4.
150. Kamhieh-Milz J, Moftah RFH, Bal G, Futschik M, Sterzer V, Khorramshahi O, et al. Differentially Expressed MicroRNAs in Maternal Plasma for the Noninvasive Prenatal Diagnosis of Down Syndrome (Trisomy 21). *BioMed Res Int*. 2014;1–9.
151. Bolnick JM, Kilburn BA, Bajpayee S, Reddy N, Jeelani R, Crone B, et al. Trophoblast retrieval and isolation from the cervix (TRIC) for noninvasive prenatal screening at 5 to 20 weeks of gestation. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):135-142.e6.
152. Giambona A, Leto F, Passarello C, Vinciguerra M, Cigna V, Schillaci G, et al. Fetal aneuploidy diagnosed at celocentesis for early prenatal diagnosis of congenital hemoglobinopathies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Mar;97(3):312–21.
153. Belgischer Beratender Ausschuss für Bioethik, Gallus N, Pennings G, Borry P, Jani J. Die ethischen Herausforderungen der nichtinvasiven pränatalen Diagnose (NIPT) für Trisomie 21,13 und 18. [www.health.belgium.be/bioeth](http://www.health.belgium.be/bioeth). 2016 May 9;(Gutachten Nr. 66):22.