

**Diplomarbeit**

**Die Möglichkeiten der modernen Pränataldiagnostik  
und ihre ethische Reflexion**

eingereicht von

**Julia Schaflinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Humangenetik**

unter der Anleitung von

**Sen.Lecturer Mag. Dr.med.univ. Julian Wenninger, MA**

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

*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 25.11.2015*

*Julia Schaflinger, eh*

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während meines Humanmedizinstudiums sowie bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Herzlicher Dank gilt zunächst meinem Betreuer Mag. Dr. Julian Wenninger, der meine Fragen stets ausführlich beantwortete, mir während des Schreibprozesses beistand und mir dennoch Freiheit bei der Gestaltung dieser Arbeit ließ. Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek danke ich für die Möglichkeit, dieses interessante Thema bearbeiten zu dürfen.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern für die finanzielle und emotionale Unterstützung während meiner gesamten Studienzzeit. Besonderer Dank gilt hierbei meiner Mutter Maria, die mir in allen Lebenslagen stets mit Rat und Tat zur Seite steht. Auch meiner übrigen Familie danke ich für den Rückhalt, den sie mir geben.

Danke, dass ich immer auf euch alle zählen kann!

Ein großes Dankeschön geht des Weiteren an meine FreundInnen und KollegInnen, die mit mir Höhen und Tiefen des Studiums durchgestanden haben und diese Zeit unvergesslich machten.

Zu guter Letzt möchte ich von Herzen meinem Freund Pascal für sein Verständnis, seine Geduld, seinen emotionalen Beistand und seine Motivation während all der Jahre danken.

## Zusammenfassung

Heutzutage ist es mithilfe der modernen Pränataldiagnostik möglich, genetische Defekte des Kindes bereits während der Schwangerschaft festzustellen. Hierbei wird zwischen nicht invasiven und invasiven Methoden unterschieden.

Nicht invasive Untersuchungen führen zu keiner Verletzung der körperlichen Integrität und gehen in Folge nicht mit einem erhöhten Abortrisiko einher. Allerdings können mit diesen Verfahren lediglich Wahrscheinlichkeiten für eine genetische Störung berechnet werden. Invasive Methoden sind mit einem Eingriff in den Körper der Schwangeren verbunden. Dazu zählen die Entnahme von Fruchtwasser, Chorionzotten oder kindlichem Blut. Diese Techniken gefährden die bestehende Schwangerschaft, sind jedoch für die Diagnose genetischer Defekte erforderlich.

Die meisten Erkrankungen, die mithilfe pränataldiagnostischer Verfahren festgestellt werden, sind nicht therapierbar. Nur in wenigen Fällen dient die Pränataldiagnostik der Gesundheitsvorsorge, indem sie eine frühzeitige Behandlung ermöglicht. Ziel des Einsatzes vorgeburtlicher Untersuchungen ist es daher, vor allem schwere Missbildungen vorzeitig zu erkennen und so der werdenden Mutter die Möglichkeit zu geben, selbst zu entscheiden ob sie die Schwangerschaft aufrechterhalten möchte oder nicht.

Diese Fortschritte in der Medizin bergen allerdings die Gefahr, dass Feten nach unterschiedlichen Maßstäben und Gesichtspunkten ausselektiert werden und nur „passende“ Babys das Recht auf Leben haben. So wird der Pränataldiagnostik oftmals die Diskriminierung von Menschen mit Behinderung vorgeworfen.

Im dieser Arbeit werden sowohl die verschiedenen Methoden vorgeburtlicher Untersuchungen vorgestellt, als auch ethische Fragestellungen, die mit den wachsenden diagnostischen Möglichkeiten einhergehen, erläutert.

## **Abstract**

Nowadays genetical defects can be diagnosed by modern prenatal diagnosis during pregnancy. A distinction is made between non-invasive and invasive techniques.

By non-invasive medical examinations there's no injury of physical integrity and therefore no increased risk of abortion. However, with these methods only probabilities for genetic disorders can be calculated. Invasive techniques like amniocentesis, chorionic villus sampling and foetal blood sampling cause an intervention in the body of the pregnant woman. These examinations jeopardise an existing pregnancy, but they are the only possibility to diagnose genetic disorders.

Most diseases diagnosed by prenatal diagnosis methods are not treatable. Only in few cases, prenatal diagnosis is serving healthcare by allowing early treatment. The aim of using prenatal examinations therefore is to recognize especially severe abnormalities at an early stage and so to give the expectant mother the possibility to decide for herself if she wishes maintaining pregnancy or not.

These advances in medicine however create the risk of selecting fetuses according to diverse standards and aspects and so only „proper“ babies having the right to life. Prenatal diagnosis is accused of discriminating disabled people.

In this paper, the different techniques of prenatal diagnosis are presented as well as the ethical problems coming along with increasing diagnostical possibilities.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>1. GRUNDLAGEN DER PRÄNATALDIAGNOSTIK</b>	<b>1</b>
1.1. WAS IST PRÄNATALDIAGNOSTIK?	1
1.2. INDIKATIONEN DER PRÄNATALDIAGNOSTIK	1
1.2.1. <i>Altersindikation (Mütterliches Alter &gt; 35 Jahre)</i>	1
1.2.2. <i>Medizinische Indikation</i>	3
1.2.3. <i>Psychologische Indikation</i>	5
1.3. UNTERSCHIED PRÄNATALES SCREENING VS. PRÄNATALE DIAGNOSTIK	5
1.4. HUMANGENETISCHE BERATUNG	7
1.4.1. <i>Beratung vor Durchführung von PND</i>	7
1.4.2. <i>Beratung nach Inanspruchnahme von PND</i>	8
<b>2. METHODEN DER PRÄNATALDIAGNOSTIK</b>	<b>10</b>
2.1. NICHT INVASIVE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	10
2.1.1. <i>Ultraschalldiagnostik</i>	10
2.1.2. <i>Combined-Test (Ersttrimesterscreening)</i>	50
2.1.3. <i>Triple - Test</i>	52
2.1.4. <i>Quadruple-Test</i>	54
2.1.5. <i>Integriertes Screening</i>	54
2.1.6. <i>Sequenzielles Screening</i>	55
2.1.7. <i>NIPT (Nicht invasive pränatale Testung)</i>	56
2.2. INVASIVE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	64
2.2.1. <i>Amniozentese</i>	64
2.2.2. <i>Chorionzottenbiopsie</i>	67
2.2.3. <i>Chordozentese</i>	71
2.2.4. <i>Fetoskopie</i>	74
<b>3. RECHTLICHE ASPEKTE DER PRÄNATALDIAGNOSTIK</b>	<b>75</b>
<b>4. PRÄNATALDIAGNOSTIK AUS ETHISCHER SICHT</b>	<b>77</b>
4.1. GRUNDLAGEN DER ETHIK	77
4.1.1. <i>Deontologische Ethik</i>	77
4.1.2. <i>Utilitaristische Ethik</i>	78
4.2. ETHIK IN DER MEDIZIN	79
4.2.1. <i>Die Prinzipien der biomedizinischen Ethik</i>	79
4.3. ETHISCHE PROBLEME DER PRÄNATALDIAGNOSTIK	83
4.3.1. <i>Konflikt bezüglich Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik</i>	83
4.3.2. <i>„Schwangerschaft auf Probe“</i>	84

<b>4.3.3. Konflikt zwischen Recht auf Leben des Fetus und Recht auf Selbstbestimmung der Mutter</b>	<b>86</b>
<b>4.3.4. Selektion von Menschen mit Behinderung?</b>	<b>89</b>
<b>4.3.5. Ethische Problematik bei Spätabbrüchen</b>	<b>92</b>
<b>4.4. FALLBEISPIELE</b>	<b>94</b>
<b>4.4.1. Schwangerschaft bei fetalem Katzenschreisyndrom</b>	<b>94</b>
<b>4.4.2. Gibt es eine Pflicht auf pränatales Nichtwissen?</b>	<b>98</b>
<b>5. CONCLUSIO</b>	<b>104</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>106</b>

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
AFP	Alphafetoprotein
CAVDC	complete A-V canal defect
cffDNA	cell free fetal DNA
CPC	choroid plexus cyst
EIF	echogenic intracardiac focus
FHF	Fetale Herzfrequenz
GTG	Gentechnikgesetz
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HDFN	hemolytic disease of the fetus and newborn
FMF-Winkel	Frontomaxillar-Fazial-Winkel
MPS	massively parallel sequencing
MVM	mild ventriculomegaly
NIPT	non invasive prenatal testing
NT	Nackentransparenz
PAPP-A	pregnancy associated plasma protein A
PND	Pränataldiagnostik
SNP	single nucleotide polymorphism
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
SSW	Schwangerschaftswoche
StGB	Strafgesetzbuch
SUA	single umbilical artery
TR	tricuspid regurgitation
uE3	unkonjugiertes Östriol
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normwerte der NT in Abhängigkeit der SSL .....	12
Abbildung 2: Normale Nackentransparenz .....	16
Abbildung 3: Erhöhte Nackentransparenz.....	16
Abbildung 4: Normalbefund eines verknöcherten Nasenbeins .....	18
Abbildung 5: Fehlendes Nasenbein.....	18
Abbildung 6: Die drei Phasen der Flusskurve des Ductus venosus .....	19
Abbildung 7: Normale Flusskurve des Ductus venosus mit positiver a-Welle .....	20
Abbildung 8: Abnorme Flusskurve des Ductus venosus mit negativer a-Welle .....	20
Abbildung 9: Keine Regurgitation über der Trikuspidalklappe während der Systole .....	21
Abbildung 10: Regurgitation über der Trikuspidalklappe mit einer Geschwindigkeit über 60 cm/s über etwa die Hälfte der Systole .....	22
Abbildung 11: Korrekte Einstellung des fetalen Profils für die Messung des FMF-Winkels .....	24
Abbildung 12: Echogenität des fetalen Darms entspricht Echogenität des umliegenden Knochen.....	33
Abbildung 13: Ein hyperechogener Focus im linken Ventrikel .....	34
Abbildung 14: Bilaterales Auftreten echogener Foci .....	34
Abbildung 15: Milde Pyelektasie .....	36
Abbildung 16: Plexus choroideus Zyste in Sagittalebene .....	37
Abbildung 17: Milde Ventrikulomegalie bei einer Atriumweite von 10 mm .....	38
Abbildung 18: Normalbefund der fetalen Nabelschnur: Eine Umbilicalvene und zwei Umbilicalarterien.....	41
Abbildung 19: Singuläre Nabelschnurarterie; größeres Gefäß: Umbilicalvene, kleineres Gefäß: Umbilicalarterie .....	41
Abbildung 20: Nabelschnurzyste mit den Maßen 40 x 41 mm.....	42
Abbildung 21: Erweiterte Cisterna magna .....	44
Abbildung 22: Schematische Darstellung einer Amniozentese .....	66
Abbildung 23: Schematische Darstellung einer transabdominalen Chorionzottenbiopsie .	68
Abbildung 24: Schematische Darstellung einer transzervicalen Chorionzottenbiopsie.....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängigkeit des Risikos für ein Down-Syndrom bei Lebendgeborenen sowie der Wahrscheinlichkeit, kein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen .....	2
Tabelle 2: Risiko für Herzfehler in Abhängigkeit von der NT- Messung.....	15
Tabelle 3: Fetale Herzfrequenz bei Chromosomenstörungen .....	25
Tabelle 4: Gradeinteilung echogener intrakardialer Foci .....	35
Tabelle 5: Hardmarker und Softmarker verschiedener Organsysteme.....	48
Tabelle 6: Nicht invasive pränataldiagnostische Methoden im Überblick.....	63

# 1. Grundlagen der Pränataldiagnostik

## 1.1. Was ist Pränataldiagnostik?

Unter Pränataldiagnostik (PND) versteht man Untersuchungen der Schwangeren und des ungeborenen Kindes, mit dem Ziel bestimmte Erkrankungen und Fehlbildungen bereits in utero festzustellen (1). Bezüglich der Methodik unterscheidet man zwischen nicht-invasiven und invasiven Untersuchungen. Letztere dürfen nur bei definiert bestehendem Risiko durchgeführt werden, da jeder invasive Eingriff eine Gefährdung der Schwangerschaft darstellt (2).

Mithilfe der Pränataldiagnostik konnte die Säuglingssterblichkeit deutlich reduziert werden, da fetale Störungen bereits vor der Geburt diagnostiziert und in der Schwangerschaft oder unmittelbar nach der Geburt behandelt werden können. Allerdings ist zu betonen, dass die meisten pränatal festgestellten Erkrankungen nicht heilbar sind, was zu einer enormen psychischen Belastung der werdenden Mutter führen kann (3).

## 1.2. Indikationen der Pränataldiagnostik

Die Durchführung der Pränataldiagnostik ist anzuraten, wenn ein Risiko für genetisches Leiden besteht, wobei das genetische Risiko hierbei in der Regel  $> 1\%$  betragen sollte (2).

### 1.2.1. Altersindikation (*Mütterliches Alter $> 35$ Jahre*)

Die Wahrscheinlichkeit von Chromosomenstörungen beim Kind steigt mit der Zunahme des Alters der Mutter (4). Durch den stetigen Anstieg des mütterlichen Durchschnittsalters erhöht sich in Folge auch der Anteil an Frauen mit erhöhtem Risiko für bestimmte Chromosomenanomalien (5). Da die Prävalenz von Chromosomenaberrationen nach dem 35. Lebensjahr stark zunimmt, sollen Frauen ab diesem Alter über ihr erhöhtes Risiko sowie die Möglichkeit der Pränataldiagnostik aufgeklärt werden (Altersindikation). Die Altersgrenze von 35 Jahren wurde gewählt, weil das Risiko eines Aborts nach pränataler Diagnostik (1:100-1:200) nicht größer sein sollte, als die Gesamtprävalenz einer Trisomie für alle über 35-jährigen Frauen (1:200) (6).

Obwohl mit höherem Alter der Schwangeren die Wahrscheinlichkeit einer Aneuploidie des Kindes steigt, wurde zu Beginn der Pränataldiagnostik in den 1970er Jahren der Großteil der lebensfähigen Babys mit Trisomien von jüngeren Frauen geboren. Das ist damit zu erklären, dass die Mehrzahl der Geburten bei Müttern unter 35 Jahren erfolgte. Durch den steigenden Anteil älterer Gebärender hat sich dieses Verhältnis jedoch umgekehrt (5,6). Das individuelle Risiko einer jungen Frau ein Kind mit einer Chromosomenanomalie zu bekommen ist gering. Der Einsatz von invasiver Pränataldiagnostik würde in diesen Fällen mehr Aborte verursachen als Aneuploidien entdecken, weshalb gerade in diesen Fällen nicht invasive Tests große Bedeutung haben (7).

Das Alter des Vaters hat, im Gegensatz zum mütterlichen Alter, keinen Einfluss auf das Auftreten von numerischen Chromosomenanomalien, steht jedoch im Zusammenhang mit einer Zunahme einiger De- novo- Mutationen (8) .

<b>Alter der Mutter bei Geburt</b>	<b>Risiko einer Trisomie 21</b>	<b>Wahrscheinlichkeit, keine Trisomie 21 zu haben</b>
15-19	1:1250	99,992%
20-24	1:1400	99,9287%
25-29	1:1100	99,91%
30	1:900	99%
31	1:900	99,889%
32	1:750	99,867%
33	1:625	99,84%
34	1:500	99,8%
35	1:350	99,715%
36	1:275	99,646%
37	1:225	99,566%
38	1:175	99,429%
39	1:140	99,286%
40	1:100	99%
41	1:85	98,824%
42	1:65	98,462%
43	1:50	98%
44	1:14	92,857%

**Tabelle 1: Altersabhängigkeit des Risikos für ein Down-Syndrom bei Lebendgeborenen sowie der Wahrscheinlichkeit, kein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen (6)**

In Tabelle 1 ist die Häufigkeit von Trisomie 21 bei Lebendgeborenen in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter abzulesen (6). Während der Schwangerschaft, vor allem in frühen Stadien, findet sich jedoch eine deutlich höhere Anzahl von Kindern mit Down Syndrom als schlussendlich geboren werden. Das liegt daran, dass einige betroffene Feten bereits intrauterin absterben. Bei den übrigen Trisomien ist die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose zu einem frühen Schwangerschaftszeitpunkt ebenfalls am größten (2).

Es ist deutlich ersichtlich, dass ältere Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom haben. So ist die das Risiko einer 44-Jährigen gegenüber einer 30- Jährigen um mehr als das sechzigfache erhöht.

Allerdings ist zu betonen, dass die Wahrscheinlichkeit *kein* Kind mit Trisomie 21 zu bekommen, auch mit diesem Alter bei fast 93% liegt. Die Altersindikation kann daher als Anhaltspunkt genommen werden, ihr sollte allerdings nicht zuviel Wichtigkeit beigemessen werden.

So hat ihre Bedeutung durch die zunehmend verbesserte Risikoevaluation mittels Ultraschall bereits zusehends abgenommen (2). Dennoch gilt erhöhtes Alter immer noch als häufigster Grund für die Durchführung von pränataler Testung (3).

## ***1.2.2. Medizinische Indikation***

### **1.2.2.1. Positive Familienanamnese**

Unter positiver Familienanamnese versteht man in der Pränataldiagnostik das Auftreten von Chromosomenanomalien, bestimmten hereditären genetischen Syndromen bzw. anatomischen Fehlbildungen bei einem Kind, einem Elternteil oder einem Verwandten zweiten Grades. Aufgrund dieser Prädisposition besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das ungeborene Kind (3).

- Vorausgegangenes Kind mit einer Trisomie

Das Wiederholungsrisiko von Frauen, die bereits ein Kind mit einer Trisomie geboren haben, ist gegenüber nicht belasteten Frauen geringgradig erhöht und liegt bei 1%. Bei

Wiederauftreten einer Chromosomenanomalie muss es sich jedoch nicht um dieselbe Aberration wie in der vorausgehenden Schwangerschaft handeln (2).

- Vorausgegangenes Kind mit Neuralrohrdefekt

Bei positiver Familienanamnese bezüglich Neuralrohrdefekte wie Spina bifida aperta und Anencephalus beträgt das Wiederholungsrisiko 2-5%. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung ist im Vergleich dazu um mehr als das Zehnfache geringer (3). Bei zwei betroffenen Kindern eines Elternpaares steigt das Risiko auf mehr als 10% an (2).

- Balancierte chromosomale Strukturaberration eines Elternteils

Elterliche balancierte Chromosomentranslokationen gehen mit einer unterschiedlich hohen Risikobelastung für Fehlbildungen einher. Die Überlebensfähigkeit des Fetus ist von der Art der Aberration abhängig (2).

- Monogen bedingte Erkrankungen

Wenn ein Elternteil an einer autosomal dominanten bzw. rezessiven Erbkrankheit leidet oder beide Elternteile Anlageträger sind, kann bereits in utero festgestellt werden ob der Fetus ebenfalls von der Krankheit betroffen ist, oder diese weitervererbt. Auch bei Schwangerschaft einer Konduktorin für eine x-chromosomal rezessive Krankheit ist es mittels Pränataldiagnostik möglich, nach diagnostizierter Knabenschwangerschaft zwischen gesunden und erkrankten männlichen Nachkommen zu unterscheiden (2).

#### **1.2.2.2. Teratogene**

Exogene Noxen (Drogen, Alkohol, Strahlenbelastung in hoher Dosierung), maternale Erkrankungen (Phenylketonurie, insulinabhängiger Diabetes) und Infektionen (Röteln, CMV, Toxoplasmose) verursachen einen geringen Prozentsatz von Fehlbildungen, stehen aber nicht im Zusammenhang mit chromosomalen Anomalien. Ist die werdende Mutter diesen Risikofaktoren ausgesetzt, besteht die Möglichkeit einer pränatalen Testung (3,9).

### **1.2.2.3. Auffälliger Schwangerschaftsverlauf**

Auffälligkeiten im Rahmen von nicht invasiver pränataler Testung wie Ultraschall und maternalen Serumscreening sind Indikationen für invasive Pränataldiagnostik (9).

30-40 % der fetalen Anomalien führen zu sonographischen Normabweichungen, wobei die Ursache dafür nicht ausschließlich in Chromosomenanomalien zu finden ist. So kann eine erweiterte Nackentransparenz auch auf einen Herzfehler oder eine Skelettdysplasie hinweisen (3).

Abnorme mütterliche Serumparameter können ein Hinweis auf Trisomie 21, Trisomie 18 und Neuralrohrdefekte sein (9).

### **1.2.3. Psychologische Indikation**

Liegt kein definiertes genetisches oder teratogenes Risiko für fetale Erkrankungen oder Fehlbildungen vor und wird Pränataldiagnostik allein aufgrund von Angst der Eltern durchgeführt, spricht man von einer psychologischen Indikation. Aus medizinisch-genetischer Sicht besteht hierbei kein Grund für diagnostische Eingriffe, da auch ein unauffälliges Testergebnis kein gesundes Kind garantiert. Gerade in solchen Fällen ist humangenetische Beratung und detaillierte Aufklärung unabdinglich (2).

## **1.3. Unterschied pränatales Screening vs. pränatale Diagnostik**

Da die Termini pränatales Screening und Pränataldiagnostik häufig synonym verwendet werden, aber unterschiedliche Bedeutung haben, werden im Folgenden die beiden Begriffe näher erläutert.

Screening bedeutet „*filtern*“ (1). Mithilfe eines solchen Tests sollen unter allen gestesteten Individuen also diejenigen identifiziert werden, die ein besonders großes Erkrankungsrisiko haben (10).

Unter pränatalem Screening versteht man Untersuchungen während der Schwangerschaft, die Hinweise auf das Vorliegen bestimmter Krankheiten oder Fehlbildungen des Kindes

geben. Mittels Screening ist es im Gegensatz zur pränatalen Diagnostik jedoch nicht möglich eine Erkrankung nachzuweisen oder auszuschließen.

Es werden lediglich Wahrscheinlichkeiten berechnet, die ein individuelles Krankheitsrisiko des Fetus ergeben (10).

Das bedeutet nun also, dass die werdende Mutter nach Durchführung des Screenings keine Gewissheit darüber hat, ob ihr Kind tatsächlich an einer der getesteten Krankheiten leidet.

Um die Aussagekraft des Testes richtig einordnen zu können, ist eine ausführliche Beratung essentiell (6). Die Patientinnen müssen über die Bedeutung eines auffälligen oder unauffälligen Screeningergebnisses aufgeklärt werden und sich überlegen, welche Konsequenzen sie aus einem auffälligen Ergebnis ziehen (3).

Die Qualität eines Screenings ist unter anderem durch die Kennwerte Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet. Sensitivität wird auch Detektionsrate genannt und gibt an, wie viele der Betroffenen mithilfe des Screeningtests richtigerweise als krank erkannt werden. Unter Spezifität versteht man die Fähigkeit eines Testes, tatsächlich Gesunde auch als gesund zu klassifizieren. Es ist bedeutend zu wissen, dass Screeningtests nicht alle Untersuchten mit Sicherheit korrekt zuordnen. So können nicht Erkrankte durch das Screening fälschlicherweise als krank (falsch positives Testergebnis) und Betroffene als gesund (falsch negatives Testergebnis) erkannt werden (3). Für die werdende Mutter bedeuten falsch positive Ergebnisse eine enorme psychische Belastung.

Trotz der beschriebenen Probleme nimmt Screening einen großen Stellenwert in der Geburtshilfe ein. Das liegt an der Tatsache, dass es im Vergleich zu diagnostischen Verfahren kein erhöhtes Abortrisiko nach sich zieht (10).

Auffällige Screeningergebnisse werden mithilfe von pränataler Diagnostik abgeklärt, wobei es sich hierbei meist um invasive Verfahren handelt (3,10).

## **1.4. Humangenetische Beratung**

Vor und nach jeder pränatalen Diagnostik sowie jedem pränatalen Screening sollte eine umfassende, genetische Beratung erfolgen (2).

### ***1.4.1. Beratung vor Durchführung von PND***

Möglichkeiten, Risiken und Grenzen der Untersuchungen müssen genauso besprochen werden wie die Konsequenzen des Befundes. Die Patientinnen werden darüber aufgeklärt, dass ein normales Testergebnis nicht zwangsläufig bedeutet, dass Fehlbildungen und Erkrankungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden können (2). Pränataldiagnostik dient lediglich dem Ausschluss von bestimmten genetischen Störungen und nicht dem Nachweis der Gesundheit des Kindes (11). Des Weiteren sollten die werdenden Mütter bezüglich Art und Schweregrad diagnostizierbarer Störungen beraten werden. Nach Aufklärung ist die Einwilligung der Schwangeren für die Durchführung von Pränataldiagnostik unverzichtbar (2).

Vor dem Beratungsgespräch ist es erforderlich zu erfragen, ob die werdenden Eltern überhaupt Informationen zum Thema vorgeburtliche Diagnostik wünschen (6). Oft wird Pränataldiagnostik von den behandelnden Ärzten allein aus Gründen der technischen Möglichkeit ungefragt vorgeschlagen (12). Patientinnen müssen sich dann nicht selten rechtfertigen, wenn sie diese nicht oder nur teilweise in Anspruch nehmen wollen (12). Neben dem Recht auf Aufklärung hat jede schwangere Frau jedoch auch das Recht auf Nichtwissen, das geachtet werden muss (6).

Die Erwartungen und Einstellungen des Paares bezüglich pränataler Testung sowie die Akzeptanz eines Schwangerschaftsabbruches müssen eruiert werden, bevor diagnostische Verfahren in Betracht gezogen werden (3,11).

Die wenigsten Patientinnen setzen sich vor Inanspruchnahme der PND mit Konsequenzen eines möglichen pathologischen Befundes auseinander, was einer Schutzreaktion entspricht. Sie erwarten die Bestätigung, dass ihr Kind gesund ist (3). Der Mensch tendiert dazu, sein eigenes Risiko als geringer als das der anderen einzuschätzen (13). Umso bedeutender ist es, bereits im Vorfeld die Möglichkeit eines eventuell abweichenden Testergebnisses zu besprechen.

Pränatalmediziner geraten dabei häufig in einen Konflikt. Zum einen haben sie die Pflicht, die Schwangere genauestens aufzuklären, damit diese genügend Information besitzt um selbstbestimmt über Einsatz von vorgeburtlicher Diagnostik zu entscheiden. Zum anderen führt eben diese exakte Erläuterung zu Verunsicherung und Ängsten der werdenden Eltern (3).

#### ***1.4.2. Beratung nach Inanspruchnahme von PND***

Durch eine pathologische Diagnose wird bei den Patientinnen häufig ein Schockerlebnis ausgelöst. Oft zeigen sich Symptome einer akuten Belastungsreaktion, die sich in Form von starkem Weinen, Verzweiflung und/oder Niedergeschlagenheit bemerkbar macht. Während dieser psychischen Ausnahmesituation kann die Konzentrations-, Urteils- und Entscheidungsfähigkeit deutlich beeinträchtigt sein.

Von ärztlicher Seite aus ist es daher ratsam, die weitere Vorgehensweise nicht unmittelbar nach Diagnosemitteilung zu besprechen, sondern der werdenden Mutter Zeit zu geben, die Information zu verarbeiten (3).

In der folgenden ausführlichen Beratung müssen die Ursache, Art und Prognose der Erkrankung/Fehlbildung sowie ihre Therapiemöglichkeiten besprochen werden. Die Schwangeren sollten auf die besonderen Umstände der Geburt und das Leben mit einem kranken/behinderten Kind vorbereitet werden. Wenn sich die Patientin für einen Schwangerschaftsabbruch entscheidet, ist sie über die medizinischen Rahmenbedingungen aufzuklären (2). Im Gegensatz zu Abtreibungen in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten, muss bei Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund von medizinischer Indikation keine psychosoziale Pflichtberatung erfolgen. Allerdings ist der behandelnde Arzt verpflichtet, die Patientinnen auf diese Möglichkeit hinzuweisen. Da den werdenden Eltern genügend Zeit gegeben werden soll, um sich für oder gegen eine Fortführung der Schwangerschaft zu entscheiden, muss zwischen Diagnosestellung und Schwangerschaftsabbruch eine dreitägige Bedenkfrist liegen (3).

Wie wichtig Beratung in Bezug auf PND ist, zeigt eine Befragung der BZgA (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) (14), die zwischen Jänner und Oktober 2004 gezielt Frauen ab der 20. SSW um die Beantwortung eines umfangreichen Fragebogens bezüglich Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik bat.

791 Fragebögen wurden ausgewertet; 559 davon stammten von Schwangeren in der 20-40. SSW, 170 von Frauen, die gerade entbunden hatten, 46 von Schwangeren in der 13-19. SSW und 16 von Frauen, deren Schwangerschaft nach der 13. SSW endete. Lediglich die Frauen zwischen 20-40. SSW und jene, die einen Abort erlitten, wurden in der Auswertung berücksichtigt.

In der Befragung zeigte sich, dass 85% der Frauen eine pränataldiagnostische Testung in Anspruch genommen haben. Am häufigsten wurde mit über 70% der Ultraschall zum Ausschluss von Fehlbildungen, der zusätzlich zu den drei in den Mutterschaftsrichtlinien empfohlenen Schalluntersuchungen stattfindet, durchgeführt.

Obwohl der Großteil der Schwangeren die Methoden der PND nützt, ist der Informationsstand erschreckend gering. Etwa die Hälfte der Befragten kannte den Begriff „Pränataldiagnostik“ überhaupt nicht beziehungsweise verstanden darunter etwas Falsches. Trotz dieses Wissensdefizits gaben nur 18% an, dass sie sich mehr Informationen bezüglich PND gewünscht hätten. So liegt nahe, dass der geringe Informationsstand weniger die Folge einer unzureichenden Beratung, sondern eher das Resultat von geringem Interesse ist. Fast die Hälfte der Schwangeren war „sehr zufrieden“ mit den Informationen, die sie von ihren behandelnden Ärzten über PND erhalten haben, nur sehr wenige bezeichneten sich als „unzufrieden“. Mehr als 50% gaben jedoch an, „überhaupt nicht“ über die Möglichkeit einer weitergehenden psychosozialen Beratung informiert worden zu sein (14). Wie bereits erläutert sind Ärzte jedoch verpflichtet eben diese Informationen weiterzugeben.

Bei den 27 Frauen (5%), die aufgrund eines auffälligen oder pathologischen Befundes zusätzlich eine Beratung nach Inanspruchnahme von PND erhielten, zeigte sich ein anderes Bild. Mehr als die Hälfte bezeichnete die Beratung hinsichtlich möglicher Folgen für sie selbst und ihre Familie als „schlecht“ oder „eher schlecht“. 71% fanden die Beratung zur Möglichkeit der Vorbereitung auf ein Leben mit einem kranken Kind „schlecht“. Aufgrund der geringen Zahl von Frauen mit abnormem Befund, können diese Ergebnisse lediglich als Hinweis gewertet werden (14). Sie deuten jedoch darauf hin, dass Beratung gerade bei Themen, die über medizinisches Fachwissen hinausreichen, Defizite aufweist und verbesserungswürdig ist.

Es zeigte sich weiters, dass der behandelnde Arzt bei der Entscheidungsfindung vorgeburtliche Untersuchungen in Anspruch zu nehmen, große Bedeutung hat. Mehr als die Hälfte der Befragten meinte, dass dieser „sehr starken“ oder „starken“ Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung von PND hatte. Ein Viertel gab sogar an, sich nur für PND entschieden zu haben, weil ihr Arzt es so wollte (14).

Der Pränatalmediziner ist also in einigen Fällen auslösender Grund für den Einsatz von pränataler Testung, was eine große Verantwortung mit sich bringt. Diese ist im Hinblick auf den bereits erläuterten Wissensstand der Patientinnen als umso bedeutender einzuschätzen.

## **2. Methoden der Pränataldiagnostik**

### **2.1. Nicht invasive Untersuchungsmethoden**

Unter nicht invasiven Methoden versteht man in der PND Untersuchungen, die nicht in die Schwangerschaft eingreifen. Sie führen, im Gegensatz zu invasiver Diagnostik, in Folge zu keinem erhöhten Abortrisiko. Allerdings können mithilfe von nicht invasiven Verfahren lediglich Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer genetischen Störung angegeben werden. Für die Diagnose dieser Erkrankungen sind invasive Methoden wie Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese erforderlich (4,11).

#### ***2.1.1. Ultraschalldiagnostik***

Ultraschalldiagnostik hat nicht nur große Bedeutung in der Schwangerschaftsvorsorge sondern ist darüber hinaus auch die wichtigste Methode der PND (11).

Die drei Ultraschalluntersuchungen im Rahmen des Mutterkindpasses dienen der Überwachung einer unauffälligen Schwangerschaft und werden Basissonographie genannt. Sie erfolgen von Beginn der 9. bis zum Ende der 12. SSW (1. Screening), von Beginn der 19. bis zum Ende der 22. SSW (2. Screening) und von Beginn der 29. bis zum Ende der 32. SSW (3. Screening).

Im Rahmen des 1. Screenings soll eine Extrauteringravidität ausgeschlossen und eine mögliche Mehrlingsschwangerschaft erkannt werden. Darüber hinaus wird das Gestationsalter bestimmt und die Herzaktion des Embryos nachgewiesen.

Das 2. Screening dient der Beurteilung der Plazenta, der Fruchtwassermenge, des Körperumrisses des Fetus, der fetalen Strukturen und der zeitgerechten körperlichen Entwicklung. Beim 3. Screening wird zusätzlich zu den Kriterien des 2. Screenings die Kindslage beurteilt (3,11).

Neben dieser routinemäßigen Ultraschalldiagnostik, haben die werdenden Eltern die Möglichkeit, weitere sonographische Untersuchungen speziell zum Ausschluss von Fehlbildungen, durchführen zu lassen. Diese werden zur Pränatalmedizin gezählt und im Folgenden näher erläutert.

#### **2.1.1.1. Frühe Fehlbildungsdiagnostik im späten 1. Trimenon**

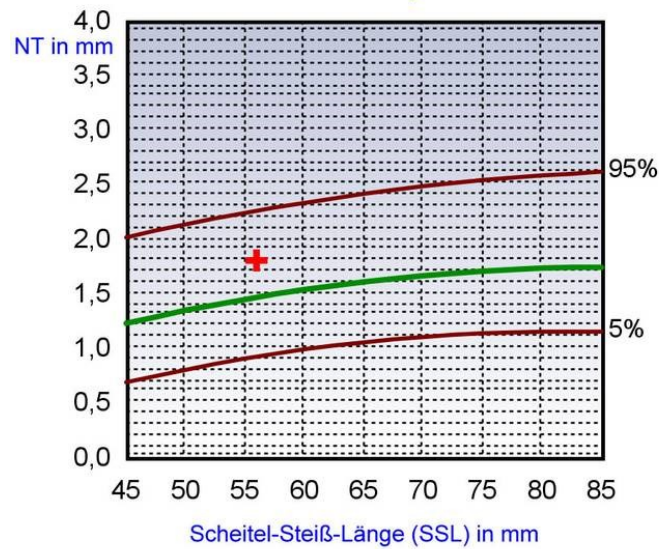
Die frühe Fehlbildungsdiagnostik sollte zwischen der 12. und 14. SSW, nach Abschluss der Organogenese, durchgeführt werden. Im Gegensatz zu dem 1. Screening im Rahmen der Mutterschaftsrichtlinien wird bei dieser Untersuchung neben der Biometrie auch die äußere Kontur des Fetus differenziert beurteilt sowie die Nackentransparenz gemessen und sogenannte sonographische Marker bestimmt (15).

##### 2.1.1.1.1. Biometrie

Zur Biometrie zählt die Messung des biparietalen Kopfdurchmessers, des Kopfumfangs, des Abdomenumfangs, der Femurlänge und der Scheitel-Steiß-Länge (SSL), wobei letztere einen besonders großen Stellenwert einnimmt. So dient die Scheitel-Steiß-Länge nicht nur der Bestimmung des Schwangerschaftsalters, auch die Normwerte der Nackentransparenz werden in Abhängigkeit von der Größe des Kindes bestimmt (siehe Abbildung 1).

In Folge ist die korrekte Bestimmung dieses Biometriemaßes für eine aussagekräftige pränataldiagnostische Schalluntersuchung unerlässlich. Hierbei ist es bedeutsam, dass die Messung bei neutraler Kopfhaltung des Fetus erfolgt. Ein überstreckter Kopf hat eine fälschlicherweise zu große, ein stark gebeugter Kopf eine fälschlicherweise zu kleine Scheitel-Steiß-Länge als Konsequenz (15).

## Nackentransparenz



**Abbildung 1: Normwerte der NT in Abhängigkeit der SSL (133)**

### 2.1.1.1.2. Systematische Fehlbildungsdiagnostik

Im Rahmen der frühen Fehlbildungsdiagnostik im 1. Trimenon wird der Fetus gezielt von Kopf bis Fuß mittels Ultraschall gescreent um eventuelle Auffälligkeiten festzustellen. Im Folgenden wird nun kurz auf Anomalien eingegangen, die hierbei bereits in diesem Schwangerschaftsstadium diagnostizierbar sind.

- Kopf und Zentralnervensystem

Um das Zentralnervensystem (ZNS) des Fetus in solch frühem Stadium beurteilen zu können, muss die Standardeinstellung die geschlossene Schädelkalotte, die Falx cerebri und die Plexus choroidei abbilden.

Gesichtsfehlbildungen wie beispielsweise Mikrognathie und Hirnfehlbildungen wie Holoprosenzephalie können somit diagnostiziert werden. Auch bestimmte Neuralrohrdefekte (Enzephalozele, Anenzephalus) können festgestellt werden. Die Diagnose einer Spina bifida hingegen ist, trotz typischem Bild im 2. Trimenon, zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt erschwert (15).

- Thorax und Herz

Zum Ausschluss von Fehlbildungen wird nicht nur das Herz, sondern auch die Größe des knöchernen Thorax sowie die Rippen genauestens betrachtet. Die meisten großen fetalen Herzfehler können bereits zu diesem Untersuchungszeitpunkt diagnostiziert werden, mit Ausnahme von Aortenisthmusstenose, Kardiomyopathie und Aortenstenose. Des Weiteren sind auch Zwerchfellhernien feststellbar (15).

- Abdomen und Bauchwand

Für eine exakte Beurteilung werden der gefüllte Magen, die Bauchwand mit Insertion der Nabelschnur, die Nabelschnurarterien und die gefüllte Harnblase eingestellt.

Bis Anfang der 12. SSW ist eine Nabelhernie physiologisch, wird danach dieser Befund erhoben besteht Verdacht auf einen Bauchwanddefekt wie beispielsweise eine Omphalozele oder Gastroschisis. Omphalozele haben, im Gegensatz zur Gastroschisis, eine Assoziation mit Aneuploidien, weshalb nach dieser Diagnose eine invasive Methode zur Abklärung einer Chromosomenstörung empfohlen wird (15).

- Skelettsystem

Mit Ende der 11. SSW sind alle langen Röhrenknochen darstellbar. Einzelne Strahldefekte und letale Skelettdysplasien können diagnostiziert werden, die meisten Entwicklungsstörungen des Knorpel- bzw. Knochengewebes sind allerdings erst im weiteren Schwangerschaftsverlauf ersichtlich (15).

- Urogenitaltrakt

Die Beurteilung des Urogenitaltraktes ist frühestens ab der 9. SSW, in der Regel jedoch ab der 12. SSW möglich, da erst ab diesem Zeitpunkt Harnblase und Nieren darstellbar sind. Anomalien wie eine Megazystis werden bereits in diesem frühen Schwangerschaftsstadium erkannt, Fehlbildungen der Niere wie beispielsweise eine Nierenagenesie hingegen häufig erst im 2. Trimenon (15).

### 2.1.1.1.3. Nackentransparenzmessung

Als Nackentransparenz (NT) bezeichnet man die sonographisch dargestellte Flüssigkeitsansammlung im fetalen Nacken, deren Messung von der kindlichen Nackenhaut bis zum Weichteilgewebe erfolgt. Für die Diagnostik ist die Morphologie des Ödems irrelevant, ausschließlich die Größe ist bedeutsam, wobei ein Messergebnis von  $\geq 3$  Millimetern als pathologisch gilt. In diesen Fällen wird eine invasive Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Fröhamniozentese) empfohlen (15, 16, 17).

Die Nackentransparenzmessung genießt in der PND großen Stellenwert, da mit ihrer Hilfe das Risiko für chromosomale und strukturelle Veränderungen des Fetus abgeschätzt werden kann (16). So steigt die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung wie beispielsweise einer Trisomie 21, 18 oder 13 mit zunehmender Dicke der Nackentransparenz (17). In Kombination mit dem Alter der werdenden Mutter erkennt die NT 75-80% der Trisomie 21-Fälle, führt in 5% allerdings zu falsch positiven Ergebnissen (18).

Neben Aneuploidien gibt es auch andere Ursachen, die zu einer erhöhten Nackentransparenz führen. Diese Anomalien sind zwar oftmals mit einer Chromosomenstörung assoziiert, treten allerdings auch isoliert auf (15).

Skelettdysplasien und Zwerchfellhernien können über eine venöse Stauung im Kopf- und Halsbereich zu einer Flüssigkeitsansammlung unter der Nackenhaut führen.

Auch Omphalozele, Störungen der Lymphdrainage sowie ein schlechter Lymphabfluss aufgrund einer geringen fetalen Aktivität sind mögliche Erklärungen eines abnormen Messergebnisses. Infektionen gehen hingegen, mit Ausnahme der Parvovirus-B19-Infektion selten mit einer auffälligen Nackentransparenz einher.

Eine besondere Bedeutung nehmen fetale Herzfehler ein. Die Assoziation zwischen erhöhter NT und strukturellen Veränderungen am Herzen wurde durch mehrere große Studien nachgewiesen. Das Risiko eines Herzfehlers steigt mit zunehmender Nackentransparenz (siehe Tabelle 2) (16).

<b>Nackentransparenz</b>	<b>Herzfehlerrisiko</b>
2,5-3,4mm	1%
3,5-4,4mm	3%
4,5-5,4mm	7%
5,5-6,4mm	20%
>6,4mm	30%

**Tabelle 2: Risiko für Herzfehler in Abhängigkeit von der NT- Messung (16)**

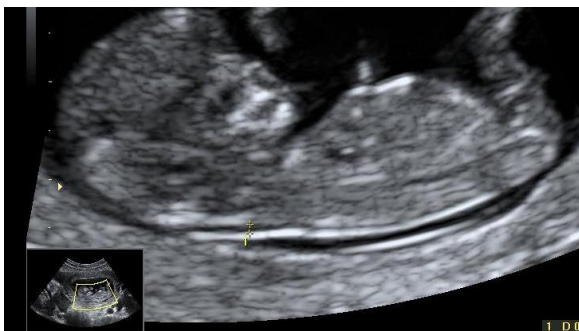
Die Nackentransparenzmessung sollte zwischen der 11+0. und der 13+6. SSW, entsprechend einer Scheitel-Steiß-Länge zwischen 45 mm und 84 mm, erfolgen (16). Zu einem früheren Zeitpunkt ist aufgrund der geringen Größe des Fetus nur eine sehr eingeschränkte Beurteilung möglich, nach der 13+6. SSW nimmt die NT-Dicke selbst bei Feten mit einer Chromosomenanomalie stetig ab. Des Weiteren ist mit zunehmendem Alter des Fetus die korrekte Einstellung der erforderlichen sonographischen Schnittebene erschwert. Die Messung zwischen der 12. und 14. SSW ist am aussagekräftigsten (15).

Für eine korrekte Messung der NT sind einige Kriterien zu beachten. Für eine gute Beurteilbarkeit sollte ein medianer Sagittalschnitt eingestellt werden, der den horizontal gelegenen Fetus mit gut erkennbarem Profil zeigt. Darüber hinaus sollten das obere Thoraxdrittel und der Kopf mindestens 75% des Bildes ausmachen und die größtmögliche Vergrößerung gewählt werden. Der Kopf des Fetus muss sich in Neutralposition befinden, darf also weder flektiert noch extendiert sein, da dies zu falschen Ergebnissen führen könnte (16). So kann eine Überstreckung zu einem 0,6 mm größeren, eine Beugung des Kopfes zu einem 0,4 mm kleineren Messwert führen. Weitere Fehlerquellen sind falsche Bildeinstellung, Verwechslung von Amnionmembran mit der fetalen Haut sowie Miterfassung der dem Hals eng anliegenden Nabelschnur (15).

Um ein möglichst genaues Ergebnis zu erhalten, werden Mehrfachmessungen durchgeführt, wobei der größte Messwert für die Risikoabschätzung gewählt wird (16).

Es soll betont werden, dass auch eine stark erhöhte Nackentransparenz nicht zwingend bedeutet, dass das Kind erkrankt ist. Desweiteren kann eine normale NT chromosomale Störungen und andere Erkrankungen nicht ausschließen. Bei der Nackendichtemessung handelt es sich lediglich um eine Screeningmethode, die, wie bereits erläutert, nicht mit diagnostischen Verfahren gleichzusetzen ist.

Es ist also möglich, dass sich eine Nackentransparenz des Fetus von  $\geq 3$  Millimetern zeigt, ohne dass Chromosomenanomalien oder fetale Fehlbildungen vorliegen. In diesen Fällen resorbiert sich das Ödem häufig spontan (15). Eine erhöhte NT stellt folglich keine Fehlbildung per se dar, sondern kann lediglich Hinweise auf diese geben (15). Somit zählt die erhöhte Nackentransparenz zu den sogenannten „Softmarkern“, auch „Hinweiszeichen“ genannt, die im folgenden Abschnitt dieser Arbeit näher beschrieben werden (11).



**Abbildung 2: Normale Nackentransparenz (134)**



**Abbildung 3: Erhöhte Nackentransparenz (134)**

#### 2.1.1.1.4. Softmarker des 1. Trimenon

Unter dem Begriff „Softmarker“ versteht man sonographische Auffälligkeiten, die selbst keinen Krankheitswert haben, allerdings die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie erhöhen (19).

Die folgenden Anomalien sind bereits zu einem relativ frühen Schwangerschaftszeitpunkt darstellbar und werden als Softmarker des 1. Trimenons bezeichnet:

- Verkürztes oder fehlendes Nasenbein

Das fetale Nasenbein sollte zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen der 11+0. und 13+6. SSW bereits verknöchert sein. Fehlende Verknöcherung gilt in der Sonographie als abnormer Befund und findet sich statistisch häufiger bei Trisomien (15). So haben Feten mit Trisomie 21, 18 und 13 laut Kagan et al. (20) in etwa 60%, 53% und 45% ein fehlendes oder hypoplastisches Nasenbein. Bei euploiden Feten ist hingegen lediglich in 2,6% kein verknöchertes Nasenbein zu finden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Cicero et al. (21).

Wird das Nasenbein vor der 12. SSW beurteilt, zeigen auch Feten mit einem normalen Karyogramm häufiger ein auffälliges Nasenbein. Nach der 13. SSW nimmt hingegen der Anteil der Trisomie 21-Feten mit abnormem Nasenbein ab (22).

Die Prävalenz eines fehlenden Nasenbeins steht nicht nur im Zusammenhang mit Chromosomenstörungen, sondern wird auch durch andere Faktoren beeinflusst. Sie sinkt mit steigendem PAPP-A und steigender SSL und nimmt mit steigender fetaler NT zu. Desweiteren wird sie durch die ethnische Herkunft der Mutter beeinflusst. Feten schwarzer Mütter zeigen eine höhere Prävalenz eines fehlenden Nasenbeins als Feten weißer Mütter. Um das individuelle Risiko des Fetus abzuschätzen ist es daher notwendig, diese sonographischen und demographischen Parameter sowie das maternale PAPP-A zu berücksichtigen (20,21).

Für die Beurteilung des Nasenbeins sollte das fetale Profil wie bei der Nackentransparenzmessung in mediosagittaler Schnittebene so eingestellt werden, dass nur der Kopf und der obere Anteil des Thorax abgebildet werden. Indem der Schallkopf parallel zum Nasenbein platziert wird, sollte es in Folge möglich sein, drei deutliche Linien darzustellen (21-23). Die zwei horizontalen Linien nahe der Stirn sind parallel zueinander und ähneln einem „=“ – Zeichen. Die obere Linie repräsentiert die fetale Haut, die untere Linie den Nasenknochen. Die dritte Linie stellt die Nasenspitze dar.

Bei Normalbefund ist die untere Linie deutlich heller und dicker als die obere Linie (siehe Abbildung 4). Ist das Gegenteil der Fall und die obere Linie, also die Haut über dem Nasenbein, heller und dicker, ist das Nasenbein noch nicht verknöchert und man spricht von einem fehlenden beziehungsweise abnormen Nasenbein (siehe Abbildung 5) (23).



**Abbildung 4: Normalbefund eines verknöcherten Nasenbeins (23)**



**Abbildung 5: Fehlendes Nasenbein (23)**

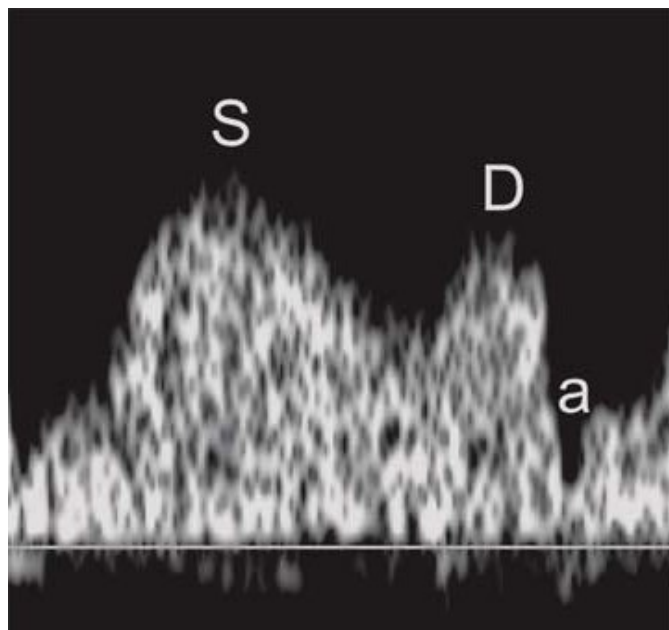
Für ein aussagekräftiges Ergebnis sind sowohl die Erfahrung des Arztes als auch der Zeitpunkt der Untersuchung von großer Bedeutung. Die Beurteilung des Nasenbeins ist schwieriger als die Nackentransparenzmessung. Im Schnitt sind auch bei geübten Medizinem achtzig Schalluntersuchungen für eine adäquate Risikoabschätzung notwendig (23).

- Flow des Ductus venosus

Der Ductus venosus leitet das mit Sauerstoff und Nährstoffen angereicherte Blut aus der V. umbilicalis zu einem großen Teil unter Umgehung des Leberkreislaufes direkt in die V. cava inferior. Diese Shuntverbindung wird in der Regel nach der Geburt innerhalb kurzer Zeit verschlossen (15). Die Beurteilung des Ductus venosus erfolgt mit Hilfe eines

Farbdopplers (3), wobei mehrere Kriterien erfüllt werden müssen. Der Fetus sollte sich in Ruhe befinden und das Gefäß mittels eines mitsagittalen Schnittes eingestellt werden. Das dargestellte Bild sollte lediglich den fetalen Thorax und Abdomen abbilden und wegen einer möglichen „Kontamination“ durch umliegende Gefäße ist das Dopplerfenster klein zu halten. Darüber hinaus sollte der gesetzte Filter die komplette Kurve darstellen und die gewählte Anzeigeschwindigkeit die a-Welle gut abgrenzen (15,24).

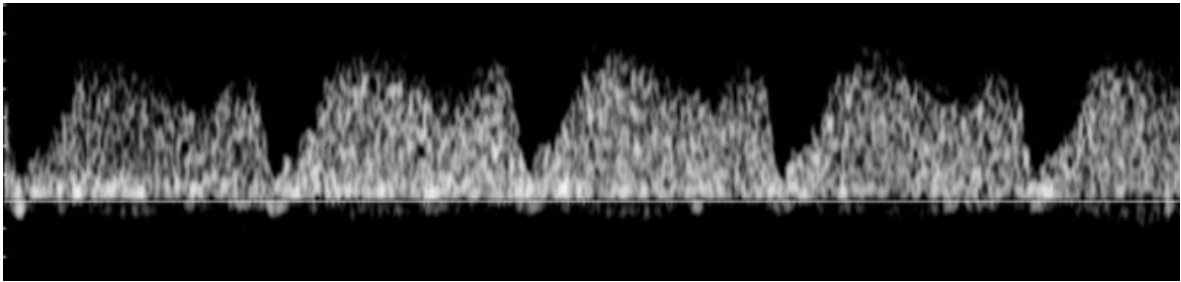
Der Ductus venosus zeigt eine typische Flusskurve, in der drei Phasen unterschieden werden können. Der erste Peak wird S-Welle genannt und entspricht der ventrikulären Systole. Hier sind die Blutflussgeschwindigkeiten am höchsten. Der zweite Gipfel (D-Welle) repräsentiert die frühe Diastole. Die dritte Phase mit der geringsten Flussgeschwindigkeit wird a-Welle genannt und entspricht der atrialen Kontraktion in der späten Diastole (siehe Abbildung 6) (3).



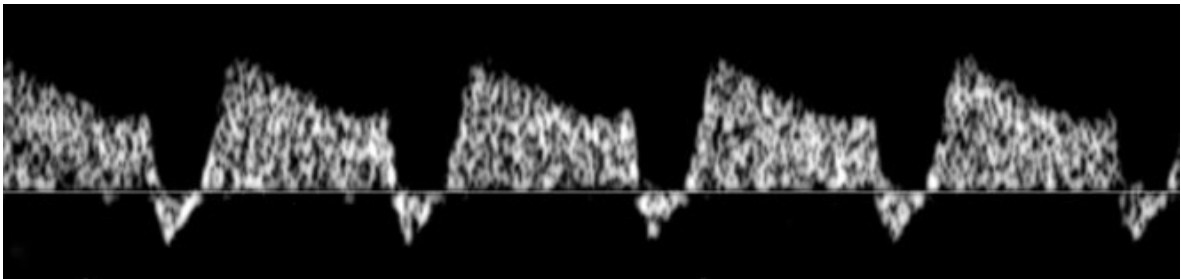
**Abbildung 6: Die drei Phasen der Flusskurve des Ductus venosus (135)**

Unter physiologischen Bedingungen findet sich während der Vorhofkontraktion ein Vorwärtsfluss, erkennbar an der positiven a-Welle (siehe Abbildung 7). Eine negative a-Welle entspricht einem Rückwärtsfluss im Ductus venosus (siehe Abbildung 8) und ist im 1. Trimenon mit Chromosomenstörungen, im 2. und 3. Trimenon mit Herzfehlern assoziiert (15). Laut einer Studie von Maiz et al. (25) konnte in 66,4%, 58,3%, 55% und 75% der

Feten mit Trisomie 21, 18, 13 und Turnersyndrom eine negative a-Welle nachgewiesen werden. Bei euploiden Feten fand sich dieses Hinweiszeichen bei 3,2%. Matias et al. (26) stellten bei 90,5% der Feten mit Chromosomenanomalien und bei 3,1% der euploiden Feten eine abnorme a- Welle fest.



**Abbildung 7: Normale Flusskurve des Ductus venosus mit positiver a-Welle (24)**



**Abbildung 8: Abnorme Flusskurve des Ductus venosus mit negativer a-Welle (24)**

Die Beurteilung der a-Welle kann aufgrund der geringen Größe des Ductus venosus schwierig sein. Des Weiteren kann die Einstellung des Flussmusters des Ductus venosus durch Signale der angrenzenden Gefäße, wie der V. umbilicalis , V. hepatica und der V. cava inferior, gestört werden. Folgedessen benötigt der zu untersuchende Arzt viel Erfahrung um die Flussverhältnisse des Ductus venosus richtig abzuschätzen (24).

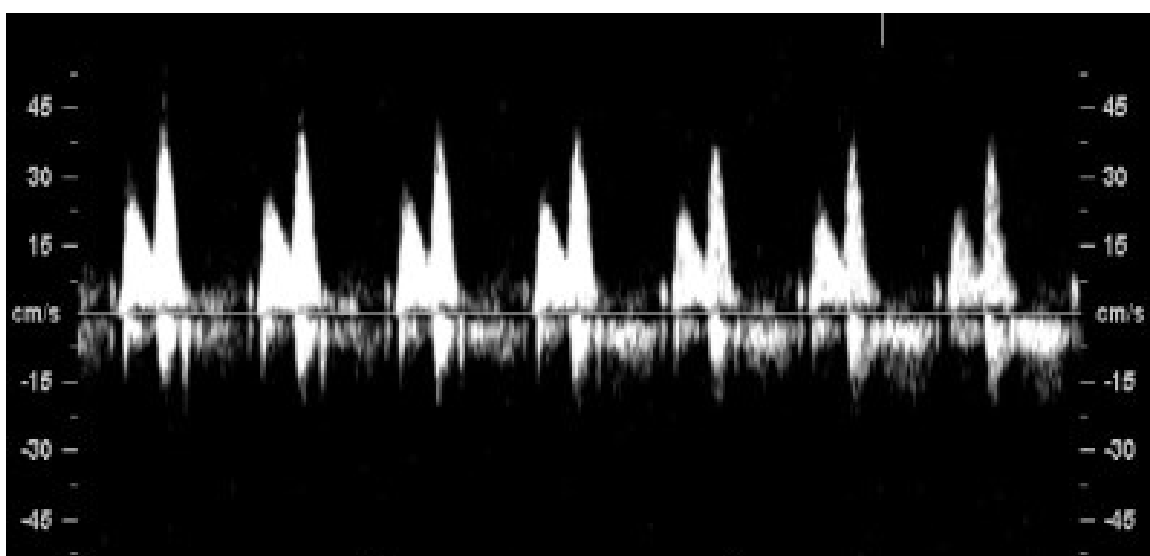
Wie im Falle eines fehlenden Nasenbeins, steht die Prävalenz einer negativen a-Welle mit der ethnischen Herkunft der Mutter, der fetalen NT und SSL und dem Serum PAPP-A in Assoziation. Sie steigt mit steigender fetaler NT, sinkt mit steigender SSL und steigendem PAPP-A und ist bei schwarzen Müttern höher als bei weißen. Das Alter, Gewicht,

Rauchverhalten und serumfreies  $\beta$ -hCG der Mutter haben keinen signifikanten Einfluss auf den Ductus venosus Flow (25).

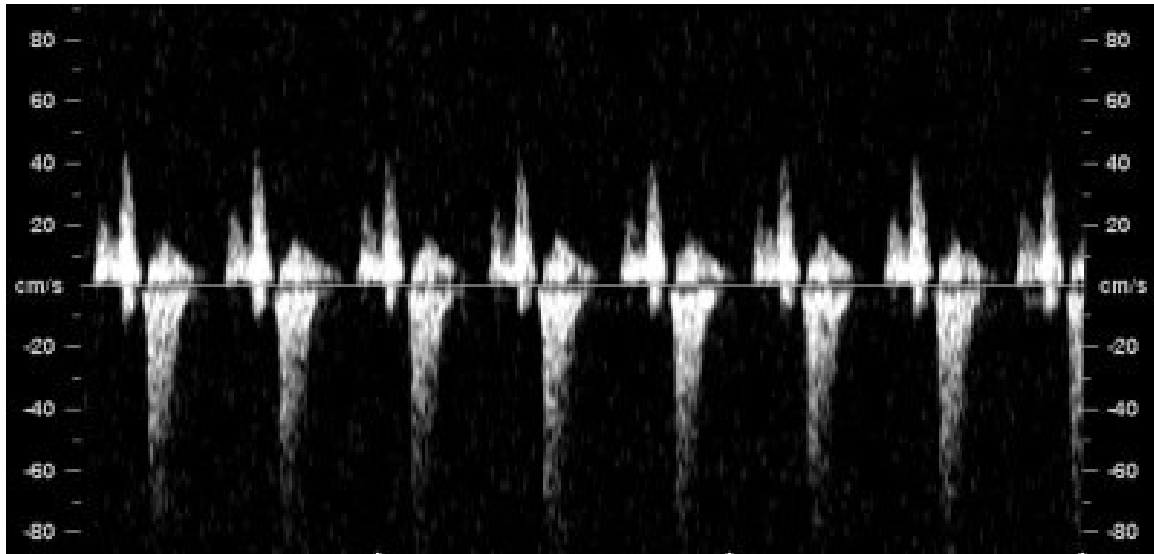
Wird der Flow des Ductus venosus in das Ersttrimesterscreening, bestehend aus mütterlichem Alter, fetaler NT und maternaler Serumparameter, miteinbezogen, so kann die Detektionsrate dieses Verfahrens verbessert werden. In einer Studie von Maiz et al. (25) stieg die Detektionsrate von 91% auf 96%, wobei die Falsch-Positiv-Rate von 3,1 auf 2,5% sank.

- Flow über der Trikuspidalklappe

Die Messung der Geschwindigkeit und Richtung des Flusses über der Trikuspidalklappe sollte, wie die Nackentransparenzmessung, zwischen der 11+0. und 13+6. SSW, bei einer SSL von 45- 84 Millimetern, erfolgen. Bei Einstellung eines apikalen Vierkammerblickes sollte der fetale Thorax mindestens zwei Drittel des Bildes ausmachen. Für die Darstellung des Flows wird ein 2,0-3,0 Millimeter großes Dopplerfenster über die Trikuspidalklappe gelegt, wobei der Insonationswinkel möglichst  $0^\circ$  betragen sollte (15). Physiologischerweise findet in der Systole kein Rückfluss über der Trikuspidalklappe statt. Zeigt sich ein Rückfluss mit einer Spitzengeschwindigkeit von mindestens 60 cm/s über die Hälfte der Systole spricht man von einer Regurgitation (siehe Abbildungen 9 und 10) (15).



**Abbildung 9: Keine Regurgitation über der Trikuspidalklappe während der Systole (27)**



**Abbildung 10: Regurgitation über der Trikuspidalklappe mit einer Geschwindigkeit über 60 cm/s über etwa die Hälfte der Systole (27)**

Eine Regurgitation über der Trikuspidalklappe (tricuspid regurgitation=TR) ist mit einer erhöhten Rate an Chromosomenstörungen assoziiert (27) und tritt insbesondere bei Trisomie 21 auf (28).

Falcon et al. (27) stellten in einer Studie fest, dass 67,5% der Feten mit Trisomie 21, 33,3% der Feten mit Trisomie 18 und 4,4% der euploiden Feten eine TR aufweisen. Auch Faiola et al. (29) belegten die Assoziation zwischen TR und chromosomalen Störungen. In 65,1% der Feten mit Trisomie 21, in 53% der Feten mit Trisomie 18 oder 13 und in 8,5% der euploiden Feten konnte eine TR nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Falcon et al. (27), die eine TR definitionsgemäß ab einem Rückfluss von mindestens 60 cm/s über die Hälfte der Systole diagnostizierten, bezeichneten Faiola et al. (29) allerdings erst einen Flow von mehr als 80 cm/s als TR.

Bei Herzfehlern findet sich eine höhere Prävalenz der trikuspidalen Regurgitation als bei kardialen Unauffälligkeiten, TR gilt folglich als Marker für Malformationen des Herzens. (28,29). So zeigten Huggon et al. (28), dass 59% der Feten mit TR strukturelle Herzfehler aufwiesen, bei Feten ohne TR wurde dieser Befund lediglich in 32% diagnostiziert. Darüber hinaus stellten sie fest, dass eine Regurgitation über der Trikuspidalklappe auch ohne nachweisbare Strukturveränderungen des Herzens mit Chromosomenanomalien assoziiert ist.

Die Prävalenz von TR sinkt mit der Dauer der Schwangerschaft und steigt mit zunehmender Dicke der Nackentransparenz. Diese Verhältnisse finden sich sowohl bei chromosomal abnormen als auch bei chromosomal gesunden Feten. Mögliche Erklärungen für die Assoziation zwischen großer Nackentransparenz und trikuspidaler Regurgitation sind eine erhöhte Vorlast oder Nachlast des Herzens (29).

Feten mit unauffälligem Chromosomensatz, bei denen eine TR entdeckt wird, haben ein achtfach erhöhtes Risiko für Herzfehler. Daher sollten diese Fälle frühzeitig an Spezialisten der fetalen Echokardiographie überwiesen werden (29).

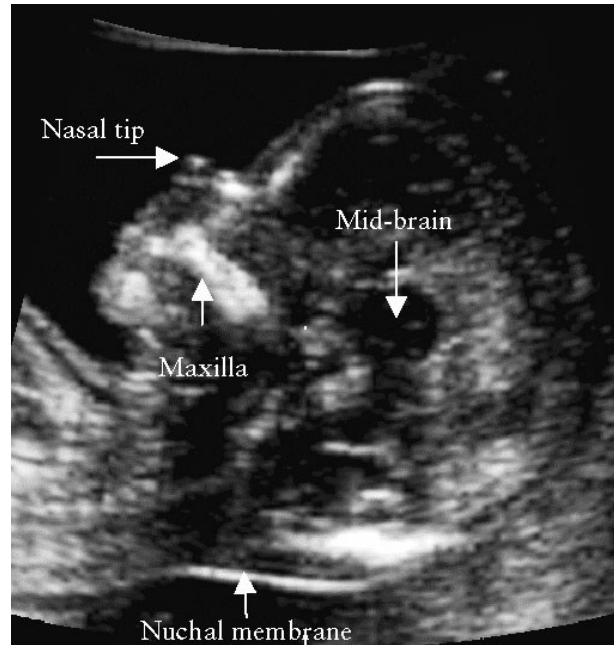
- Gesichtswinkel (Frontomaxillar-Fazial-Winkel)

Der Gesichtswinkel (FMF-Winkel) ist definiert als Winkel zwischen oberem Maxillarrand und Os frontale (siehe Abbildung 9) (30). Bei einer SSL von 45 mm beträgt er im Durchschnitt  $84^\circ$ , bei einer SSL von 84 mm  $76^\circ$ , wobei Feten mit Trisomie 21 häufig eine Vergrößerung dieses Winkels zeigen (15, 30).

Eine Studie von Molina et al. (31) konnte nachweisen, dass bei der Mehrheit der Trisomie 21 Feten im 2. Trimenon der FMF-Winkel vergrößert ist. Etwa 65% der Trisomie 21 Feten zeigten einen FMF-Winkel von über  $88,5^\circ$ .

Sonek et al. (32,33) belegten, dass Feten mit Trisomie 21 sowohl im ersten als auch im zweiten Trimenon gegenüber euploiden Feten einen signifikant größeren FMF-Winkel aufweisen. Bei 69% der Trisomie 21 Feten und bei 5% der Feten mit normalem Chromosomensatz war der FMF- Winkel zwischen der 11. und 13+6. SSW größer als  $85^\circ$ .

Für die Messung des FMF-Winkels sollte der Fetus in midsagittaler Ebene eingestellt und der Schallkopf parallel zur Längsachse der fetalen Nase platziert werden. Bei korrekter Einstellung des fetalen Profils ist die Nasenspitze am oberen Teil, das Mittelhirn in der Mitte und die Nackenmembran am unteren Abschnitt des Bildes zu erkennen. Der Maxillarknochen hat die Form eines Rechteckes (siehe Abbildung 11) (30).



**Abbildung 11: Korrekte Einstellung des fetalen Profils für die Messung des FMF-Winkels (30)**

Plasencia et al. (30) zeigten, dass bei Abweichungen von der Mittsagittalebene um bis zu  $15^\circ$  weder bei gesunden noch bei Trisomie 21 Feten signifikante Unterschiede in der Messung des FMF- Winkels festgestellt werden konnten. Desweiteren lag die Abweichung von zwei Messungen, unabhängig davon ob es sich um ein und denselben oder um zwei verschiedene Untersucher handelte, unter  $3^\circ$ . Die Messung des FMF-Winkels ist also in hohem Maße reproduzierbar.

NT-Dicke und mütterliche Serumparameter wie  $\beta$ -hCG und PAPP-A haben keinen signifikanten Einfluss auf den FMF-Winkel. Eine Einbeziehung der Gesichtswinkelmessung in das Ersttrimesterscreening führt zu einer Verbesserung der Sensitivität (34).

In einer Studie von Borenstein et al. (34) konnte die Detektionsrate von 90% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5% auf 92% und 94% bei einer Falsch-Positiv- Rate von 3% und 5% gesteigert werden. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass die Messung des FMF-Winkels routinemäßig in das Ersttrimesterscreening aufgenommen wird, da die korrekte Beurteilung dieses Maßes viel Erfahrung erfordert (34).

- Fetale Herzfrequenz

Zwischen der 10. und 14. SSW sinkt bei euploiden Feten die Herzfrequenz und beträgt etwa 150-170 Schläge/Minute (15,35). In Fällen von Trisomie 21, Trisomie 13 und Turnersyndrom ist die fetale Herzfrequenz (FHF) erhöht, bei Trisomie 18 und Triploidie erniedrigt (35).

Bei Kagan et al. (36) war die FHF bei Trisomie 21 Feten in 13, 7%, bei Trisomie 13 Feten in 85,2% über der 95. Perzentile. Feten mit Trisomie 18 hingegen zeigten in 17,2% eine FHF unter der 5. Perzentile. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Liao et al. (35). (Siehe Tabelle 3).

<b>Erhöhte Herzfrequenz ( &gt;95. Perzentile)</b>	<b>Erniedrigte Herzfrequenz ( &lt;5. Perzentile)</b>
Trisomie 21 (10%)	Triploidie (30%)
Trisomie 13 (67%)	Trisomie 18 (19%)
Turner Syndrom (52%)	

**Tabelle 3: Fetale Herzfrequenz bei Chromosomenstörungen (35)**

Mögliche Erklärungsansätze für die Unterschiede in der Herzfrequenz berücksichtigen die verschiedenen Herzfehler, die mit den jeweiligen Chromosomenstörungen assoziiert sind. Die häufigsten Herzfehler bei Trisomie 21 Feten sind Atrioventrikular- oder Ventrikelseptumdefekte und eine relative Aortenisthmusstenose. Bei Trisomie 18 finden sich Ventrikelseptumdefekte und/oder Anomalien an mehreren Klappen. Trisomie 13 steht mit Atrioventrikular- und Ventrikelseptumdefekten, Klappenanomalien und einer Einengung des Isthmus oder Truncus arteriosus in Zusammenhang. Das Ulrich-Turnersyndrom ist mit einer massiven Verengung des gesamten Aortenbogens assoziiert (37). Tachykardie repräsentiert möglicherweise einen Kompensationsmechanismus um den kardialen Output in der Phase der Linksherzobstruktion zu steigern (38).

Die Einbeziehung der FHF in das Ersttrimesterscreening hat nur einen geringen Einfluss auf die Detektionsrate der Trisomien 21 und 18, führt aber zu einer Verbesserung der

Entdeckung von Trisomie 13-Feten. So konnte die Detektionsrate von Trisomie 13 von 77% auf 87% gesteigert werden, wobei die Falsch-Positiv-Rate 0,2 % beträgt (36).

### **2.1.1.2. Fehlbildungsdiagnostik im 2. Trimenon**

Der optimale Zeitpunkt dieser Untersuchung liegt zwischen der 20. und 22. SSW, da dann das Verhältnis zwischen fetaler Körpergröße und Fruchtwasser eine optimale Visualisierung ermöglicht. Die Durchführung erfolgt in der Regel transabdominal und wird, falls Teile des Fetus tief im Becken der Mutter liegen, durch Vaginalsonographie ergänzt. Während im 1. Trimenon die äußere Kontur des Fetus für die Diagnostik wichtig ist, wird im 2. Trimenon der Fokus auf die detaillierte Betrachtung der Organsysteme gelenkt. Das ist insbesondere von großer Bedeutung, da Herz und Nieren im 1. Trimenon noch nicht abschließend beurteilbar sind und die Morphologie des ZNS sich im Laufe der ganzen Schwangerschaft verändert (15).

#### **2.1.1.2.1. Systematische Fehlbildungsdiagnostik**

Um auch kleinste Fehlbildungen nachzuweisen, muss jedes Körperteil und jedes Organsystem des Kindes systematisch beurteilt werden, wobei empfohlen wird, immer dieselbe Reihenfolge beizubehalten (15).

- Lage des Fetus und Organlage

Bedeutsam ist die Unterscheidung einer Schädel-, Beckenend- oder Querlage und die Bestimmung der Blickrichtung des Kindes. So kann beurteilt werden, welche Richtung beim Kind links oder rechts darstellt. Das ist die Basis für die richtige Zuordnung der Organlage (15).

- Fruchtwasser

Die Fruchtwassermenge muss abgeschätzt werden, eine exakte Quantifizierung ist sonographisch nicht möglich (15). Das gängigste Verfahren hierbei ist der Fruchtwasserindex, bei dem der Uterus in vier Quadranten eingeteilt wird. Zu wenig (Oligohydramnion) oder zu viel Fruchtwasser (Polyhydramnion) kann auf Fehlbildungen

des Fetus oder Komplikationen in der Schwangerschaft hinweisen. Häufigste Ursache eines Oligohydramnion im 2. Trimenon sind Fehlbildungen und Erkrankungen des Urogenitaltraktes, er kann aber auch durch einen Blasensprung oder maternale bzw. plazentare Komplikationen entstehen. Ein Polyhydramnion wird meist durch Fehlbildungen (gastrointestinale Obstruktionen durch Duodenal-, Ösophagus- oder Darmatresien), Aneuploidien, Diabetes mellitus der Mutter und fetale Anämie verursacht (22).

- Plazenta

Vor allem bei Blutungen in der Schwangerschaft und unklaren Unterbauchbeschwerden sollte die Plazenta eingehend betrachtet werden. Wichtig ist die Bestimmung der Plazentaokalisation, um eine Plazenta praevia auszuschließen, der Struktur, um eine plazentare Insuffizienz zu erfassen und der Dicke, um Hinweise auf Erkrankungen zu erhalten. Eine verdickte Plazenta (>5 Zentimeter) ist häufiger Befund bei Diabetes mellitus, Rhesusinkompatibilität, kongenitale Anomalien und beim nicht immunologischen Hydrops. Eine sehr dünne Plazenta tritt bei Plazentainsuffizienz, EPH-Gestosen und fortgeschrittenem Diabetes mellitus der Mutter auf (15).

- Nabelschnur

Die Dicke der Nabelschnur ist variabel und von der Menge der in ihr enthaltenen Wharton-Sulze abhängig. Eine verdickte Nabelschnur findet sich bei Diabetes mellitus, Rhesusinkompatibilität, kongenitale Anomalien und beim nicht immunologischen Hydrops (15).

- Bewegungen des Fetus

Ausmaß und Intensität der Rumpf-, Extremitäten- und Atembewegungen werden dargestellt und das Bewegungsmuster beurteilt. Ruckartige und ungerichtete Bewegungen werden als auffällig klassifiziert. Fehlende Bewegungen der unteren Extremität können auf einen kaudalen Wirbelsäulendefekt hinweisen (15).

- Oberfläche des Fetus

Vor der gezielten Organdiagnostik wird die Integrität der fetalen Oberfläche untersucht. Strukturdefekte wie Enzephalozelen, Meningozelen, Anenzephalus, Hygroma colli, Teratome, und Defekte der Wirbelsäule und Bauchwand (Omphalozele, Gastroschisis) können festgestellt werden (15).

- Biometrie

Mithilfe der Biometrie kann erkannt werden, ob sich der Fetus zeitgerecht entwickelt oder eine Wachstumsretardierung vorliegt. Eine Retardierung vor der 20. SSW ist mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit durch ein genetisches Problem bedingt, nach der 20. SSW ist sie meistens durch eine nutritive Mangelversorgung verursacht. Disproportioniertes Wachstum kann ein Hinweis auf Chromosomenstörungen sein (15).

- Schädel

Der Kopf des Fetus wird im Querschnitt systematisch von der Kalotte bis zur Schädelbasis beurteilt. Die Kopfform sollte ellipsoid sein, eine Zitronenform („lemon sign“) kann ein Hinweis auf eine Defektbildung im Bereich der Wirbelsäule wie Spina bifida sein. Allerdings kommt diese Besonderheit auch bei 1-2% aller gesunden Feten vor und verschwindet oft im 3. Trimenon (15,22). Auffälligkeiten im fetalen Profil können einen Rückschluss auf chromosomale Störungen geben. Um Dysmorphiesyndrome auszuschließen, müssen die Form und der Verknöcherungsgrad der Schädelknochen bestimmt werden. Bis zur 17. SSW ist der Schädel bis auf die Fontanellen und Suturen vollständig konturiert (15).

- Gehirn

Die Beurteilung intracerebraler Strukturen erfolgt in Horizontalschnitten, dabei gefundene Auffälligkeiten werden mittels Sagittal- und Frontalschnitten abgeklärt.

Einzelne Gehirnstrukturen, die vier Schädelgruben, das Kleinhirn mit Wurmfortsatz sowie die Cisterna cerebellomedullaris werden dargestellt. Die Form des Kleinhirns kann ein

Hinweiszeichen für Wirbelsäulendefekte sein. So ist eine fehlende Einkerbung zwischen den beiden Kleinhirnhemisphären („banana sign“) mit Defekten der Wirbelsäule assoziiert. Desweiteren wird die Ventrikelweite, die vom Gestationsalter abhängig ist, bestimmt. Eine Vergrößerung der Ventrikel (Hydrocephalus) kann ebenfalls auf eine Spina bifida hindeuten (15).

- Gesicht und Hals

Die Untersuchung des fetalen Gesichtes nimmt in der Sonographie großen Stellenwert ein, da Auffälligkeiten im Gesichtsbereich häufig erste Hinweiszeichen auf Chromosomenstörungen und fetale Fehlbildungen sind (15). Die Darstellung erfolgt in drei Schnittebenen. Im Frontalschnitt sind die Stirn, die beiden Augen, die Nase, der Oberkiefer mit der Oberlippe und der Unterkiefer mit der Unterlippe sichtbar (22). Eine Spaltbildung im Lippen- Kiefer- Gaumen- Bereich kann auf Chromosomenstörungen hindeuten (15).

Im Horizontalschnitt werden die Intaktheit der Stirn, die beiden Augen mit den Linsen und den Augenbewegungen, die Nase, Oberkiefer mit Zahnanlagen und Oberlippe, der Gaumen, die Zunge sowie der Unterkiefer mit den Zahnanlagen und der Unterlippe beurteilt (22). Auf eine regelrechte Lage der Zunge ist zu achten, da bei Trisomien teilweise eine Makroglossie nachweisbar ist (15). Im Sagittalschnitt wird das fetale Profil eingestellt. Eine korrekte Schnittführung ist unerlässlich, da bei leichtem Verkippen der Schnittebene eine Mikrognathie vorgetäuscht werden kann (15). Fehlbildungen im Bereich des Gesichts, die mit Chromosomenstörungen assoziiert sind, betreffen am ehesten die Augen (Hypo-, Hypertelorismus; Mikrophtalmie) oder die Nase (flaches Profil mit eingesunkener Nasenwurzel) (15).

- Wirbelsäule

Die Wirbelsäule wird im Sagittal-, Frontal-, und Horizontalschnitt untersucht. Die Beurteilung darf nicht erfolgen, wenn die Wirbelsäule direkt der Plazenta oder Unteruswand anliegt, da dadurch kleine Defekte übersehen werden können. Es muss sich ausreichend Fruchtwasser zwischen fetalem Rücken und benachbarten Strukturen befinden und die Wirbelsäule soll direkt unter dem Schallkopf zu liegen kommen (15).

- Thorax

Untersucht werden das Herz, die Lunge, die großen Gefäße und das Zwerchfell.

Die Diagnostik des Herzens kann durch die umgebenden knöchernen Strukturen und die schräge Lage zu den Körperachsen erschwert sein. Beurteilt werden die beiden Vorhöfe, die beiden Kammern, die Herzklappen, die zuführenden Venen, die Aorta, die Pulmonalis und der Ductus botalli. Die Biometrie erfolgt mittels Vierkammerblick, durch Rotation und Kippen des Schallkopfes sind alle Herzstrukturen darstellbar. Isolierte Herzfehler gehen in 15-30% mit einer Chromosomenstörung einher, bei Vorliegen weiterer Fehlbildungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenanomalie auf bis zu 70%. Aus diesem Grund wird bei Entdecken eines fetalen Herzfehlers eine Karyotypisierung empfohlen (15). Die Lunge zeigt selten pathologische Veränderungen. Wichtig ist die Differenzierung zwischen Lungenzysten und Magen- bzw. Darmanteilen, die durch Zwerchfelldefekt in den Thorax verlegt sind (15). Das Zwerchfell sollte physiologischerweise als zarte, durchgehende Linie gut abgrenzbar sein. Ein besonderes Augenmerk ist auf mögliche Hernien zu legen, da die Pränataldiagnostik einer Hernie für den Fetus von entscheidender prognostischer Bedeutung ist (15).

- Abdomen

Die Untersuchung des Abdomens erfolgt zuerst in Quer-, dann in Längsschnitten und beinhaltet die Kontrolle der korrekten Lage der Oberbauchorgane und die Darstellung des Nabelschnuransatzes, der Nieren samt Gefäßen sowie des Darms. Letzterer kann meist erst im 3. Trimenon im Detail dargestellt werden. Bei Detektion von zystischen Strukturen im Abdomen, kann es sich um Mesenterialzysten, Choledochuszysten, Milzzysten und Ovarialzysten handeln. Vor der Diagnose muss jedoch eine Abgrenzung von physiologischen Strukturen, wie dem mit Flüssigkeit gefüllten Magen, der Harnblase oder der Gallenblase erfolgen (15).

- Urogenitaltrakt

In Frontalschnittführung kann durch die gleichzeitige Darstellung beider Nieren ein Größenvergleich erfolgen. Desweiteren können die Harnblase und die Ureteren abgebildet werden. Der Sagittalschnitt dient der detaillierten Beurteilung der Niere; Nierenbecken,

Nierenrinde und Nierenmark können unterschieden werden. Im Horizontalschnitt wird das fetale Nierenbeckenkelchsystem routinemäßig dargestellt. Eine Biometrie der Nieren wird lediglich bei entdeckten Auffälligkeiten durchgeführt (15).

- Genitale

Indikationen für die pränatale Geschlechtsdiagnostik sind sowohl Wunsch der Eltern als auch Ausschluss von geschlechtsgebundenen genetischen Erkrankungen. Der Nachweis des männlichen Geschlechts erfolgt am besten im Sagittalschnitt bei dorsoposteriorer Lage, die Diagnose des weiblichen Geschlechts im Tangentialschnitt bei angezogenen Beinen. Hypertrophie der Labien kann zu einer falschen Bestimmung des Geschlechts führen (15).

- Skelett

Die Sonographie des Skeletts konzentriert sich vor allem auf ossifizierte Bereiche, Kenntnisse über die jeweiligen Zeitpunkte der Verknöcherung sind also unerlässlich. Beurteilt werden das Sternum, die Rippen, die Clavicula, die Scapula, das Becken, die Wirbelsäule und die Extremitäten. Im Gegensatz zur Scapula, die nach derzeitigem Wissensstand keine große Bedeutung in der Fehlbildungsdiagnostik hat, ist die Beurteilung der Extremitäten enorm wichtig. Zuerst werden im Querschnitt die Abgänge von Armen und Beinen vom Rumpf dargestellt, dann werden Humerus bzw. Femur, Ellbogen bzw. Kniegelenk und die distalen Knochen sowie Hand bzw. Fuß im Detail untersucht. Dazu gehört auch die numerische Identifikation der fünf Finger und Zehen (15).

#### 2.1.1.2.2. Softmarker des 2. Trimenons

Neben dem 1. Trimenon gibt es auch im 2. Trimenon Hinweiszeichen, von denen ein gehäuftes Auftreten bei Chromosomenstörungen bekannt ist, die jedoch nicht mit einer Diagnose gleichgesetzt werden dürfen (11,15). Das isolierte Auftreten eines Softmarkers im 2. Trimenon findet sich sowohl bei euploiden Feten (11,3%) als auch bei Feten mit Trisomie 21 (22,6%) (39).

- Verkürztes oder fehlendes Nasenbein

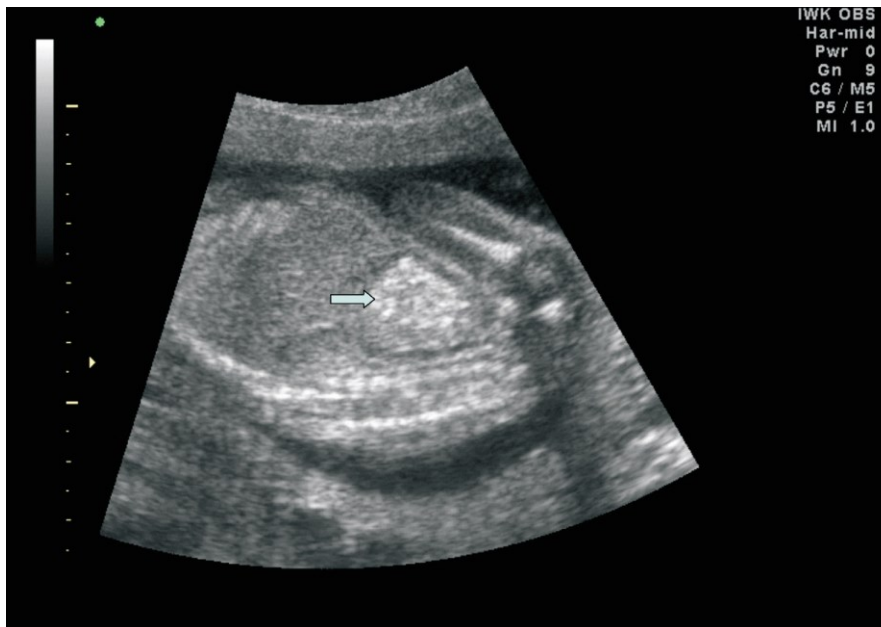
Wie bereits in dieser Arbeit erläutert, ist ein fehlendes oder verkürztes Nasenbein im 1. Trimenon mit Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 assoziiert (20). Im 2. Trimenon scheint die Sensitivität dieser Untersuchung laut Stressig et al. (40) geringer zu sein als zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt. So zeigten lediglich 14,3% der Trisomie 21-Feten und 0,1% der euploiden Feten im 2. Trimenon ein fehlendes Nasenbein.

Allerdings ist zu betonen, dass in dieser Studie Hypoplasien nicht separat beurteilt wurden und eine Verkürzung des Nasenbeins als Normalbefund klassifiziert wurde. Bei Cicero et al. (41), die eine Hypoplasie des Nasenbeins berücksichtigten, wiesen 61,8% der Trisomie 21-Feten ein fehlendes oder verkürztes Nasenbein auf.

- Hyperechogener Darm

Ein hyperechogener Darm kann meist im fetalen Unterbauch und Beckenbereich diagnostiziert werden und tritt diffus oder fokal auf. Die Ursache dieses Ultraschalleffekts liegt vermutlich an einer verminderten Darmmotilität und vermehrter Absorption von Wasser. Diese Mechanismen sind bei Trisomie 21 auch postnatal bekannt. Vermehrte Echogenität des Darms ist mit Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13, Turner Syndrom, zystischer Fibrose, kongenitalen Infektionen, intraamnialen Blutungen, gastrointestinalen Obstruktionen und intrauterinen Wachstumsretardierung bei Plazentainsuffizienz assoziiert (15). Nyberg et al. (39) erkannten, dass der Befund eines hyperechogenen Darmes auch bei isoliertem Auftreten mit einem statistisch signifikant erhöhtem Risiko für Trisomie 21 einhergeht. So wiesen im 2. Trimenon 3,2% der Trisomie 21-Feten und 0,5% der euploiden Feten als einzige Auffälligkeit eine Hyperechogenität des Darmes auf. Bei Einberechnung von Feten, bei denen zwar mehrere Softmarker aber kein schwerwiegender struktureller Defekt festgestellt wurde, stieg die Zahl der Ungeborenen mit hyperechogenem Darm bei Trisomie 21 auf 13,5% und bei euploiden Chromosomensatz auf 0,6% an. Im 3. Trimenon ist ein hyperechogener Darm sehr häufig und stellt in der Regel einen Normalbefund dar (15). Für die sonographische Beurteilung sollte der Darm mit der Echogenität des knöchernen Beckens verglichen werden (15). Dabei wird zwischen 3 Graden unterschieden: Grad 1 bezeichnet eine geringe Steigerung der Echogenität, der Darm ist echoärmer als der Beckenknochen; Grad 2 ist eine moderate

Steigerung der Echogenität, die Echogenität des Darmes entspricht jener des Knochens; bei Grad 3 handelt es sich um eine starke Steigerung der Echogenität, der Darm ist echoreicher als der Beckenkamm (42).



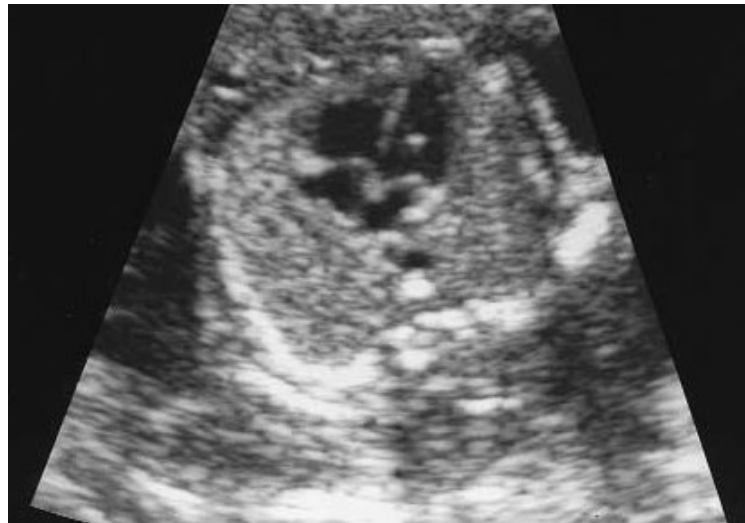
**Abbildung 12: Echogenität des fetalen Darms entspricht Echogenität des umliegenden Knochens (59)**

- Hyperechogener intrakardialer Focus

Ein hyperechogener intrakardialer Focus (echogenic intracardiac focus=EIF), auch als „Golfballphänomen“ oder „white spot“ bezeichnet, entspricht verdickten Chordae tendinae oder Papillarmuskeln, hat jedoch keine hämodynamischen oder funktionellen Auswirkungen (43-45). Wax et al. (46) wiesen nach, dass pränatal diagnostizierte EIF zwar häufig persistieren, aber in der Kindheit nicht mit myokardialer Dysfunktion assoziiert sind.

In der 18. bis 22. SSW ist ein EIF bei etwa 2% aller Feten zu finden, wobei die Mehrzahl mit diesem Befund einen normalen Chromosomensatz aufweist (43,47). Dennoch ist das Auftreten des „white spot“ mit Chromosomenanomalien, insbesondere Trisomie 21 und 13, assoziiert (47). Laut Winter et al. (45) ist im 2. Trimester ein hyperechogener intrakardialer Focus bei 30% der Trisomie 21 Feten und bei 4,6% der euploiden Feten zu finden.

Am häufigsten ist der hyperechogene Focus im linken Ventrikel lokalisiert, er kann jedoch auch im rechten Ventrikel, bilateral oder multipel auftreten (siehe Abbildungen 13 und 14) (15).



**Abbildung 13: Ein hyperechogener Focus im linken Ventrikel (47)**



**Abbildung 14: Bilaterales Auftreten echogener Foci (47)**

Bromley et al. (47) entdeckten 87,6% der Foci im linken Ventrikel, 4,8% im rechten Ventrikel und 7,6% bilateral. Darüber hinaus zeigten sie, dass bei rechtsventrikulärem oder bilateralem Vorkommen von EIF das Risiko für eine Aneuploidie gegenüber linksventrikulärer Lage erhöht ist. Allerdings ist zu erwähnen, dass die Teilnehmerzahl dieser Studie zu gering ist um statistische Signifikanz zu haben, weshalb weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Für die Diagnose eines EIF wird das Herz mittels Vierkammerblick untersucht (48). Wird ein Focus gefunden, wird seine Echogenität mit jener der umliegenden Knochen verglichen. Stimmen die Echogenitäten der beiden Strukturen überein oder ist der Focus echoreicher als der Knochen, spricht man von einem EIF. Mithilfe einer Gradeinteilung, die die Echoamplitude der Foci mit jener der thorakalen Wirbelsäule vergleicht, ist eine zuverlässige Beurteilung möglich (siehe Tabelle 4) (49).

Grad	Beschreibung
0	Kein EIF vorhanden
1	Bei Reduktion der Verstärkung verschwinden die EIF vor der thorakalen Wirbelsäule
2	Bei Reduktion der Verstärkung verschwinden die EIF und die thorakale Wirbelsäule gleichzeitig
3	Bei Reduktion der Verstärkung verschwinden die EIF nach der thorakalen Wirbelsäule

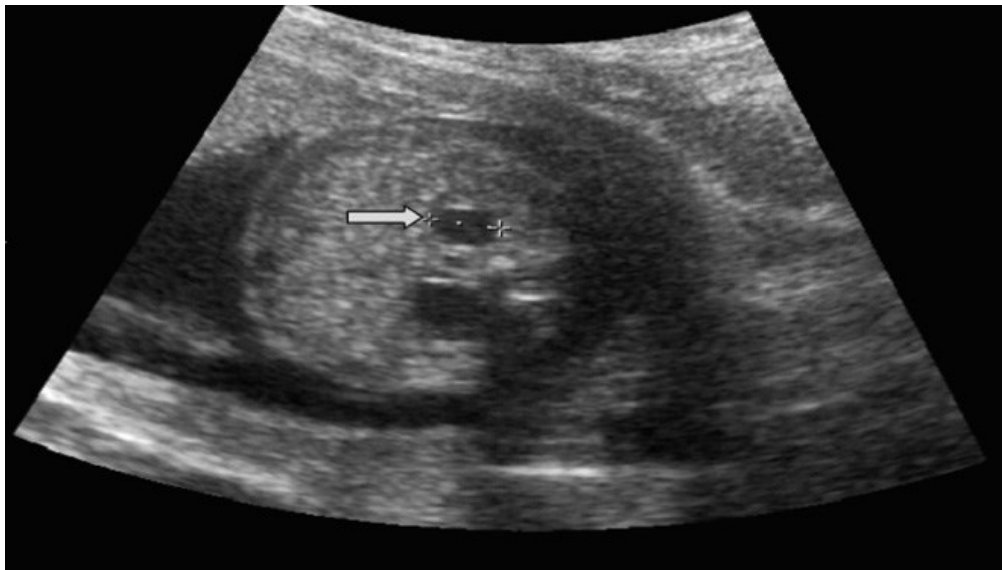
**Tabelle 4: Gradeinteilung echogener intrakardialer Foci (49).**

Die Inzidenz eines hyperechogenen intrakardialen Focus ist von der Ethnizität abhängig und häufiger in Asien zu finden. Desweiteren sinkt sie mit zunehmenden Gestationsalter. Bedeutend ist eine Abgrenzung des EIF von der seltenen diffusen myokardialen Verkalkung, die bei myokardialer Dysfunktion auftritt (15).

- Pyelektasie

Unter Pyelektasie oder milde Hydronephrose versteht man eine Weitstellung des fetalen Nierenbeckens (15). Die Normkurven der Nierenbeckenweite sind von der Schwangerschaftsdauer abhängig. Im 2. Trimenon spricht man bei einer Nierenbeckenweite von über 4,5 Millimeter im anterior-posterioren Durchmesser des Nierenbeckens von einer leichten Pyelektasie (50), in der 30. SSW liegt ab etwa 10

Millimeter dieser Befund vor (43). Ahmad und Green (51) klassifizieren die Pyelektasie als mild ( $> 5$  bis  $\leq 7$ mm), moderat ( $>7$ mm bis  $\leq 10$  mm) und schwer ( $> 10$  mm).



**Abbildung 15: Milde Pyelektasie (48)**

Die Inzidenz einer Pyelektasie im 2. Trimenon liegt bei 2% und ursächlich liegt oft ein vesicoureteraler Reflux zugrunde (15,50). Meist handelt es sich um einen harmlosen Befund, eine Pyelektasie kann allerdings auch ein Hinweiszeichen für Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomie 21, sein (3). In einer Studie von Corteville et al. (52) zeigte sich für das Auftreten einer milden Hydronephrose ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Feten mit normalem und abnormem Chromosomensatz: 17, 4% Trisomie 21 Feten und 2% der euploiden Feten wiesen eine Pyelektasie auf.

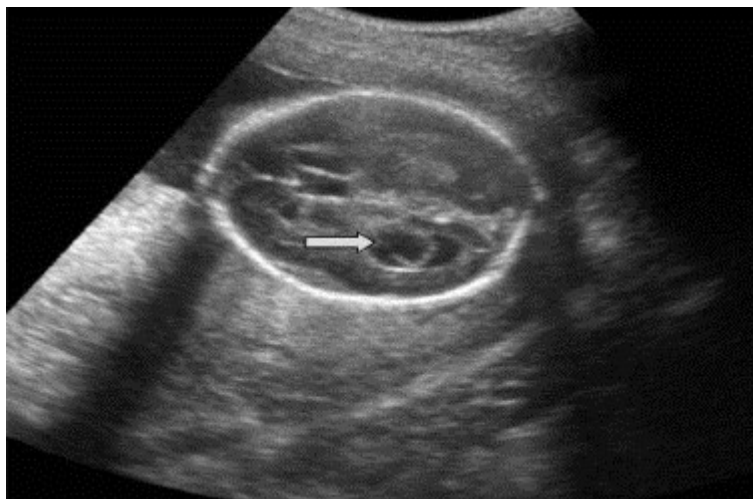
Eine Erweiterung des Nierenbeckens kann sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen auftreten, findet sich jedoch häufiger bei Jungen und bei stark gefüllter Harnblase (3,50). Laut Wax et al. (53) liegt das Verhältnis von männlichem zu weiblichem Vorkommen (Male-Female-Ratio) bei 2,34:1 für isolierte und bei 1,98:1 für nicht isolierte Pyelektasie. Obwohl bei männlichen Feten häufiger eine Pyelektasie diagnostiziert wird, ist dieser Befund nicht stärker mit Chromosomenanomalien assoziiert als bei weiblichen Ungeborenen. In einer Multicenterstudie von Chudleigh et al. (54) zeigte sich die Tendenz, dass weibliche Feten mit Pyelektasie eine höhere Inzidenz von Aneuploidien aufweisen.

Dieselbe Beobachtung wurde auch bei Wax et al. (53) gemacht. Für die Bestätigung dieser Entdeckung sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden (53).

Bei Diagnose einer Pyelektasie ist eine sonographische Verlaufskontrolle in der Schwangerschaft und post partum zu empfehlen (50). Obwohl eine Erweiterung des Nierenbeckens bei Feten mit Chromosomenstörungen, insbesondere bei Trisomie 21, häufiger ist und der Befund einer Pyelektasie das Risiko für Aneuploidien erhöht, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von fetaler Chromosomenanomalien für den Großteil der Schwangeren gering. Eine Amniozentese sollte deshalb nur bei zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren wie erhöhtem mütterlichen Alter oder anderen sonographischen Auffälligkeiten durchgeführt werden (52,54).

- Plexus choroideus Zysten

Als Plexus choroideus Zysten (choroid plexus cysts= CPCs) bezeichnet man zystische Strukturen von wenigen Millimetern bis meist unter 1 Zentimeter Durchmesser innerhalb des Plexus choroideus (15). Die Größe der Zysten kann allerdings variieren und auch bis zu 2 Zentimeter im Durchmesser betragen, die zerebrale Entwicklung des Fetus wird dadurch nicht beeinträchtigt (50). Der Befund einer CPC ist am häufigsten im 2. Trimenon (Inzidenz 1-2%) zu finden, im weiteren Schwangerschaftsverlauf verschwinden die Zysten meist spontan (50). Der sonographische Nachweis erfolgt am besten in der transthalamischen Ebene (15). Eine Zyste präsentiert sich als runder oder ovaler liquorgefüllter Defekt des im Lateralventrikel gelegenen Plexus choroideus und kann sowohl ein- als auch beidseitig sowie unilokulär oder multilokulär auftreten (siehe Abbildung 16) (15,50).



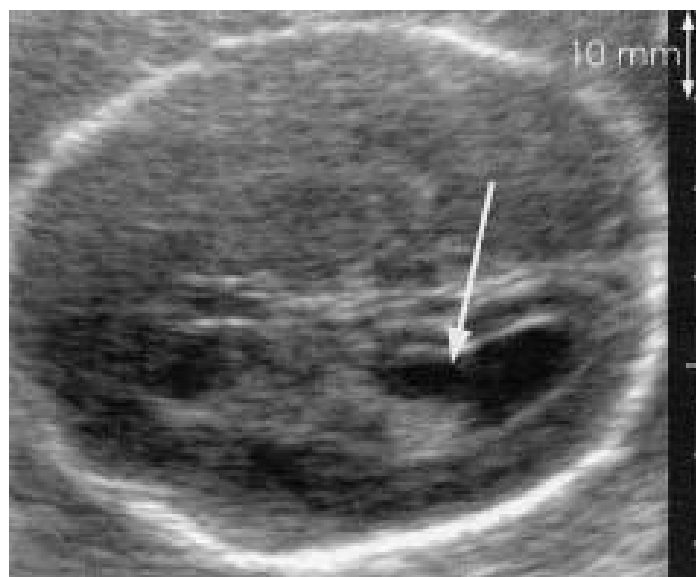
**Abbildung 16: Plexus choroideus Zyste in Sagittalebene (48)**

Chitty et al. (55) belegten, dass das Vorhandensein einer Plexus choroideus Zyste das Risiko für Aneuploidien erhöht, wobei dies insbesondere der Fall ist, wenn zusätzliche Anomalien im Ultraschall festgestellt werden. So lag die Inzidenz einer Aneuploidie bei Feten mit isoliertem Befund einer Plexus choroideus Zyste bei 0,5%, bei zusätzlichen sonographischen Abnormitäten erhöhte sie sich auf 20%.

Bei Trisomie 18 haben 30-50% der betroffenen Feten Plexus choroideus Zysten, diese sind jedoch meist mit weiteren Hinweisen und Fehlbildungen assoziiert. Daher sollte bei Feststellung von Zysten eine gezielte Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden und bei Entdeckung etwaiger Auffälligkeiten hinsichtlich einer Karyotypisierung beraten werden (15).

- Ventrikulomegalie

Als Ventrikulomegalie wird definitionsgemäß eine Atriumweite des Seitenventrikels von  $\geq 10$  Millimeter bezeichnet (15,56). Von einer „milden Ventrikulomegalie“ (MVM) spricht man bei einer Weite von 10-15 Millimetern (57). Griffiths et al. (58) unterteilen die Erweiterung des Ventrikels weiters nach dem Grad der Ausprägung in mild (10-12 mm), moderat (13-15 mm) und schwer ( $\geq 16$  mm). Die Bestimmung des Ventrikeldurchmessers erfolgt in Axialebene auf der Höhe der Nuclei thalamici (59). Zusätzlich sollte die Untersuchung auch in Coronar-, Sagittal- und Parasagittalebene durchgeführt werden um beide Seitenventrikel darzustellen und das fetale Hirn möglichst genau zu beurteilen (56).



**Abbildung 17: Milde Ventrikulomegalie bei einer Atriumweite von 10 mm (57)**

Bei einer fetalen Ventrikulomegalie handelt es sich um einen häufigen Befund, dem viele Ursachen zugrunde liegen können (15). So ist MVM häufig mit Anomalien des Zentralnervensystems, fetalen Infektionen, intracerebralen Blutungen und Chromosomenaberrationen assoziiert (60). Bei einer Literaturrecherche von Pilu et al. (57) zeigten 3,8% der Feten mit isolierter milder Ventrikulomegalie Chromosomenanomalien. Bei Vorliegen weiterer Hinweiszeichen und Fehlbildungen sind bis zu 30% der Feten mit MVM mit Aneuploidien assoziiert, wobei es sich meist um Trisomie 18,13 oder 21 handelt (15).

Bei Auftreten einer Ventrikulomegalie sollte daher eine detaillierte sonographische Beurteilung des Feten erfolgen um nach zusätzlichen Malformationen oder Softmarkern zu suchen; die Veranlassung eines MRI als zusätzliche Bildgebung ist anzudenken. Desweiteren sollten eine Laboruntersuchung, für den Nachweis einer möglichen kongenitalen Infektion und eine Karyotypisierung des Fetus durchgeführt werden (59).

Eine isolierte milde Ventrikulomegalie (ohne assoziierte Malformationen und Chromosomenanomalien) hat ein günstiges neurologisches Kurzzeit-Outcome (60), die Wahrscheinlichkeit klinischer Folgen steigt jedoch mit zunehmender Ausprägung der Ventrikelerweiterung (15).

- Verkürzung der Röhrenknochen (Femur, Humerus)

Ein Messwert unter der 5. Perzentile der für das Gestationsalter üblichen Länge, wird als kurzer Humerus beziehungsweise kurzer Femur bezeichnet (50,61). Die häufigste Methode um eine Verkürzung der Röhrenknochen festzustellen, ist der Vergleich der im Gestationsalter erwarteten Länge mit der gemessenen Länge (48). Der Femur gilt ab einer Ratio  $\leq 0,91$ , der Humerus ab einer Ratio  $\leq 0,89$  als auffällig (62). Für die sonographische Beurteilung sollten sich sowohl der Humerus als auch der Femur senkrecht zum Schallkopf befinden und die Epiphysen am Ultraschallbild dargestellt, aber nicht in die Messung miteinbezogen werden (59).

Feten mit Trisomie 21 weisen häufig abnorm kurze Röhrenknochen auf, wobei der Befund eines kurzen Humerus seltener, aber dafür spezifischer als jener eines kurzen Femurs erscheint. So sind zwar beide Marker mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21

assoziiert, aber lediglich bei verkürztem Humerus ist der Zusammenhang statistisch signifikant (39).

So beobachteten Nyberg et al. (39) in ihrer Studie das isolierte Auftreten eines zu kurzen Femurs in 5,8% und jenes eines zu kurzen Humerus in 1,9% der Trisomie 21 Feten. In Kombination mit anderen Softmarkern konnte eine Verkürzung der Röhrenknochen in 28,4% und 18,7% der Trisomie 21-Feten festgestellt werden. Im Vergleich dazu wiesen euploide Feten in 3,9% und 0,4% eine Verkürzung des Femurs/Humerus als isolierten Befund und in 5,2% und 1,4% in Kombination mit zusätzlichen Auffälligkeiten auf.

Ein kurzer Humerus/Femur kann bei Skelettdysplasien und fetaler Wachstumsrestriktion auftreten (15). In Folge sind eine Beurteilung der anderen Röhrenknochen und nachfolgende Ultraschalluntersuchungen empfohlen (59).

- Singuläre Nabelschnurarterie

Physiologischerweise enthält die Nabelschnur drei Gefäße: Zwei Aa. umbilicales und eine V. umbilicalis. Das Fehlen einer der beiden Umbilikalarterien wird als singuläre Nabelschnurarterie (single umbilical artery=SUA) bezeichnet und gehört zu den häufigsten kongenitalen Malformationen (63). Laut klinischen Studien beträgt die Inzidenz einer SUA 0,5% (63), bei Falkert et al. (64) liegt sie bei etwa 1-2%. Bezüglich der Pathogenese werden drei Theorien unterschieden: 1) Primäre Agenesie; 2) sekundäre Atrophie oder Atresie des zuvor normal entwickelten Gefäßes und 3) Persistenz der Allantois –Arterie (63).

Laut einigen Studien fehlt die linke A. umbilicalis häufiger als die rechte: Bei Geipel et al. (63) fehlt die linke Arterie in 69,6% und die rechte in 30,4%; bei Abuhamad et al. (65) ist die linke Arterie in 73% und die rechte Arterie in 27% nicht vorhanden. Andere Autoren wie Blazer et al. (66) und Falkert et al. (64) konnten hingegen lediglich einen geringen beziehungsweise keinen Unterschied in der Seitenlokalisation feststellen.

Die sonographische Darstellung der Nabelschnur erfolgt in Longitudinal- und Transversalschnitt. (63). Idealerweise sollte die Schnittdarstellung ein einzelnes Nabelschnursegment umgeben von Fruchtwasser zeigen. In dieser Perspektive zeigt eine normale Nabelschnur ein großes Gefäß, das die Nabelvene repräsentiert, sowie zwei kleine

Gefäße, die die Nabelarterien darstellen. Bei Diagnose einer SUA sind nur die Nabelvene und eine Arterie darstellbar (siehe Abbildungen 18 und 19) (67). Mithilfe des Einsatzes von Farbdoppler kann die Beurteilung weiters verbessert werden (59,64).



**Abbildung 18: Normalbefund der fetalen Nabelschnur: Eine Umbilicalvene und zwei Umbilicalarterien (67)**



**Abbildung 19: Singuläre Nabelschnurarterie; größeres Gefäß: Umbilicalvene, kleineres Gefäß: Umbilicalarterie (67)**

Der Befund einer singulären Nabelschnurarterie steht in Assoziation mit Chromosomenstörungen. Bei isoliertem Auftreten einer SUA liegt das Risiko für chromosomale und strukturelle Aberrationen lediglich bei 1%, bei zusätzlichen Fehlbildungen erhöht es sich auf 20-30% (64). Malformationen, die mit einer singulären Nabelschnurarterie in Zusammenhang stehen, können beinahe jedes Organsystem betreffen (68). In einer Studie von Geipel et al. (63) wurden urogenitale und cardiovaskuläre Fehlbildungen am häufigsten und gastrointestinale Anomalien am seltensten beobachtet. Desweiteren ist die SUA mit intrauteriner Wachstumsrestriktion, erhöhter perinataler Mortalität und Frühgeburtslichkeit assoziiert (68).

Bei Diagnose einer SUA ist eine detaillierte sonographische Untersuchung samt Echokardiographie notwendig um weitere Anomalien auszuschließen, eine Karyotypisierung sollte jedoch lediglich bei zusätzlichen Malformationen erfolgen (63).

- Nabelschnurzyste

Nabelschnurzysten sind ein seltener Befund (50), im 1. Trimenon beträgt die Prävalenz 0,4- 3,4% (69). Für das 2. Trimenon ist die Prävalenz unbekannt und die Daten beziehen

sich auf kleine Fallserien (69). Die Klassifikation der Nabelschnurzysten erfolgt in echte Nabelschnurzysten und in die häufigeren Pseudozysten. Echte Zysten entstehen aus Resten des Allantoisgangs oder des Ductus omphaloentericus (70), Pseudozysten repräsentieren in der Regel ein lokalisiertes Ödem der Whartonsulze und weisen keine Epithelschicht auf (71). Eine sonographische Differenzierung zwischen diesen beiden Formen ist nicht möglich (69).

In der Ultraschalldarstellung, die am besten im Querschnittsbild erfolgt, zeigen sich die Zysten typischerweise als einkammerige, gut definierte, runde oder ovale Strukturen mit einer klaren Begrenzung (50,71). Sie können sowohl singular als auch multipel auftreten und ihr Durchmesser variiert zwischen wenigen Millimetern und fünf Zentimetern. Die häufigste Lokalisation ist nahe dem Ansatz der Nabelschnur am fetalen Abdomen (50).



**Abbildung 20: Nabelschnurzyste mit den Maßen 40 x 41 mm (72)**

Meist treten Nabelschnurzysten sporadisch auf. Sie sind allerdings auch mit Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomie 18 assoziiert (50). Bei isoliertem Vorkommen weisen bis zu 18% der Fälle Chromosomenaberrationen auf, bei kombiniertem Auftreten mit weiteren Hinweiszeichen steigert sich die Zahl der Betroffenen auf etwa 55% (43).

Desweiteren stehen Nabelschnurzysten mit Fehlbildungen wie Omphalozelen oder Urachuszysten im Zusammenhang (50). Laut Bonilla et al. (71) gehen große, irreguläre

Zysten, die sich in der Nähe des fetalen Abdomens oder der Plazenta befinden mit einem höheren Risiko für fetale Malformationen einher als kleine, klar begrenzte Zysten, die im mittleren Teil der Nabelschnur lokalisiert sind.

Obwohl das isolierte Auftreten einer Nabelschnurzyste keine klinische Bedeutung hat, sollte aufgrund der möglichen Begleitfehlbildungen eine genaue sonographische Untersuchung erfolgen. Werden dabei Auffälligkeiten diagnostiziert, sollte eine Karyotypisierung durchgeführt werden (50,72).

- Verdickte Nackenfalte

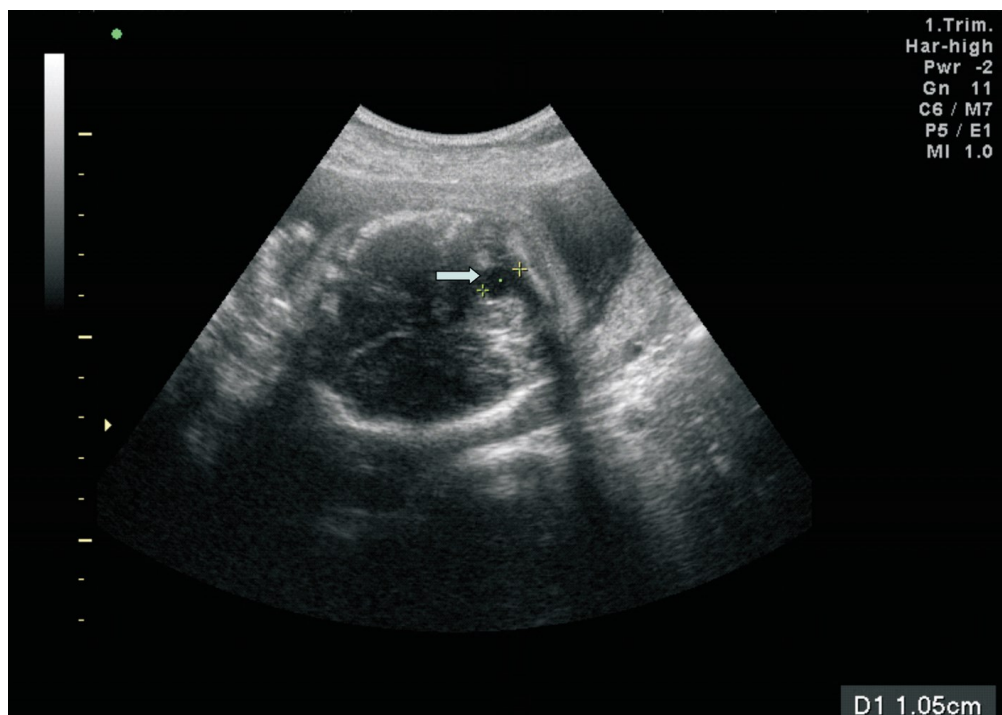
Von einer verdickten Nackenfalte im 2. Trimenon spricht man, je nach Autor und in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche, bei einem Messergebnis von  $\geq 5$  Millimeter beziehungsweise  $\geq 6$  Millimeter (39,73-75). Der Zeitpunkt der Messung ist von großer Bedeutung, da es sich bei der verdickten Nackenfalte um einen transienten Befund handelt, der auch innerhalb des 2. Trimesters zu fluktuieren scheint. Idealerweise sollte die Nackenfalte zwischen der 15. und 20. SSW bestimmt werden (76). Für eine korrekte Beurteilung wird der Fetus- im Gegensatz zum Mittsagittalschnitt im 1. Trimenon- im nach dorsal gekippten Transversalschnitt eingestellt und der Abstand zwischen Außenrand des Okzipitalknochens und dem äußeren Hautmantel des Nackens gemessen (15).

Eine verdickte Nackenfalte ist mit einem erhöhten Risiko für Trisomie 21 assoziiert und gilt als Softmarker mit der höchsten Sensitivität und der höchsten Spezifität für die Detektion von Down Syndrom im 2. Trimenon (76). Eine Metaanalyse von Smith-Bindman et al. (75) zeigte, dass bei Befund einer verdickten Nackenfalte das Risiko für Down Syndrom etwa um das 17-fache erhöht ist. In einer Studie von Nyberg et al. (39) wiesen nach Ausschluss von bedeutenden Fehlbildungen (Herzfehler, Hydrops, zystisches Hygroma colli mit Septierung, Duodenalatresie) 23,2% der Trisomie 21 Feten und 0,6% der euploiden Feten zwischen der 14-20. SSW eine verdickte Nackenfalte auf. Aufgrund des eben erläuterten Zusammenhangs mit Aneuploidien sollte bei Befund einer verdickten Nackenfalte eine Karyotypisierung erfolgen (48).

Eine verdickte Nackenfalte darf weder mit der Nackentransparenz, einer speziellen Messung im 1. Trimenon, die bereits in dieser Arbeit beschrieben wurde, noch mit einem zystischen Hygroma colli, verwechselt werden (59).

- Erweiterte Cisterna magna

Die Cisterna magna ist ein liquorgefüllter Raum, der sich hinter dem Kleinhirn in der hinteren Schädelgrube befindet und mit dem vierten Ventrikel kommuniziert. Um etwaige Anomalien der hinteren Fossa festzustellen, sollte der anteroposteriore Durchmesser der Cisterna magna gemessen werden (77). Ab einem Durchmesser >10 Millimeter spricht man von einer erweiterten Cisterna magna (siehe Abbildung 21) (78)



**Abbildung 21: Erweiterte Cisterna magna (59)**

Diese ist mit einem erhöhten Risiko für Chromosomenanomalien, insbesondere für Trisomie 18 und Trisomie 13 assoziiert (22). Desweiteren besteht ein Zusammenhang zwischen Vergrößerung der Cisterna magna und einer Dandy-Walker- Malformation, die durch eine zystische Dilatation des 4. Ventrikels und Agenesie bzw. Hypoplasie des Kleinhirnwurms gekennzeichnet ist (77).

Bei Feststellung einer erweiterten Cisterna magna sollte eine detaillierte Untersuchung des Fetus mit besonderem Augenmerk auf andere Anomalien, intrauterine Wachstumsrestriktion und abnorme Fruchtwassermenge erfolgen (59).

Eine isolierte Vergrößerung der Cisterna magna führt gewöhnlicherweise zu einem normalen Outcome (77) und ist daher keine Indikation um eine Karyotypisierung durchzuführen (59). Die wichtigste Differentialdiagnose einer erweiterten Cisterna magna ist die Posterior-Fossa- Zyste (77).

- Vakuolige Plazenta

Unter einer vakuoligen Plazentastruktur, auch als Schweizer-Käse-Struktur bezeichnet, versteht man echoleere, kreisrunde und scharf abgegrenzte Areale, die die vergrößerte Plazenta disseminiert durchsetzen (43). Der Nachweis dieses Befundes weist auf das Vorliegen einer Triploidie der Form 69 XYY hin und geht in der Regel mit einer sehr frühen ausgeprägten Wachstumsretardierung einher (15). Triploidien mütterlichen Ursprungs weisen hingegen meist eine normale Plazenta auf (50).

Die folgenden Softmarker sind möglicherweise aufgrund ihrer zu geringen Sensitivität oder zu geringen Spezifität für das sonographische Screening nicht hilfreich. Darüber hinaus ist die korrekte Beurteilung dieser Hinweiszeichen technisch schwierig (76). Aus diesen Gründen sollen sie nur der Vollständigkeit halber kurz erläutert werden.

- Klinodaktylie des 5. Fingers

Bei Klinodaktylie des 5. Fingers handelt es sich um eine Hypoplasie oder ein Fehlen der mittleren Phalanx des kleinen Fingers mit entsprechender Verlagerung des Fingers nach medial (15). Dieser Befund ist häufiger bei Trisomie 21-Feten zu finden (79).

Bei isoliertem Vorkommen einer Klinodaktylie wird von einem 5,5-fach erhöhten Risiko für eine fetale Aneuploidie ausgegangen (59). Darüber hinaus kann diese Fehlbildung aber auch als Normvariante, als familiäre Form (autosomal dominante Vererbung) und im Rahmen von Syndromen auftreten (15). Die korrekte sonographische Darstellung einer Klinodaktylie kann schwierig sein und zeigt eine hohe Falsch-Positiv-Rate (15). Bei Feststellung dieser Anomalie sollte sowohl eine Beratung als auch eine Überprüfung des

Ultraschallergebnisses erfolgen und möglicherweise weitere Untersuchungen angefordert werden (59).

- Sandalenlücke

Als Sandalenlücke wird ein vermehrter Abstand zwischen dem Großzehen und dem zweiten Zehen bezeichnet. Etwa 45% der Neugeborenen mit Down Syndrom weisen diesen Softmarker auf, er ist aber auch bei euploiden Kindern zu finden (80). Für die pränatale Diagnose ist eine sonographische Darstellung des Fußes und der Zehen aus Plantarsicht erforderlich (59).

Die Sandalenlücke ist nicht als alleiniges Hinweiszeichen für Trisomie 21 geeignet, kann allerdings bei Nachweis anderer Softmarker eine nützliche Ergänzung darstellen (80).

Bei positivem Befund einer isolierten Sandalenlücke sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich (59).

- Erweiterter Beckenknochenwinkel

Ein erweiterter Winkel zwischen den Beckenkämmen ist durch eine Größe  $> 90^\circ$  definiert und wird mithilfe eines Transversalschnitts gemessen. Trisomie 21-Feten weisen diesen Befund häufiger auf als Feten mit normalen Karyogramm. Aufgrund der hohen Falsch-Positiv-Rate von 12,8%, sollte dieser Marker nicht isoliert als Screeningmethode eingesetzt werden; auch die Nützlichkeit in Kombination mit anderen Down-Syndrom-Markern muss noch untersucht werden (81).

- Brachycephalie

Unter Brachycephalie, auch Kurzkopf genannt, wird eine Verkürzung des Schädels in der antero-posterioren Ebene bezeichnet (82). Diese Anomalie ist sowohl mit Trisomie 21 als auch mit Trisomie 18 assoziiert (15), allerdings nicht als effektiver Screeningparameter geeignet (59).

- Mikrognathie

Bei Mikrognathie handelt es sich um einen zu kleinen, fliehenden Unterkiefer, der sonographisch in der Profildarstellung festgestellt werden kann (17). Der Befund ist mit Chromosomenstörungen, insbesondere Trisomie 18 und Triploidie, assoziiert (83), tritt jedoch auch im Rahmen von Syndromen oder als Normalbefund auf (15). Bei Diagnose einer ausgeprägten Mikrognathie wird ein Ausschluss weiterer Fehlbildungen und eine Karyotypisierung empfohlen (15).

- Verkürzte Ohrmuscheln

Kleine Ohren sind ein phänotypisches Merkmal für Trisomie 21 (76). Die Länge des Ohres wird sonographisch als Distanz zwischen oberem und unterem Rand des Außenohrs bestimmt, es ist allerdings schwierig eine korrekte Messung durchzuführen (59,76). Derzeit ist eine adäquate Beurteilung über den Nutzen dieses Befundes als Screeningparameter noch ausständig, die Messung der fetalen Ohrlänge ist auf Forschungsprotokolle beschränkt (76).

#### 2.1.1.2.3. Hardmarker des 2. Trimenon

Neben den bereits beschriebenen nichtspezifischen und häufig transienten Softmarkern treten im 2. Trimester auch andere Hinweiszeichen gehäuft bei Chromosomenaberrationen auf (15,39). Diese werden Hardmarker genannt und stellen im Allgemeinen schwere strukturelle Anomalien dar. Im Gegensatz zu Softmarkern, die postnatal keine unmittelbare klinische Konsequenz haben, gehen Hardmarker auch bei unauffälligem Karyotyp mit einer erhöhten Mortalität bzw. Morbidität des Neugeborenen einher (84).

Die individuelle Risikoerhöhung für Chromosomenstörungen bei Nachweis einer strukturellen Fehlbildung ist unterschiedlich und hängt von der Art der Anomalie sowie dem Befund weiteren Risikofaktoren ab (15).

Da eine detaillierte Beschreibung aller strukturellen Anomalien den Rahmen dieser Diplomarbeit bei Weitem übersteigt, werden in Tabelle 5 lediglich einige wesentliche Hardmarker gemeinsam mit Softmarkern desselben Organsystems dargestellt.

<b>Organsystem</b>	<b>Hardmarker</b>	<b>Softmarker</b>
ZNS	Holoprosenzephalie, Mikrozephalie	Plexus choroideus Zyste
Nacken	Zystisches Hygrom	Verdickte Nackenfalte
Herz	Ventrikelseptumdefekt, Fallot`sche Tetralogie	Hyperechogener intracardialer Focus
Gastrointestinaltrakt	Duodenalatresie, Omphalocele	Hyperechogener Darm
Genitaltrakt	Nierenagenesie, dysplastische Nierenerkrankung	Milde Pyelektasie
Andere	Symmetrische intrauterine Wachstumsretardierung	Singuläre Nabelschnurarterie

**Tabelle 5: Hardmarker und Softmarker verschiedener Organsysteme (48)**

### **2.1.1.3 Dopplersonographie in der Pränataldiagnostik**

Die Dopplersonographie ist Teil der bereits erläuterten Screeninguntersuchungen im 1. und im 2. Trimenon und dient der Darstellung von Blutflüssen (3,11).

Bezüglich der Methodik wird zwischen Farbdoppler und Spektraldoppler unterschieden. Bei den Farbdopplerverfahren wird der Blutfluss im zweidimensionalen Bild farbkodiert, sodass Blutflussrichtung, Geschwindigkeit und Turbulenzen abgelesen werden können (11).

Bei der Spektraldoppleruntersuchung, zu der Continuous-Wave-Doppler und Pulsed-Wave-Doppler gehören, werden die Blutflussrichtungen mit hoher zeitlicher Auflösung in Grauwerten dargestellt. Der Pulsed-Wave-Doppler, der in der Geburtshilfe am häufigsten angewandt wird, ermöglicht die Lokalisation des Echos, die maximal erfassbaren Flussgeschwindigkeiten sind aber begrenzt. Der Continuous-Wave-Doppler hingegen ist zwar geeignet um hohe Flussgeschwindigkeiten ohne Aliasing darzustellen, kann jedoch nicht die räumliche Zuordnung des Echos bestimmen (3).

Mithilfe der Dopplersonographie kindlicher und mütterlicher Gefäße ist es möglich, Komplikationen frühzeitig festzustellen (11). Der dabei verwendete Untersuchungsalgorithmus wird im Folgenden dargestellt:

- Doppleruntersuchung der uterinen Gefäße

Mit steigendem Gestationsalter kommt es physiologischerweise zu einer Widerstandsverringerng in der A. uterina, was zu einer dopplersonographisch detektierbaren Zunahme der Blutströmung führt. In Schwangerschaften mit gestörter Plazentation hingegen findet diese Gefäßdilataion nicht statt, die Widerstandsindices sind erhöht (85).

Da mithilfe des Dopplerultraschalls diese Veränderungen erfassbar sind, ist die Doppleruntersuchung der uterinen Gefäße als Screeningmethode einer gestörten Plazentation und ihrer Komplikationen Präeklampsie, fetale Wachstumsrestriktion und Abruption placentaee geeignet (3).

- Doppleruntersuchung der A. umbilicalis

Der Gefäßwiderstand der A. umbilicalis sinkt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer. Physiologischerweise ist spätestens in der 14. SSW dopplersonographisch ein enddiastolischer Blutfluss nachweisbar. Ein reduzierter, fehlender oder reverser Blutfluss kann auf schwere Formen der uteroplazentaren Dysfunktion hinweisen (3).

- Doppleruntersuchung der A. cerebri media

Dopplersonographie der A. cerebri media dient dem Monitoring von wachstumsretardierten Feten. Die zunehmende plazentare Insuffizienz bei Wachstumsrestriktion führt zu einer Zentralisation und einer damit einhergehenden, dopplersonographisch erfassbaren, vermehrten Durchblutung des Hirns („brain sparing“). Des Weiteren kann mithilfe der Doppleruntersuchung der A. cerebri media das Risiko einer fetalen Anämie abgeschätzt werden. Je niedriger der Anteil an festen Blutbestandteilen, desto höher ist die maximale Flussgeschwindigkeit in den fetalen Gefäßen (3).

- Doppleruntersuchung des Ductus venosus

Auf die dopplersonographische Darstellung des Ductus venosus wurde in dieser Arbeit bereits unter 2.1.1.1.4. detailliert eingegangen.

### ***2.1.2. Combined-Test (Ersttrimesterscreening)***

Beim Combined-Test, auch Ersttrimesterscreening genannt, wird die Nackentransparenzmessung (siehe unter 2.1.1.1.3) mit den mütterlichen Serumparametern  $\beta$ -hCG und PAPP-A (Placenta associated Protein A) unter Berücksichtigung des maternalen Alters kombiniert. Mithilfe eines Computerprogramms wird in Folge das Risiko hinsichtlich des Vorliegens der Trisomien 21, 18 und 13 berechnet (15). Ab einem bestimmten Cut-Off Wert, der meist zwischen 1:250-1:300 beträgt und zwischen den verschiedenen Krankenhäusern variieren kann, gilt das Testergebnis als auffällig und die Durchführung einer invasiven Diagnostik wird empfohlen (86-89).

Werden lediglich die beiden Serumparameter bewertet, wird die Screeningmethode „Doubletest“ genannt (15).

Es ist bedeutsam zu wissen, dass die Serumkonzentrationen von  $\beta$ -hCG und PAPP-A vom Gestationsalter abhängig sind. Das vom Trophoblasten produzierte PAPP-A ist ab der 4. SSW nachweisbar und steigt im 2. Trimenon exponentiell an (76). Das ebenfalls im Trophoblasten synthetisierte  $\beta$ -HCG wird bereits ab dem Tag der Implantation ins Blut abgegeben und erreicht seine Maximalkonzentration in der 9. bis 10 SSW. Bis zur 18. SSW sinkt  $\beta$ -HCG relativ schnell, danach allmählich ab (6).

Feten mit Chromosomenanomalien zeigen im Vergleich zu euploiden Feten veränderte Serumparameter. Die Normabweichung wird mithilfe des MoM-Werts (Multiple of the Median) angegeben, wobei dieser bei Schwangerschaften mit normalem Chromosomensatz bei 1,0 liegt. Schwangerschaften mit Trisomie 21 weisen in der Regel höhere  $\beta$ -HCG- (2,0 MoM) und niedrigere PAPP-A-Werte (0,5 MoM) auf, bei Trisomie 18 und Trisomie 13 sind hingegen beide Serumparameter erniedrigt (15,36). Allerdings ist darauf zu achten, dass neben dem Gestationsalter verschiedenste mütterliche Faktoren diese Werte beeinflussen können. So führen sowohl Adipositas als auch Rauchen zu einer

Abnahme von  $\beta$ -HCG und PAPP-A (15,90, 91). Weiters ist die ethnische Herkunft der Mutter zu beachten. Frauen afroamerikanischer Herkunft weisen beispielsweise im Vergleich zu europäischen Frauen einen um mehr als 50% erhöhten PAPP-A Wert auf, freies  $\beta$ -HCG ist in geringerem Ausmaß erhöht (15,90).

Laut einer Studie von Kagan et al. (90) ist auch die Konzeptionsart von Bedeutung. So war bei Schwangerschaften, die durch in-vitro-Fertilisation entstanden sind im Vergleich zu normaler Konzeption, PAPP-A um 10% erniedrigt und freies  $\beta$ -HCG um 9% erhöht. Darüber hinaus zeigten Nullipara ein um je 2% erhöhtes PAPP-A und  $\beta$ -HCG.

Um ein aussagekräftiges Testergebnis zu bekommen ist es in Folge notwendig, die gemessenen Serumkonzentrationen unter Einberechnung von Gestationsalter, mütterlichem Gewicht, Nikotinstatus, Konzeptionsart und Parität zu korrigieren (90,92).

Mithilfe des Combined-Test konnte die Entdeckungsrate von Trisomie 21-Feten, im Vergleich zur isolierten Nackentransparenzmessung unter Einbeziehung des mütterlichen Alters, bei gleichbleibender Falsch-Positiv-Rate von 5% von 75-80% auf durchschnittlich etwa 90% gesteigert werden (15,18, 86, 92, 93). Die Detektionsrate in Bezug auf Trisomie 18 beträgt laut einer Studie von Lee et al. (87) 69,2%.

Da die beim Ersttrimestercreening verwendeten Marker nur zu einem bestimmten Schwangerschaftszeitpunkt diagnostische Aussagekraft besitzen, ist es wichtig den empfohlenen Untersuchungszeitraum zwischen der 11+0. SSW und 13+6. SSW einzuhalten (11,15). Kagan et al. (92) zeigten, dass die Sensitivität des Testverfahrens mit steigendem Gestationsalter sinkt. So ist die Detektionsrate für Trisomie 21 in besagtem Zeitraum in der 11. SSW am größten und in der 13. SSW. am geringsten. Als logische Konsequenz sollte der Combined- Test in der 11. Woche durchgeführt werden, da allerdings zu solch frühem Zeitpunkt die Beurteilung der fetalen Organe erschwert ist, ist folgedessen idealerweise die Testung zwischen der 12. und 13. SSW anzuraten.

Durch ein zweizeitiges Vorgehen des Combined-Tests mit Bestimmung der Serumparameter in der 10. bis 11. SSW und Nackentransparenzmessung in der 12. bis 13. SSW kann die Detektionsrate von Trisomie 21 weiter gesteigert werden. Allerdings ist diese Variante mit erhöhten Kosten verbunden und geht möglicherweise mit einer geringeren Compliance der Mutter einher (92).

Der Combined- Test zählt zu den „Individuellen Gesundheitsleistungen“ und wird daher nicht von der Krankenkasse bezahlt (11).

### ***2.1.3. Triple - Test***

Mithilfe des Triple-Tests wird anhand der mütterlichen Serumkonzentrationen an unkonjugiertem Östriol (uE3), humanem Choriongonadotropin (HCG) und Alphafetoprotein (AFP) in Kombination mit dem maternalen Alter das individuelle Risiko für eine fetale Trisomie 21 berechnet (6). Ab einer Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 von über 1: 250-1:350 (Cut-Off) ist eine invasive Diagnostik anzuraten (94). Laut einer Studie von McDuffie et al. (95) ist die Anwendung des Tripletests auch bei Trisomie 18 effektiv. Souter et al. (96) belegten, dass die biochemischen und sonographischen Marker für Trisomie 21 weitgehend voneinander unabhängig sind, was bedeutet, dass sie als eigenständige Parameter für die Risikoabschätzung von Down Syndrom angewendet werden können.

- Unkonjugiertes Östriol (uE3)

Unkonjugiertes Östriol wird aus Steroidvorstufen in der Plazenta gebildet, steigt mit zunehmendem Gestationsalter kontinuierlich an und erreicht in den letzten Schwangerschaftswochen die maximale Konzentration. Bei Schwangerschaften mit Trisomie 21 zeigen sich im Vergleich zu euploiden Feten erniedrigte uE3-Werte ( $< 0,8$  MoM). Allerdings ist zu erwähnen, dass die Medianabweichung nicht so erheblich wie bei den beiden anderen Serumparametern sind, weshalb die Aussagekraft von unkonjugiertem Östriol für die Triple Diagnostik als umstritten gilt (6).

- HCG

HCG wird vom Trophoblasten gebildet und ist bei Feten mit Trisomie 21 im mütterlichen Serum erhöht. So beträgt die Serumkonzentration in der 15. bis 24. SSW im Mittel 2,04 MoM. Wie bereits erwähnt, wird HCG bereits ab dem Tag der Implantation ins Blut abgegeben und erreicht seine Maximalkonzentration in der 9. bis 10. SSW (6).

- Alphafetoprotein (AFP)

AFP wird anfangs im Dottersack, ab der 5. bis 7. SSW in der embryonalen Leber gebildet. Es gelangt mit dem fetalen Urin in das Fruchtwasser und weiter über die Plazenta und die fetalen Membranen in den maternalen Kreislauf (6). Im fetalen Blut sind die AFP- Spiegel am höchsten, gefolgt von Fruchtwasser und mütterlichem Serum (3). Die maximale AFP-Konzentration ist in der 12. bis 13. SSW messbar, zwischen der 14. und 22. SSW fallen die Werte kontinuierlich ab (6).

Abnorme AFP-Level können sehr viele Ursachen haben, im Folgenden sollen nur die wichtigsten Gründe erwähnt werden. Bei Schwangerschaften mit Down-Syndrom-Feten sind die AFP- Spiegel erniedrigt (6), erhöhtes Alphafetoprotein zeigt sich hingegen bei fetalen Neuralrohrdefekten (Anenzephalus, Spina bifida, Enzephalozele) oder Bauchwanddefekten (Gastroschisis, Omphalozele) (3). Auch Zwillingsschwangerschaften, Teratome des Feten und bevorstehender oder eingetretener Abort können sich in Form von hohen AFP-Werten präsentieren (10). In diesen Fällen ist es wichtig, das Schwangerschaftsalter zu bestätigen, da ein falsch geschätztes Gestationsalter fälschlicherweise zu niedrigen bzw. hohen AFP-Konzentrationen führen kann. Desweiteren sollte eine detaillierte Ultraschalluntersuchung erfolgen, um eben jene Fehlbildungen auszuschließen bzw. nachzuweisen (97).

Wie die Serumparameter des Combined-Tests (PAPP-A und  $\beta$ -HCG) werden auch uE3 und AFP vom mütterlichen Gewicht, Nikotinabusus, Parität, i.v.-Fertilization und ethnischer Herkunft beeinflusst. Darüber hinaus kann auch Diabetes mellitus Typ 1 der Mutter die Serumkonzentrationen des Triple-Tests verändern (10).

Die Abweichungen der Serumwerte bei Trisomie 21 (erniedrigtes uE3 und AFP und erhöhtes HCG) entsprechen einer Verschiebung in ein jüngeres Schwangerschaftsalter; dies ist konkordant mit der allgemeinen Entwicklungsverzögerung bei Feten mit Down-Syndrom (6).

Da sich die Konzentrationen von uE3, HCG und AFP im Laufe der Schwangerschaft verändern, ist eine exakte Bestimmung des Gestationsalters für eine korrekte Testung unabdinglich. Diese sollte durch die sonographische Messung des biparietalen

Durchmessers erfolgen, da bei Feten mit Chromosomenanomalien der frontoocciptale Durchmesser und die Femurlänge verkürzt sein können (6).

Idealerweise wird die Untersuchung in der 15. bis 17. SSW, spätestens jedoch in der 20. SSW durchgeführt (6,15). Bei Einbeziehung des mütterlichen Alters beträgt die Detektionsrate für Trisomie 21 etwa 70% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5% (3).

Da der Triple-Test erst zu einem späteren Zeitpunkt anwendbar ist und eine geringere Sensitivität ausweist, wurde er zunehmend durch den Combined-Test ersetzt (15).

#### ***2.1.4. Quadruple-Test***

Beim Quadruple-Test wird neben den Serumparametern des Triple-Tests (uE3, HCG und AFP) zusätzlich Inhibin A als Marker für die Trisomie 21-Risikoberechnung miteinbezogen (98). Inhibin A ist ein Glycoprotein, das zuerst vom Corpus luteum, später von der Plazenta synthetisiert wird (97,98). Bei Schwangerschaften mit Trisomie 21 sind erhöhte Inhibin A-Konzentrationen nachzuweisen. Laut einer Studie von Renier et al. (99) ist dieser Serumparameter jedoch nicht für das Screening von anderen Chromosomenanomalien geeignet. So konnte Inhibin A nicht zur Detektion von Trisomie 18 beitragen.

Desweiteren können erhöhte Inhibin A Spiegel auf eine Präeklampsie hinweisen. Dieser Befund ist schon Monate vor Auftreten der ersten Symptome erhebbbar (100).

Der Quadruple-Test weist eine höhere Sensitivität als der Triple-Test auf. Die Detektionsrate für Trisomie 21 konnte bei gleichbleibender Falsch-Positiv-Rate (5%) auf 80% gesteigert werden (3).

#### ***2.1.5. Integriertes Screening***

Beim integrierten Screening werden die Marker des ersten Trimenons (NT- Messung und PAPP-A) mit jenen des zweiten Trimenons (AFP, uE3, HCG und Inhibin A= Quadruple-Test) kombiniert und in einer einzigen Risikoevaluation zusammengefasst (101).

Die erste Blutabnahme soll zwischen der 10+0. und 11+6. SSW erfolgen, um den höheren Informationsgehalt von PAPP-A zu diesem Schwangerschaftszeitpunkt optimal auszunutzen. Die NT-Messung wird entweder gleichzeitig oder spätestens bis zur 13+6.

SSW durchgeführt. Die zweite Blutabnahme mit Bestimmung von AFP, uE3, HCG und Inhibin A ist ab der 14+0. SSW möglich (102).

Die Trisomie 21- Detektionsrate dieses Testverfahrens beträgt 94%, bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5% (101). Somit hat das integrierte Screening unter den bereits vorgestellten Screeningmethoden die größte Sensitivität. Wird die NT-Messung nicht durchgeführt und die Wahrscheinlichkeit lediglich mithilfe der Serumparameter bestimmt (integriertes Serumscreening), werden 85% der Trisomie 21 Feten, bei einer Falsch-Positiv-Rate von 5%, entdeckt (101).

Ein großer Nachteil des integrierten Screenings ist die späte Befundermittlung. So bekommt die werdende Mutter erst nach Abschluss aller Untersuchungen, also im 2. Trimenon, das Gesamtergebnis mitgeteilt, der Befund der ersten Testung wird ihr vorenthalten. Ist bereits ein Marker des ersten Trimenon auffällig, vergeht in Folge ein zusätzliches Monat bis eine invasive Diagnostik zur Abklärung durchgeführt wird (10,102). Darüber hinaus müssen beim integrierten Screening die Untersuchungen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt werden (102). Laut einer Studie von Wald et al. (103) ist diese wiederholte Blutabnahme bezüglich der Compliance jedoch nicht problematisch. So vollendeten 94% der an der Untersuchung teilnehmenden Frauen die pränatale Testung.

### ***2.1.6. Sequenzielles Screening***

Das sequenzielle Screening umfasst dieselben Parameter wie das integrierte Screening, allerdings wird der werdenden Mutter bereits nach der ersten Untersuchung eine Risikoabschätzung bezüglich einer Chromosomenanomalie mitgeteilt. Das weitere Vorgehen wird durch die dabei errechnete Wahrscheinlichkeit bestimmt (102).

Ergibt der erste Test ein Risiko  $> 1:100$  wird eine invasive Diagnostik angeraten, bei einem Risiko  $< 1: 1000$  wird die Durchführung weiterer Untersuchungen hingegen nicht empfohlen. Liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen  $1:100$  und  $1:1000$  sollen die Serumparameter des 2. Trimenon (AFP,  $\beta$ HCG, uE3 und Inhibin A) zur Risikopräzisierung bestimmt werden (44).

Die Detektionsrate des sequenziellen Screenings stimmt mit jener des integrierten Screenings überein, allerdings ist die Falsch-Positiv-Rate bei dieser Methode höher. Das liegt daran, dass viele Schwangerschaften nach der ersten Untersuchung ein erhöhtes Risiko aufweisen, sich in der Folgeuntersuchung jedoch ein unauffälliger Befund ergibt (102). Manchmal wird die Abklärung nach Risikoeinteilung durch das Ersttrimesterscreening auch als „Kontingentes Screening“ bezeichnet (10).

### ***2.1.7. NIPT (Nicht invasive pränatale Testung)***

Da die NIPT die neueste, aber auch die am meisten kritisierte nicht invasive Methode für die Feststellung von Chromosomenanomalien darstellt, wird sie in dieser Arbeit besonders ausführlich behandelt.

Schon vor längerer Zeit wurde festgestellt, dass im Blut der Mutter fetale Zellen vorhanden sind. Allerdings sind diese nur in geringen Mengen nachweisbar (etwa eine Zelle/Milliliter maternales Blut) und können auch nach der Schwangerschaft im mütterlichen Blutkreislauf persistieren. Somit sind fetale Zellen derzeit nicht für eine nichtinvasive pränatale Testung geeignet (104).

1997 wurde das erste Mal die Anwesenheit von zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im maternalen Blutkreislauf entdeckt (105). CffDNA ist, im Gegensatz zu fetalen Zellen, in größeren Konzentrationen und ausschließlich während der aktuellen Gravidität detektierbar, wodurch ein Einsatz als Screeningmethode möglich ist (104).

Die Analyse der cffDNA aus dem mütterlichen Blut wird NIPT (noninvasive prenatal testing) genannt (106).

Zellfreie DNA wird sowohl vom Fetus als auch von der Mutter produziert. Es wird angenommen, dass die cffDNA im mütterlichen Blut zum Großteil durch Apoptose von Plazentazellen, aber auch von fetalen Erythroblasten freigesetzt wird. CffDNA ist ab der 4. SSW nachweisbar, steigt mit zunehmendem Gestationsalter an und macht in der Regel etwa 10-15% der gesamten zellfreien DNA im maternalen Blut aus (104).

Lo et al. (107) stellten in einer Studie den schnellen Umsatz von cffDNA fest. So betrug die Halbwertszeit von cffDNA lediglich 16 Minuten und ein Tag nach der Geburt war keine fetale DNA im maternalen Blut mehr nachweisbar. Infolgedessen kann eine

pränatale cfDNA- Untersuchung (NIPT) bei multigraviden Frauen nicht durch eine vorhergegangene Schwangerschaft verfälscht werden (106).

- Methoden der NIPT

Es werden mehrere verschiedene NIPT-Verfahren (u.a. Praenatest, Harmony-Test, Panorama-Test) angeboten, denen unterschiedliche Methoden zugrunde liegen. In dieser Arbeit soll lediglich auf Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) und Massive parallele Sequenzierung (MPS) eingegangen werden, die für die Entdeckung von Aneuploidien von Bedeutung sind (104).

MPS ist eine quantitative Technik, die auf dem Zählen von zellfreien DNA-Fragmenten beruht und in ungerichtete (s-MPS) und zielgerichtete (t-MPS) Verfahren unterteilt wird (104, 106,108). Bei s-MPS wird die gesamte zellfreie DNA aus dem mütterlichen Blut vervielfältigt und in Folge die Menge an DNA-Fragmenten einzelner Chromosomen bestimmt (104). Dabei wird nicht zwischen maternalen und fetalen Genotypen in der cfDNA unterschieden (108). Da der Fetus im Fall von Trisomien ein zusätzliches Chromosom aufweist, sind im Vergleich zu euploiden Feten, relativ gesehen mehr Fragmente des betroffenen Chromosoms im maternalen Blut nachweisbar (104).

Bei t-MPS werden lediglich die DNA-Abschnitte der für die Analyse relevanten Chromosomen amplifiziert, was zu einem geringeren Sequenzierungsaufwand führt (104).

Bei SNP werden hingegen Einzelnukleotidpolymorphismen der untersuchungsrelevanten Chromosomen analysiert, um eine Unterscheidung zwischen maternalen und fetalen Genotypen zu ermöglichen (108).

- Anwendungsmöglichkeiten der NIPT

Mithilfe der NIPT ist es zum jetzigen Zeitpunkt möglich, durch eine Blutabnahme der Mutter die häufigsten autosomalen Trisomien 21, 18 und 13 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit festzustellen (106). Des Weiteren kann das Geschlecht des Fetus bestimmt werden, was im Hinblick auf geschlechtsgebundene genetische Erkrankungen von Bedeutung ist (108, 109). Mit manchen Testverfahren wird darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für Monosomie X (Turner- Syndrom) und Triploidien erkannt (108).

Das Screening auf Störungen der Geschlechtschromosomen ist jedoch umstritten, da der klinische Phänotyp in diesen Fällen sehr variieren kann und viele Erkrankte nur unter leichten Einschränkungen der physischen oder psychischen Entwicklung leiden (104).

Eine Metaanalyse von Gill et al. (110), die alle publizierten Studien zwischen 2011 bis Dezember 2013 unabhängig von der Methode miteinbezog, ergab für Trisomie 21 eine Detektionsrate von 99,0%, bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0,8%. Für Trisomie 18, Trisomie 13 und Monosomie X betragen die Detektionsraten 96,8%, 92,1% und 88,6%. ( Falsch-Positiv-Raten: 0,15%, 0,20% und 0,12%).

NIPT ist also ein Testverfahren, das eine höhere Sensitivität und eine höhere Spezifität für autosomale Aneuploidien als der Combined-Test und das Serummarkerscreening aufweist. Dennoch handelt es sich derzeit lediglich um eine Screeningmethode, die eine diagnostische Abklärung nicht ersetzen kann. Infolgedessen soll bei auffälliger NIPT eine invasive Diagnostik durchgeführt werden (111).

Ein weiterer möglicher Nutzen der NIPT ist die Rhesusfaktorbestimmung des Fetus. Dies ist bei Frauen mit negativem Rhesusfaktor von Bedeutung, da in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko für eine hämolytische Krankheit beim Feten und Neugeborenen (HDFN) besteht. Wird pränatal festgestellt, dass der Ungeborene Rhesusfaktor negativ ist, könnte in Folge auf die Gabe von Anti-D-Immunglobulin verzichtet werden (112).

Mithilfe von NIPT könnten auch bestimmte monogene Erkrankungen des Fetus vorzeitig entdeckt oder ausgeschlossen werden. Das betrifft sowohl autosomal-dominante Leiden bei bekannter väterlicher Mutation als auch autosomal-rezessive Krankheiten, bei denen beide Eltern Carrier sind. Die Detektion eines autosomal-dominant erkrankten Fetus mit einer mütterlich vererbten Mutation ist hingegen technisch sehr schwierig (109).

Studien zeigten bereits bezüglich der Entdeckung monogener Erkrankungen Erfolg.

So analysierten New et al. (113) cffDNA um festzustellen, ob Feten aus Risikofamilien an der autosomal-rezessiv vererbten kongenitalen adrenalen Hyperplasie leiden und erfassten in allen getesteten 14 Fällen den fetalen Status korrekt. Studien bezüglich  $\beta$ -Thalassämie (114,115) zeigten, dass NIPT geeignet ist, um väterlich vererbte Mutationen nachzuweisen.

- Indikationen

The American College of Obstetricians and Gynecologists empfiehlt die Anwendung der NIPT lediglich bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidien. Das inkludiert:

- Frauen ab 35 Jahren
- vorausgegangene Schwangerschaft mit an Trisomie erkranktem Kind
- Elterliche balancierte Robertson-Translokation
- Ultraschallbefunde, die auf eine mögliche Aneuploidie hindeuten
- Vorausgegangenes positives pränatales Screening (Ersttrimesterscreening, Sequentielles Screening, Integriertes Screening oder Quadruple Screening) (116)

Auch die National Society of Genetic Counselors rät, NIPT aufgrund der fehlenden Validierung derzeit nicht als routinemäßiges Screeningtool in low-risk Schwangerschaften zu verwenden (117). Manegold-Brauer et al. (118) zeigen jedoch in ihrer Studie, dass der Wunsch nach NIPT auch bei Frauen außerhalb der definierten Zielgruppe besteht. So nutzten mehr Frauen mit einem „intermediären“ Risiko diese zusätzliche Testungsmethode als jene, die als „high risk“- Schwangere eingestuft wurden. Das mag daran liegen, dass sich viele Frauen mit hohem Risiko für Aneuploidien gleich für eine invasive Testung entscheiden, die im Gegensatz zur NIPT auch andere Aneuploidien und genetische Syndrome entdeckt und eine Diagnose darstellt.

Desweiteren wiesen 60% der Frauen, die NIPT durchführen ließen, laut Ersttrimesterscreening sogar ein „niedriges“ Risiko auf, ein Kind mit bestimmten Chromosomenanomalien zu bekommen. In diesen Fällen scheint NIPT als risikofreier Bestätigungstest mit höherer Sensitivität zu dienen (118).

Wie bei allen pränatalen Screening- und Diagnostikverfahren müssen die Patientinnen vor und nach Durchführung der NIPT eine genaue genetische Beratung bezüglich des Tests und seiner Limitationen, möglicher Ergebnisse und dem verfügbaren Follow-Up erhalten. Die Verwendung dieser pränatalen Screeningmethode sollte eine selbstbestimmte, informierte Entscheidung der werdenden Mütter/Eltern sein und nicht routinemäßig geschehen (116,117).

- Vorteile der NIPT

Ein großer Vorteil der NIPT ist die frühe Durchführbarkeit des Tests. So kann NIPT bereits ab der 10+0. SSW eingesetzt werden, das Ergebnis liegt nach etwa 2 Wochen vor (104). Bei früherer Anwendung besteht die Gefahr, dass die cfDNA im mütterlichen Blut in zu geringer Menge vorhanden ist, um eine aussagekräftige Beurteilung zu erlauben. Für ein verlässliches Ergebnis muss der fetale Anteil an der Gesamt-DNA  $> 4\%$  betragen. Vorsicht ist bei adipösen Patientinnen geboten: Hier liegt die fetale Fraktion auch bei einem Gestationsalter  $> 10+0$ . SSW häufiger unter  $4\%$  (104).

Darüber hinaus ist die NIPT nicht, wie beispielsweise der Combined-Test an ein bestimmtes Zeitfenster gebunden, sondern kann ab der 10+0. SSW theoretisch zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt durchgeführt werden. In der Praxis ist eine Anwendung bei sehr weit fortgeschrittenem Gestationsalter aufgrund der möglicherweise gezogenen Konsequenzen jedoch ethisch bedenklich (104).

Ein weiterer Vorteil ist die bereits beschriebene hohe Sensitivität und niedrige Falsch-positiv-Rate der NIPT im Vergleich zu anderen Screeningmethoden (111). Gewisse Aneuploidien können also mit sehr großer Wahrscheinlichkeit festgestellt werden, ohne jedoch den Fetus zu gefährden. Darüber hinaus wird durch die niedrige Falsch-Positiv-Rate die Zahl der invasiven Methoden mit ihren Risiken verringert (108).

- Limitationen der NIPT

Wie bereits betont wurde, handelt es sich bei der NIPT lediglich um ein Screeningtool und nicht um einen diagnostischen Test (111), was bedeutet, dass die untersuchten Chromosomenanomalien nicht mit Sicherheit ausgeschlossen oder bestätigt werden können. In Folge kann die NIPT die invasiven Methoden derzeit nicht ersetzen und es ist erforderlich, ein auffälliges Testergebnis mit einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese abzuklären (104, 111). Das dies in der Realität nicht immer der Fall ist, zeigt eine Studie von Willems et al. (119). Nachdem mithilfe von cfDNA-Tests eine Trisomie der Feten festgestellt wurde, entschieden sich drei Frauen für einen Schwangerschaftsabbruch, ohne sich diesen Befund durch eine invasive Diagnostik bestätigen zu lassen.

Im Rahmen der NIPT ist es möglich, dass Falsch-Positive und Falsch-Negative Befunde erhoben werden. Ursache für Falsch-Positive Befunde können auf die Plazenta beschränkte Mosaik, unbekannte mütterliche Erkrankungen, wie Krebs oder Mosaizismus oder das „Vanishing-twin-Syndrom“ sein (111). Bei bekanntem Abort eines Zwillings sollte daher die Durchführung von NIPT hinterfragt werden (104). Falsch-Negative Ergebnisse können bei unzureichender Menge der cfDNA in der Probe auftauchen, wenn die mütterliche DNA den fetalen Phänotyp maskiert (111). Smith et al. (111) berichten von einem Fall, in dem trotz unauffälliger NIPT ein Kind mit Down- Syndrom geboren wurde. Nach dem sonographischen Befund eines CAVCD (kompletter atrioventrikularer Kanaldefekt) in der 20. SSW wurde eine invasive Diagnostik zugunsten von NIPT abgelehnt. Für die Eltern war das (fälschlicherweise) negative Testergebnis eine Versicherung, dass der Fetus keinesfalls an den getesteten Trisomien 21, 18 und 13 leidet. Dieses Beispiel zeigt deutlich, wie immens wichtig die Aufklärung bezüglich der Aussagekraft und Limitationen der NIPT ist.

Die Möglichkeiten der NIPT sind begrenzt. Es werden derzeit nur bestimmte definierte Chromosomenaberrationen untersucht und auch deren Detektion kann, im Fall von partiellen Trisomien oder Mosaik-Trisomien, erschwert sein. Besonders bei Trisomie 13 ist die Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens vergleichsweise schlecht. Im Fall von Monosomie X gibt es nur wenig Evidenz betreffend der Effizienz des Einsatzes von NIPT. Eine umfassende pränatale Abklärung verschiedenster genetischer Erkrankungen ist (noch) nicht realisierbar (104).

Des Weiteren wurden Studien bezüglich NIPT hauptsächlich an Frauen mit hohem Risiko für Aneuploidien durchgeführt, für die Anwendung dieses Tests bei Low-Risk Schwangerschaften gibt es kaum Daten (116,120). Nicolaides et al. (120) zeigten jedoch, dass die Leistung der NIPT für Trisomie 21 und Trisomie 18 im Normalkollektiv mit einer Detektionsrate von  $> 99\%$  und einer Falsch-Positiv-Rate  $< 1\%$  gleich effektiv wie in der high-risk-Gruppe ist.

Auch für die Durchführung der NIPT bei Mehrlingsschwangerschaften gibt es wenige klinische Studien, die Anwendung sollte kritisch betrachtet werden. Ist nur ein Zwilling von einer Trisomie betroffen, kann die vermehrte cfDNA des betroffenen Chromosoms des erkrankten Fetus durch den normalen Anteil des gesunden Zwillings maskiert werden.

Es ist also wahrscheinlich, dass die NIPT bei Mehrlingsschwangerschaften nicht dieselbe Leistung erreicht wie bei Einlingen (104).

Bedeutend zu wissen ist, dass die Durchführung eines cfDNA-Tests nicht immer erfolgreich ist. Häufigste Ursache dafür ist eine zu geringe fetale Fraktion in der Blutprobe, in diesen Fällen muss die Venenpunktion wiederholt werden. In einer Studie von Nicolaides et al. (120) konnte bei 2,2% der getesteten Feten kein Ergebnis präsentiert werden, da die cfDNA < 4% betrug. Darüber hinaus kann auch das Verschweigen einer Eizellspende eine effiziente Analyse verhindern (104).

Nicht zu unterschätzen sind auch die Kosten der NIPT. Diese sind signifikant höher, als jene der älteren Screeningmethoden (121). Das zeigte auch eine Studie von Morris et al. (122), die die gängigen Down- Syndrom- Screenings durch cfDNA ersetzte. Dafür konnten mithilfe der NIPT mehr Trisomie 21-Feten als mithilfe herkömmlicher Verfahren entdeckt werden.

- **Zukunftsaussichten**

Mit den weithin erwarteten schnellen Fortschritten der Sequenzierung könnte es bald möglich sein, auch andere autosomale Trisomien schon bei sehr niedrigen cfDNA-Levels, also zu einem sehr frühen Schwangerschaftszeitpunkt, zu entdecken (106). Schon jetzt ist es gelungen, das gesamte fetale Genom mittels NIPT zu sequenzieren (123). Möglicherweise können in Zukunft verschiedenste genetische Erkrankungen des Fetus mithilfe einer einzigen Blutabnahme der Mutter bereits pränatal festgestellt werden.

Um einen guten Überblick zu gewährleisten, sind in der folgenden Tabelle die bereits ausführlich erläuterten nicht invasiven Screeningmethoden und ihre Detektionsraten für Trisomie 21 ersichtlich.

<b>Nicht invasive Methoden</b>	<b>Untersuchungszeitpunkt</b>	<b>Detektionsrate für Trisomie 21</b>	<b>Falsch-positiv-Rate</b>
NT-Messung und mütterliches Alter	Zw. 11+0. und 13+6. SSW	75-80%	5%
Combined-Test	Zw. 11+0. und 13+6. SSW	90%	5%
Triple-Test	Zw. 15. und 17. SSW	70%	5%
Quadruple-Test	Zw. 15. und 17. SSW	80%	5%
Integriertes Screening	Zw. 10+0. und 11+6. SSW bzw. zw. 15. und 17. SSW	94%	5%
Sequenzielles Screening	Zw. 10+0. und 11+6. SSW bzw. zw. 15. und 17. SSW	94%	> 5%
NIPT	Ab 10+0. SSW	99%	0,8%

**Tabelle 6: Nicht invasive pränataldiagnostische Methoden im Überblick**

## **2.2. Invasive Untersuchungsmethoden**

Bei den invasiven Methoden wird über ein medizinisches Instrument, wie beispielsweise über eine Hohlnadel, kindliches oder mütterliches Material wie Fruchtwasser, Blut oder Zellen gewonnen (11). Diese Diagnostik geht mit eingriffsbedingten Risiken wie einem Abort einher, allerdings kann ausschließlich mithilfe invasiver Verfahren festgestellt werden, ob die genetische Information des Feten intakt ist (15).

### ***2.2.1. Amniozentese***

Unter Amniozentese versteht man die Entnahme von Fruchtwasser aus der Fruchtblase zur Analyse der darin enthaltenen fetalen Zellen (11). Diese entstammen dem Amnion, dem fetalen Urogenitalsystem und der fetalen Haut (2).

Die erste Amniozentese wurde 1952 zur Diagnose der hämolytischen Krankheit durchgeführt, seit Mitte der 1970er Jahre gilt dieses Verfahren als Standardmethode der fetalen Karyotypisierung (9).

Die Fruchtwasseruntersuchung findet in der Regel zwischen der 15. und 16. SSW bei einem Fruchtwasservolumen von 180 ml statt (93). Eine Anwendung nach der 16. SSW wird als Spätamniozentese bezeichnet und üblicherweise nur bei klinischen Fragestellungen wie beispielsweise Verdacht auf Infektionen durchgeführt. Bei Einsatz der Methode zwischen der 11. und 14. SSW spricht man von Frühamniozentese (11). Mithilfe von Frühamniozentesen kann die Diagnose also bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt werden, diese Verfahren sind jedoch mit einem signifikant höheren Komplikationsrisiko bis hin zur Fehlgeburt assoziiert (15).

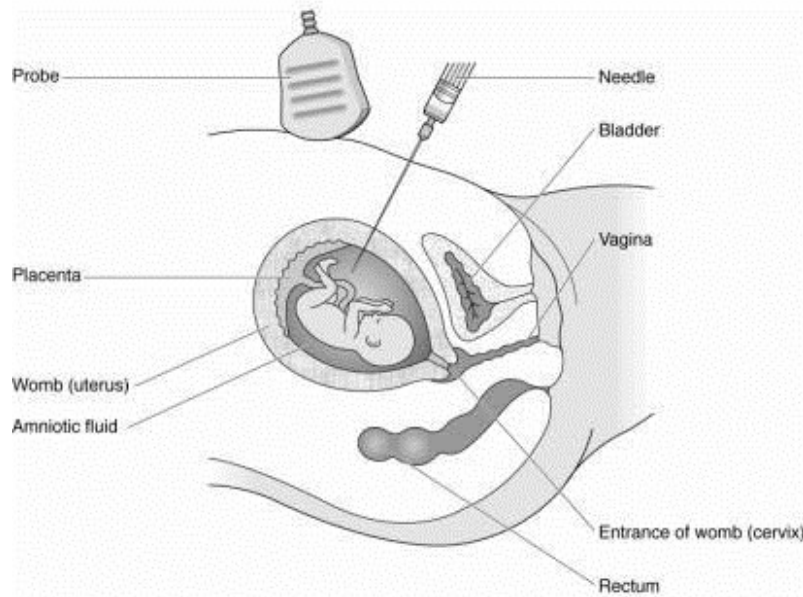
Die Gründe für die Durchführung einer Amniozentese sind vielfältig, grundsätzlich wird zwischen genetischer und nicht genetischer Indikation unterschieden (15). Darüber hinaus ist auch eine Durchführung der Amniozentese aus psychologischer Indikation möglich, wenn die werdenden Eltern große Angst vor dem Auftreten fetaler Chromosomenanomalien haben (124).

Eine genetische Indikation besteht bei erhöhtem Risiko für Aneuploidien aufgrund höheren mütterlichen Alters, Kontakt mit Teratogenen oder Auffälligkeiten im Ersttrimesterscreening, Ultraschall oder Quadruple-Test, sowie bei familiär gehäuften

Erbkrankheiten (15). In diesen Fällen dient die Amniozentese der Chromosomenanalyse. Hierbei wird sowohl auf numerische als auch auf strukturelle Chromosomenstörungen geachtet. Feine Strukturveränderungen im submikroskopischen Bereich werden bei der konventionellen Chromosomenuntersuchung nicht erkannt und nur bei speziellen Fragestellungen, wie bekannter familiärer Belastung analysiert. Bei erhöhtem Risiko ist es darüber hinaus möglich, mithilfe molekulargenetischer und biochemischer Untersuchungen angeborene Stoffwechselstörungen nachzuweisen (11). Auch monogene Erbkrankheiten können erkannt werden (15). 75% aller Amniozentesen finden aufgrund des gesteigerten Risikos für Chromosomenstörungen bei einem erhöhten mütterlichen Alter statt, lediglich 3% werden wegen eines nachgewiesenen familiären Risikos durchgeführt (15).

Nicht genetische Indikationen sind selten und werden meist erst im späten 2. und im 3. Trimenon durchgeführt. Dazu gehören die Messung von AFP, das bei erhöhter Konzentration auf Neuralrohr- bzw. Bauchwanddefekte hinweisen kann, sowie die Bestimmung von Fruchtwasserinsulin, Lungenreife und Virusnachweis (15).

Die Durchführung der Amniozentese erfolgt im Allgemeinen ambulant und ohne örtliche Betäubung mittels transabdominalem Zugangsweg (15). Im Rahmen einer sonographischen Untersuchung wird der günstigste Punktionsort unter Berücksichtigung der Lage des Kindes und der Plazenta bestimmt (11). Nach Desinfektion der Haut werden Bauchdecke und Uteruswand mit einer Nadel von 0,7-0,9 mm Außendurchmesser unter Ultraschallsicht rasch und gezielt durchstoßen. Bei Lokalisation der Nadelspitze in der Fruchthöhle werden 10-20 ml Fruchtwasser mit einer Spritze entnommen, wobei die ersten 1-2 ml verworfen werden sollten (15).



**Abbildung 22: Schematische Darstellung einer Amniozentese (136)**

Ist das aspirierte Fruchtwasser blutig, ist die Gabe einer kleinen Menge Heparin empfehlenswert, um das Verklumpen der Amniozyten zu verhindern. Ist es nicht möglich Fruchtwasser zu gewinnen, spricht man von einer Punctio sicca. In diesem Fall sollte die Nadel repositioniert werden (15).

Das entnommene Fruchtwasser wird innerhalb weniger Stunden wieder nachgebildet (11). Im Anschluss werden die aus dem Fruchtwasser gewonnenen lebenden kindlichen Zellen, Amniozyten genannt, isoliert und für die Erhöhung der Zellzahl in einer Kultur angezüchtet (9,11). Das Resultat der Karyotypisierung steht nach 10 bis 14 Tagen fest (9). Besteht durch einen auffälligen Ultraschallbefund ein großer Verdacht auf bestimmte Erkrankungen oder ist die Schwangerschaft bereits weit fortgeschritten, können besondere Verfahren (FISH/PCR-Tests) angewendet werden. Diese können die häufigsten Chromosomenanomalien erkennen und führen zu einem schnelleren Ergebnis (Dauer: 2 bis 3 Tage). Allerdings sind sie bezüglich der diagnostischen Sicherheit der Zellkultur unterlegen (11).

Nach erfolgter Amniozentese sollte eine Stunde später eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, um die Intaktheit der Schwangerschaft zu überprüfen. Des Weiteren ist eine körperliche Schonung der Schwangeren über die nächsten 24 Stunden anzuraten.

Bei rhesusnegativen Müttern muss darüber hinaus an eine Passivimmunisierung nach dem Eingriff gedacht werden (15).

Die Amniozentese bietet als invasive Methode den werdenden Müttern nicht nur eine Risikoabschätzung, sondern eine Diagnose von Chromosomenstörungen. Dennoch ist es möglich, dass der bestimmte Karyotyp und der tatsächliche Karyotyp des Fetus nicht übereinstimmen, insbesondere bei Mosaiken. Eine falsch-negative Diagnose ist jedoch sehr unwahrscheinlich (15).

Wie jede invasive Methode geht auch die Amniozentese mit Risiken einher. So führt die Fruchtwasseruntersuchung bei 0,5% der Frauen zu einem Abort (11). In einer Studie von Tabor et al. (125), die 32.852 Frauen in einem Zeitraum von 11 Jahren nach Amniozentese beobachteten, lag die Fehlgeburtsrate sogar bei 1,4%. Dabei gab es keine Korrelation zwischen mütterlichem Alter und Abort. Jedoch traten in Abteilungen in denen häufiger Amniozentesen durchgeführt wurden, signifikant weniger Fehlgeburten auf. Daraus ist zu schließen, dass das Abortrisiko von der Erfahrung des Untersuchers abhängt.

Weitere Risiken der Amniozentese sind Fruchtwasserabgang und leichte Blutungen, diese sind aber häufig vorübergehend (93). Darüber hinaus ist das Auftreten vorzeitiger Wehen möglich (15). Verletzungen des Kindes mit der Nadel sowie schwere Infektionen treten selten auf (11,93).

Auch wenn mithilfe der Amniozentese einige Krankheiten erkannt werden können, ist es nicht möglich alle Fehlbildungen und Erkrankungen des ungeborenen Kindes auszuschließen, da die Mehrzahl dieser, nicht auf Veränderungen des Chromosomensatzes beruht (11).

### **2.2.2. Chorionzottenbiopsie**

Als Chorionzottenbiopsie wird die Entnahme von Zellen aus der Plazenta zur Feststellung genetischer Störungen des ungeborenen Kindes bezeichnet (11). Das erste Mal wurde diese pränataldiagnostische Methode in den 1970er und 1980er Jahren angewendet (9).

Die Durchführung der Chorionzottenbiopsie ist ab der 10-12. SSW möglich und die Indikationen sind im Allgemeinen dieselben wie bei der Amniozentese (11,15). So kann die Chorionzottenbiopsie sowohl bei erhöhtem Risiko für Chromosomenanomalien und bekannten genetischen oder biochemischen Erkrankungen, als auch zur

Infektionsdiagnostik eingesetzt werden (124). Eine Bestimmung von AFP ist hingegen nicht möglich (9).

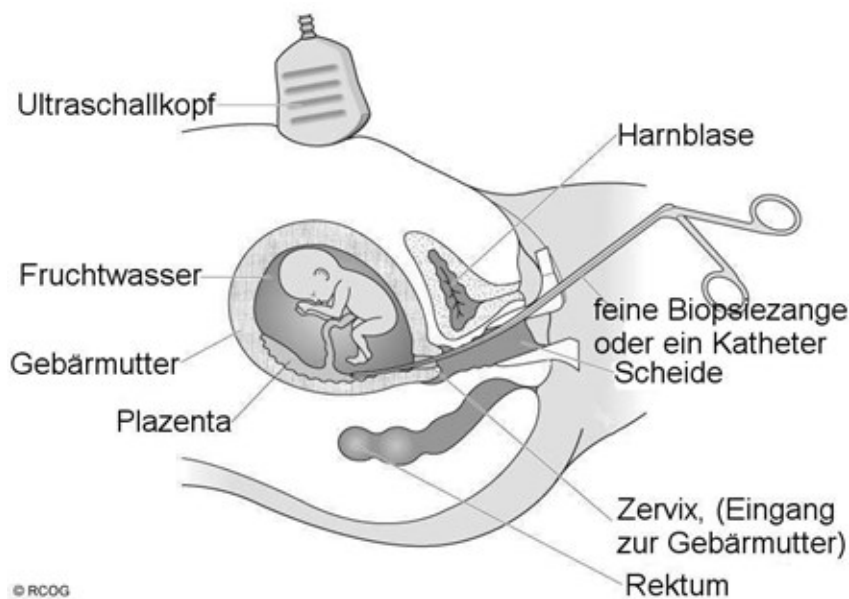
Vor Beginn des Verfahrens muss die Patientin eingehend beraten und aufgeklärt und eine sonographische Untersuchung zur Beurteilung der Vitalität, Anzahl der Embryonen, Chorionizität, Lage des Uterus und der Plazenta und zur Detektion struktureller fetaler Auffälligkeiten erfolgen (15). Die Durchführung der Chorionzottenbiopsie kann sowohl transzervical als auch transabdominal erfolgen, wobei die letzte Methodik aufgrund des geringeren Eingriffsrisikos bevorzugt wird (11,15). Eine prospektive Studie von Jackson et al. (126), die 3.999 Patientinnen untersuchte, ergab jedoch, dass transzervicale und transabdominale Chorionzottenbiopsie in etwa gleich sichere Verfahren zu sein scheinen. So betrug die fetale Verlustrate bei Frauen, die diese invasive Methode aufgrund höheren Alters durchführen ließen, bei transzervicalem Vorgehen 2,5% und bei transabdominaler Anwendung 2,3%.

Bei der transabdominalen Chorionzottenbiopsie wird mithilfe des Ultraschalls eine geeignete Punktionstelle gewählt und der gesamte Unterbauch desinfiziert. Mit einer sehr dünnen Nadel von etwa 0,9 mm Außendurchmesser wird unter Ultraschallkontrolle die Bauchdecke durchstoßen und die Chorionzotten durch eine Spritze mit Nährmedium aspiriert (11). Dabei wird die Nadel in der Plazenta unter Unterdruck fächerförmig vor- und zurückgezogen (siehe Abbildung 23) (15).



**Abbildung 23: Schematische Darstellung einer transabdominalen Chorionzottenbiopsie (137)**

Bei transzervicalem Vorgehen wird nach Desinfektion des äußeren und inneren Genitales ein steriles Spekulum eingeführt und die vordere Muttermundlippe mit einer Kornzange angehakt und in Richtung des Untersuchers gezogen. Dann wird unter Ultraschallsicht transzervical ein flexibler Polyethylenkatheter in die Plazenta eingebracht und die Chorionzotten wie bei transabdominalen Vorgehen aspiriert (Siehe Abbildung 24) (15). Bestehende Vaginalinfektionen müssen vor transzervicaler Chorionzottenbiopsie behandelt werden, um eine Verschleppung zu vermeiden (15).



**Abbildung 24: Schematische Darstellung einer transzervicalen Chorionzottenbiopsie (137)**

Direkt nach der Biopsie wird die gewonnene Probe mikroskopisch untersucht, um zu sehen, ob genügend Material vorhanden ist (15). Idealerweise werden mithilfe der Punktion 10-20 mg Zotten gewonnen, ist das nicht der Fall, muss die Punktion wiederholt werden (9,15). In Folge werden die mütterlichen Zellen (Decidua) von den Zotten getrennt, um lediglich den fetalen Karyotyp zu repräsentieren und die kindlichen Zellen in einer Kultur angezüchtet (9,11).

Bei Langzeitkultur kann der Chromosomensatz nach etwa zwei Wochen ermittelt werden, mithilfe von Kurzzeitkultur oder Direktpräparation ist ein Ergebnis innerhalb von ein bis zwei Tagen möglich (9,11). Auch mithilfe des schnelleren Verfahrens kann eine Chromosomenanomalie mit sehr hoher Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen

werden (11). Nach durchgeführter Chorionzottenbiopsie müssen dieselben Regeln wie bei der Amniozentese beachtet werden. So muss eine Stunde nach dem Eingriff eine sonographische Kontrolluntersuchung erfolgen, rhesusnegative Frauen sollten Anti-D-Immunglobulin bekommen, und allen Patientinnen ist eine körperliche Schonung über 24 Stunden anzuraten (15).

Das Risiko eines Aborts durch Chorionzottenbiopsie beträgt etwa 1%, andere Komplikationen wie Nadelverletzungen, Infektionen und Blutungen sind selten (9). Desweiteren wird diskutiert, dass die Durchführung einer Chorionzottenbiopsie zu einem sehr frühen Schwangerschaftszeitpunkt mit Extremitätendefekten assoziiert ist, wobei als mögliche Ursache eine plazentare Traumatisierung mit Gefäßinfarkten in einer kritischen Entwicklungsphase erwägt wird (9,11). Eine Studie von Froster et Jackson (127) die im Zeitraum von 1992 bis 1994 durchgeführt wurde, zeigte jedoch keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Extremitätenfehlbildungen zwischen Studien- und Normalkollektiv.

Da Amniozentese und Chorionzottenbiopsie annähernd dieselben Informationen über das Ungeborene geben können, sollen die beiden Methoden im Folgenden gegenübergestellt werden.

Der große Vorteil der Chorionzottenbiopsie ist die frühere Durchführbarkeit und in Folge das raschere Ergebnis der Chromosomenanalyse. Dadurch kann für werdende Eltern, bei deren Kind im Rahmen des Screenings ein auffälliger Befund festgestellt wird, die enorme psychische Belastung der Wartezeit bis zur Diagnose verkürzt werden (15). Des Weiteren ist, wenn erwünscht, ein Schwangerschaftsabbruch zu einem früheren Zeitpunkt möglich. Dies ist zum einen für manche Frauen emotional weniger belastend, zum anderen aus medizinischer Sicht risikoärmer als eine Abtreibung bei fortgeschrittener Schwangerschaft (9,15). Bis zur 12. SSW kann ein Abbruch durch Saugkürretage erfolgen, nach Amniozentese ist er ausschließlich durch Weheninduktion durchführbar (128).

Dafür geht die Amniozentese im Vergleich zur Chorionzottenbiopsie mit einem etwas niedrigeren Abortrisiko einher und führt zu geringgradig genaueren Ergebnissen. So sind bei etwa 1-2% der Chorionzottenbiopsieproben auf die Plazenta beschränkte Mosaiken zu finden. Das bedeutet, dass lediglich die Plazenta, nicht aber der Fetus, sowohl abnormale,

als auch normale Zellen enthält (9). In der Amniozentese werden Mosaikzellen in einem geringeren Prozentsatz gefunden (2). Des Weiteren besteht bei Chorionzottenbiopsie die Möglichkeit einer Kontamination mit mütterlichen Zellen und damit verbunden das Auftreten falscher Befunde (9). Darüber hinaus kann, aufgrund fehlender AFP-Bestimmung im Gegensatz zur Amniozentese, das Risiko eines Neuralrohr- oder Bauchwanddefektes nicht abgeschätzt werden, was ein AFP- Serumscreening erforderlich macht (9).

Welche der beiden invasiven Methoden schlussendlich für eine diagnostische Abklärung gewählt wird, muss individuell besprochen und entschieden werden (11).

### **2.2.3. Chordozentese**

Unter Chordozentese, auch Nabelschnurpunktion genannt, versteht man die Fetalblutentnahme aus der Nabelschnur zur pränatalen Diagnostik (11). Die Untersuchung wird üblicherweise nach der 18. SSW durchgeführt, eine Anwendung vor der 17+0. SSW ist aufgrund der geringen Größe des Gefäßlumens nicht empfehlenswert (9,15).

Die Chordozentese nimmt unter den invasiven Verfahren eine Sonderstellung ein, da sie sowohl für diagnostische Zwecke, als auch für therapeutische Zwecke geeignet ist. Aus diagnostischer Sicht ist sie der Eingriff mit der größten Invasivität, bezüglich der therapeutischen Absicht von außen Substanzen in das fetale Milieu einzubringen, handelt es sich hingegen um das risikoärmste Verfahren. Derzeit gilt die Chordozentese als der am häufigsten durchgeführte therapeutische invasive Eingriff am Fetus, allerdings verliert sie im diagnostischen Bereich zunehmend an Bedeutung, da mithilfe der Amniozentese immer mehr Fragestellungen weniger invasiv, hinreichend genau und zu einem früheren Zeitpunkt geklärt werden können (15).

Die Indikationen zur Durchführung einer diagnostischen Nabelschnurpunktion sind vielfältig, eine der wichtigsten ist die Karyotypisierung. Da sich die aus der Fetalblutentnahme gewonnenen Lymphozyten schnell teilen, ist das Ergebnis der Chromosomenanalyse in der Regel bereits nach 48 bis 72 Stunden erhältlich (15). Aufgrund dieses raschen Befundes wird die Chordozentese vor allem bei fortgeschrittenem Gestationsalter durchgeführt. Desweiteren werden häufig unklare Befunde, meist Mosaikzellen, nach Chorionzottenbiopsie und/ oder Amniozentese abgeklärt (11).

Eine weitere bedeutende Indikation ist die Diagnose von Infektionen. So kann mithilfe von virusspezifischem IgM-Nachweis eine Infektion des Fetus festgestellt werden (129). Es ist jedoch wichtig, die Chordozentese in diesen Fällen erst nach der 20. SSW durchzuführen, da das Ungeborene erst zu diesem Zeitpunkt selbst ausreichend IgM bilden kann. Ebenfalls bedeutend ist, darauf zu achten, dass das fetale Blut bei der Punktion nicht mit maternalem Blut vermischt wird, da bereits kleine Blutbeimengungen das Ergebnis verfälschen können (15).

Im Allgemeinen werden bei Verdacht auf fetale Infektionen heutzutage dennoch häufiger Amniozentesen, die bezüglich Toxoplasmose- und Zytomegalieinfektionen sensitiver sind als Nabelschnurpunktionen, durchgeführt (15,44). Ausnahmen sind Infektionen die mit der Notwendigkeit einer Transfusion einhergehen, wie Parvoviruserkrankungen. Auch die fetale Blutgruppenbestimmung durch Nabelschnurpunktion wird zunehmend durch Amniozentese ersetzt (15). Andere Indikationen zur Durchführung einer diagnostischen Chordozentese sind Verdacht auf Rhesusinkompatibilität, idiopathische Thrombozytopenien, Anämien, Hämoglobinopathien, angeborene Stoffwechselerkrankungen und familiäre Erbkrankheiten (11,15).

Der häufigste Grund, eine therapeutische Chordozentese anzuwenden, ist die intrauterine Nabelschnurtransfusion aufgrund einer ausgeprägten fetalen Anämie. Diese entsteht meist durch Rhesusunverträglichkeit oder Parvovirusinfektion und wird mit gewaschenen, bestrahlten und gefilterten Rhesus-negativem Blut der Blutgruppe 0 behandelt (15).

Bei Alloimmunerkrankungen können Thrombozytenkonzentrate infundiert werden, was zu einer Reduktion von intrauterinen Hirnblutungen führt (44). Darüber hinaus ist mithilfe der Nabelschnurpunktion eine Medikamentengabe möglich, was beispielsweise bei der Therapie von fetalen Herzrhythmusstörungen ausgenutzt wird, wenn konventionelle Behandlungsmethoden versagen. In Zukunft kann weiters die Stammzellübertragung bei bestimmten Erkrankungen bedeutend werden (15).

Eine Kontraindikation der Chordozentese ist bestehendes Transmissionsrisiko durch akute oder chronische mütterliche Infektionen wie HIV oder Hepatitis B bzw. C. Bei Uterusmyomen, starken Vernarbungen im mütterlichen Bauchbereich und Adipositas ist die Nabelschnurpunktion erschwert (15).

Die Durchführung der Chordozentese erfolgt ambulant und in der Regel ohne Lokalanästhesie (15). Nach einer sonographischen Untersuchung wird die günstigste Punktionsstelle gewählt und die Bauchdecke desinfiziert. Unter Ultraschallkontrolle wird mithilfe eines Stiches durch die Bauchwand eine sehr dünne Nadel mit einem Außendurchmesser von 0,7 mm in die Nabelschnurvene platziert und etwa 3 ml Fetalblut aspiriert (11). Am einfachsten ist es, das fetale Blut an der plazentaren Insertionsstelle der Nabelschnur zu entnehmen, da die Nabelschnur in diesem Bereich fixiert ist und ein geringes Risiko für Verletzungen des Fetus besteht (15,44). Allerdings kommt es in diesem Gebiet leichter zu einer Vermischung von fetalem und maternalem Blut, was zu einer verringerten Aussagekraft führen kann (44).

Auch Blutabnahmen an einem freien Nabelschnuranteil oder an der Eintrittsstelle in das fetale Abdomen sind möglich, jedoch technisch schwieriger. Darüber hinaus können bei Misserfolg auch der Sinus venosus oder eine fetale Lebervene punktiert werden. Diese Verfahren sind jedoch mit höherem Komplikationsrisiko assoziiert (15).

Wie bereits erwähnt, liegt bei einer Chromosomenanalyse das Ergebnis nach zwei bis drei Tagen vor, andere Laborparameter, wie beispielsweise das Blutbild sind innerhalb von wenigen Minuten bis Stunden erhältlich (11). Besteht Verdacht, dass der Fetus eine Bluttransfusion benötigt, verbleibt die Nadel während der Bestimmung von Hämoglobin und Hämatokrit in der Nabelvene. Bei auffälligem Ergebnis kann die Transfusion sofort erfolgen, vorausgesetzt das zu transfundierende Blut wurde vor der Punktion bereits in Spritzen aufgezogen. Um eine kardiale Dekompensation des Ungeborenen zu vermeiden, sollte das dabei verwendete Blut einen Hämatokrit  $> 80$  aufweisen. Nach der Transfusion muss eine geringe Menge isotoner Kochsalzlösung injiziert werden (15).

Wie die Amniozentese und die Chorionzottenbiopsie, ist auch die Durchführung der Chordozentese mit Risiken behaftet. Die Komplikationsrate ist mit 2-5% im Vergleich zu den anderen Verfahren erhöht, sinkt aber mit zunehmendem Gestationsalter (11,128). Die fetale Verlustrate beträgt etwa 1%, maternale Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen sind sehr selten. Nachblutungen aus der Punktionsstelle sind hingegen normal und sistieren meist nach 10-20 Sekunden, sollten aber nicht länger als 1-3 Minuten andauern (11,44). Desweiteren kann es, vor allem bei Punktion der Nabelarterie, zu vorübergehenden Bradykardien kommen (44).

In einer Studie von Weiner et al. (130) traten in 6,6 % der Chordozentesen fetale Bradykardien auf, Ulm et al. (131) erhoben diesen Befund in 3,8%. In beiden Studien war bei bestehender Bradykardie die fetale Verlustrate gegenüber dem Normalkollektiv erhöht.

#### **2.2.4. Fetoskopie**

Als Fetoskopie wird die unmittelbare endoskopische Betrachtung des Fetus mittels Fetoskop bezeichnet (128). Der ideale Eingriffszeitpunkt liegt zwischen der 15. und 20. SSW, prinzipiell ist eine Fetoskopie jedoch bis ins 3. Trimenon möglich. Bei höherem Gestationsalter ist aufgrund des trüberen Fruchtwassers die Sicht allerdings zunehmend erschwert (132).

Durch die Fortschritte des Ultraschalls hat die Fetoskopie an Stellenwert verloren und wird heutzutage lediglich für Spezialuntersuchungen eingesetzt, für die Diagnose von Fehlbildungen ist sie von geringer Relevanz (17,44). Eine Indikation dieser Untersuchung ist die Abklärung von erblichen Hauterkrankungen wie Epidermolysis oder Ichthyosis congenita, weiters kann die Fetoskopie auch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden, insbesondere bei komplizierten Geminigraviditäten (44,132). So dient sie sowohl der Laserkoagulation der placentaren Gefäßanastomosen beim fetofetalen Transfusionssyndrom, als auch der Koagulation der Nabelschnurgefäße beim Arkadius einer Mehrlingsschwangerschaft (44).

Nicht durchgeführt werden darf der Eingriff bei drohendem Abort, vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung und akuter vaginaler Blutung (132).

Die Fetoskopie erfolgt unter Lokalanästhesie und perioperativer Antibiotikaphylaxe bei sedierter werdender Mutter (132). Erst nach Einbringen eines Trokars unter Ultraschallsicht durch Inzision der Haut wird das Fetoskop über die Trokarhülse in die Amnionhöhle eingeführt und am gewünschten Ort platziert (17,44). Bei diagnostischer Fetoskopie erfolgt daraufhin die Biopsie der gewählten Hautregion, bei therapeutischen Eingriffen kann der Laser durch einen zusätzlichen Arbeitskanal der Instrumente angewendet werden (17,132).

Die Risiken der Fetoskopie sind vielfältig. In 10% kommt es zu einem vorzeitigem Blasensprung, in 8-10% zu vorzeitiger Wehentätigkeit, in 5% zu einem retroplacentaren Hämatom und in 2% zu einer fetalen Bradykardie. Mütterliche oder kindliche

Verletzungen sind hingegen selten. Das Abortrisiko liegt bei etwa 5% und ist somit gegenüber den anderen invasiven Verfahren erhöht (132).

### **3. Rechtliche Aspekte der Pränataldiagnostik**

Nach geltendem Recht ist laut § 69 Absatz 1 des GTG vor Durchführung einer pränataldiagnostischen Methode eine ärztliche Aufklärung und Zustimmung der Patientin erforderlich:

*„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“ (138).*

§ 69 des GTG besagt weiters, dass die Beratung nach erfolgter Analyse die sachbezogene, umfassende Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen umfassen muss. Die Beratungen dürfen nicht direktiv sein. So muss die Patientin bereits bei Beginn der Beratungsgespräche darauf hingewiesen werden, dass sie jederzeit mitteilen kann, dass sie das Ergebnis der Analyse nicht erfahren möchte (138).

Da ein positiver Befund in der Pränataldiagnostik häufig zu einer Beendigung der Schwangerschaft führt, soll in dieser Arbeit auch auf die gesetzliche Regelung des Schwangerschaftsabbruches in Österreich eingegangen werden.

Nach § 96 des StGB ist ein Schwangerschaftsabbruch strafbar. Straflosigkeit des Schwangerschaftsabbruchs besteht nach § 97 Absatz 1:

1. *wenn der Schwangerschaftsabbruch innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Schwangerschaft nach vorhergehender ärztlicher Beratung von einem Arzt vorgenommen wird; oder*
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 (139).*

Infolgedessen ist nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten nur ein Abbruch aus medizinischer Indikation legal. Wie ausgeprägt die geistige oder körperliche Schädigung des ungeborenen Kindes sein muss, um einen Schwangerschaftsabbruch zu rechtfertigen ist im Gesetz nicht näher definiert. Auch das Gestationsalter, bis zu dem ein Abbruch aus medizinischer Indikation durchgeführt werden kann, ist nicht gesetzlich festgelegt. Nach good clinical practice wird bei voraussehbarer lebensfähiger Behinderung ein Schwangerschaftsabbruch bis zur 22. SSW durchgeführt (140).

In Deutschland ist nach Gesetz ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation nur dann möglich, wenn sich die Schwangere in Lebensgefahr befindet oder aber um eine „*schwerwiegende Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren*“ zu verhindern (141). Eine schwere Behinderung des ungeborenen Kindes stellt, im Gegensatz zur Gesetzeslage in Österreich, keine Indikation für einen Abbruch dar.

## 4. Pränataldiagnostik aus ethischer Sicht

In den folgenden Unterkapiteln werden mit der utilitaristischen und der deontologischen Ethik zwei bedeutende Theorien vorgestellt und die Prinzipien der biomedizinischen Ethik präsentiert. Nachfolgend wird auf die spezifischen ethischen Probleme mit denen die Pränataldiagnostik konfrontiert ist, eingegangen.

### 4.1. Grundlagen der Ethik

Um die ethische Problematik bezüglich der Pränataldiagnostik verstehen zu können, ist es erforderlich, sich zuerst mit den Grundlagen der Ethik auseinanderzusetzen.

Dazu muss zuerst die Bedeutung der Begrifflichkeit geklärt werden. Das Wort „Ethik“ leitet sich vom griechischen Adjektiv „*ethikos*“ ab, das wiederum auf „*ethos*“ zurückzuführen ist, und übersetzt „Gewohnheit“ bzw. „Brauch“ bedeutet. Darunter werden all die Tätigkeiten verstanden, die die Menschen ausüben, weil sie als richtig und gut angesehen werden (142).

In Folge wird Ethik auch als „Theorie der menschlichen Lebensführung“ bezeichnet (143). Die Termini Ethik und Moral werden häufig synonym verwendet, haben jedoch unterschiedliche Bedeutung. Unter Moral versteht man all die Regeln, Werte und Normen, die für das menschliche Handeln in einer Gruppe oder einer Gesellschaft verbindlich festgesetzt sind. Man kann sie auch als „Praxis des menschlichen Handelns“ bezeichnen. Ethik hingegen ist die Wissenschaft von den moralischen Regeln, Werten und Normen. Das bedeutet, sie hinterfragt ebendiese Richtlinien, prüft ob sie gerechtfertigt sind und möchte die Bedingungen moralisch korrekten Verhaltens herausfinden (144). Ergo kann Ethik als Reflexion von Moral verstanden werden (145).

#### 4.1.1. Deontologische Ethik

Der Begriff deontologische Ethik setzt sich aus den griechischen Wörtern „*tò déon*“, was übersetzt das Nötige, Erforderliche bedeutet, und „*lógos*“, die Lehre, zusammen. Handlungsweisen oder Normen werden aus sich selbst heraus oder aufgrund ihrer Eigenschaften als richtig oder falsch bewertet (146).

Nach der deontologischen Ethik wird die Sittlichkeit einer Handlung lediglich danach beurteilt, ob sie einem anerkannten moralischen Prinzip entspricht (147). Der gute Wille, in einer konkreten Situation richtig zu handeln, ist von zentraler Bedeutung (148). Dabei spricht man nicht automatisch von einem guten Willen, wenn durch ihn Gutes bewirkt wird; das Wollen selbst muss gut sein. Entscheidend ist daher die Motivation des Menschen, die ihn zu der Handlung bewegt (149). Die Folgen, die die Handlung nach sich zieht, sind hingegen irrelevant (147).

Ein bedeutender Vertreter der deontologischen Ethik ist Immanuel Kant. Er prägte den Begriff des kategorischen Imperativs: „*Handle nur nach derjenigen Maxime, durch die du zugleich wollen kannst, dass sie ein allgemeingültiges Gesetz werde*“. Unter Maxime wird hierbei eine subjektive, individuell geprägte Handlungsregel verstanden. Mit der Verallgemeinerung von diesen Regeln ist es, laut Kant, möglich, moralische Urteile zu fällen (147).

#### ***4.1.2. Utilitaristische Ethik***

Der Begriff Utilitarismus leitet sich vom englischen Wort „utility“ ab und wird folglich häufig mit „Nützlichkeithetik“ übersetzt. Allerdings muss erwähnt werden, dass der Terminus vielschichtiger Bedeutung hat, und auch als „Zweckmäßigkeit“ verstanden werden kann (149).

In der utilitarischen Ethik wird die Sittlichkeit einer Handlung, im Gegensatz zur deontologischen Ethik, ausschließlich nach ihren Folgen beurteilt (Konsequenzprinzip) (147). Die Absicht, die der Handlung zugrunde liegt, sowie die Tat per se werden nicht bewertet.

Es ist folglich unbedeutend, aus welcher Motivation gehandelt wird. So macht es keinen Unterschied, ob eine Handlung aufgrund von selbstsüchtigen oder humanitären Gründen ausgeführt wird. Nur jene Folgen, die einen relevanten Nutzen mit sich bringen, sind entscheidend. Für den Begründer des Utilitarismus Jeremy Bentham, ist das Glück der Mehrheit der Menschen ein positiver Nutzen. So gilt sein Ausdruck „*Das größte Glück der größten Zahl*“ als Kurzformel des Utilitarismus (149).

## **4.2. Ethik in der Medizin**

In der Medizin kommt es häufig zu moralischen Konfliktsituationen, die eine Lösung erforderlich machen. Die soeben vorgestellten ethischen Theorien versuchen zwar, allgemein gültige Kriterien für richtig und falsch aufzustellen, sehen sich jedoch jeweils als einzig gültige Lehre moralisch richtigen Handelns. Eine einheitliche Begründung moralischer Urteile hat sich bis heute nicht durchgesetzt. Um diese Problematik zu umgehen, haben Beauchamp und Childress mit ihren Prinzipien der biomedizinischen Ethik einen Ansatz entwickelt, um ethische Fragestellungen in der Medizin zu bearbeiten (150).

### ***4.2.1. Die Prinzipien der biomedizinischen Ethik***

Der Anspruch einer umfassenden ethischen Theorie mit einem obersten Moralprinzip wird aufgegeben, die Prinzipien sind mit den verschiedenen Theorien vereinbar. In Folge werden sie auch als „mittlere Prinzipien“ bezeichnet. Sie stellen allgemeine ethische Orientierungen dar, müssen aber in jeder Situation individuell betrachtet werden. So muss jedes Prinzip interpretiert werden und im Konfliktfall eine Gewichtung der verschiedenen Prinzipien erfolgen. Dabei ist keine Rangordnung vorgegeben, die Prinzipien werden bei jeder Fragestellung erneut gegeneinander abgewogen. Die Gewichtung sollte auf Argumenten beruhen, die mit den moralischen Überzeugungen übereinstimmen und nicht nach Gefühl erfolgen, da die Entscheidung bei ethischen Konflikten für andere transparent sein muss (150).

Im Folgenden werden die vier medizinethischen Prinzipien im Detail erläutert.

#### **4.2.1.1. Das Prinzip des Respekts der Autonomie bzw. Selbstbestimmung**

Der Mensch ist mit Beginn seines Lebens an einem Zuwachs von Autonomie interessiert. Ohne Selbstbestimmung ist keine Weiterentwicklung und Entfaltung der eigenen Persönlichkeit möglich (151). Das Prinzip der Autonomie besagt, dass jede Person ein Recht darauf hat, eigene Ansichten zu haben, eigene Entscheidungen zu treffen und Handlungen nach eigenen Wertvorstellungen auszuführen.

In der Medizin bedeutet das folglich, dass der Arzt die Verpflichtung hat, die Entscheidungen des Patienten zu respektieren und seine Wünsche und Ansichten zu berücksichtigen. Aufgrund des Rechts auf Förderung der Entscheidungsfähigkeit, muss er darüber hinaus den Entscheidungsprozess unterstützen (150). Die Selbstbestimmung des Menschen darf nicht mit Selbstständigkeit gleichgesetzt werden. Auch wenn Patienten durch Krankheit auf Hilfe angewiesen und in ihrer Selbstständigkeit eingeschränkt sein können, schließt das nicht aus, dass sie selbst über ihr Leben bestimmen können (151).

Paternalismus widerspricht dem Prinzip der Autonomie, das informierte Einverständnis („informed consent“) hingegen ist im Sinne dieses medizinethischen Prinzips. Die Patienten können nach ausführlicher Aufklärung selbst entscheiden, ob diagnostische oder therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden dürfen (150).

#### **4.2.1.2. Das Prinzip der Schadensvermeidung (nonmaleficence)**

Das Prinzip der Schadensvermeidung beruht auf dem ärztlichen Grundsatz „*primum nil nocere*“, das besagt, dass vor allem darauf geachtet werden soll, dem Patienten nicht zu schaden.

Das erscheint selbstverständlich, allerdings muss in bestimmten Situationen, wie beispielsweise im Falle einer aggressiven Therapieform, abgewogen werden, ob der Patient mehr Schaden als Nutzen erleidet (150). Eine Schadenszufügung bedeutet, die Rechte des Menschen zu verletzen. Demnach werden durch das Prinzip des Nichtschadens die Grundrechte einer anderen Person anerkannt, es handelt sich um eine Anerkennungspflicht (149).

Medizinhistorisch steht das Prinzip der Schadensvermeidung in enger Verbindung mit dem Prinzip der Fürsorge. Es fordert, schädigende Eingriffe zu unterlassen, beinhaltet also die Verbote (150,152). Für Beauchamp und Childress ist die Schlüssigkeit der Verpflichtung des Nichtschadens größer als jene der Fürsorge, da es eher möglich sei, niemandem zu schaden als allen zu helfen (152). Die Anerkennungspflicht hat folglich eine stärkere Bindungskraft als die Pflicht zu helfen und wird im Zweifelsfall stärker gewichtet (150).

Das Prinzip des Nichtschadens dient der universellen Anwendung, wobei es aber nicht parteiisch sein darf. Des Weiteren berechtigt es zu juristischen Sanktionen (152).

#### 4.2.1.3. Das Prinzip der Fürsorge (beneficence)

„*Salus aegroti suprema lex*“- *Das Wohl des Kranken ist höchstes Gesetz*. Schon in der traditionellen ärztlichen Ethik war das Prinzip der Fürsorge bekannt. Im Gegensatz zum Fürsorgeprinzip von Beauchamp und Childress, das mit den anderen medizinethischen Prinzipien gleichberechtigt ist, galt es jedoch als oberstes Gebot ärztlichen Handelns (150). Während das Prinzip des Nichtschadens durch die Unterlassungspflicht gekennzeichnet ist, verpflichtet das Fürsorgeprinzip den Arzt zu aktivem Handeln und beinhaltet die positiven Gebote anderen zu helfen (150, 152). Neben der Aufforderung Gutes zu tun (*positive beneficence*) soll im Rahmen des Fürsorgeprinzips auch der Nutzen (*utility*) einer Tat beachtet werden. Vor- und Nachteile, Wirkungen und Nebenwirkungen, sowie Chancen und Risiken sollen verglichen werden und die Entscheidung unter dem Gesichtspunkt des größtmöglichen Wohls getroffen werden (152).

#### 4.2.1.4. Das Prinzip der Gerechtigkeit

Das Prinzip der Gerechtigkeit fordert eine faire Verteilung von Gesundheitsleistungen. Gleiche Fälle sollten auf die gleiche Art und Weise behandelt werden. Eine ungleiche Behandlung ist nur bei ungleichen Fällen gerechtfertigt, die moralische relevante Unterschiede aufweisen (150).

Um das Prinzip anzuwenden, muss zuerst geklärt werden, was überhaupt unter Gerechtigkeit verstanden wird, wobei verschiedene Modelle zur Verfügung stehen (149).

- Gleichheitsmodell (Egalitarismus)

Nach diesem Modell herrscht Gerechtigkeit, wenn die größtmögliche Gleichheit erreicht wird.

In der Medizin bedeutet das, dass Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild den gleichen Zugang zur gleichen Behandlung haben müssen (153). Dabei muss überlegt werden, wie vergleichbar die Situationen sein müssen und nach welchen Kriterien die Beurteilung erfolgt (149). Denn exakt gleiche Krankheitsfälle sind in der Realität kaum zu finden.

Wird strikt lediglich das Gleichheitsprinzip beachtet und keine individuellen Unterschiede berücksichtigt, kommt es zu Plausibilitätsdefiziten, da auch andere Kriterien für die Verteilung von Gesundheitsleistungen relevant sind (149).

- Freiheitsmodell (Liberalismus)

Hier wird Gerechtigkeit nicht als größtmögliche Gleichheit, sondern als Maximum an Freiheit verstanden. Gerechtigkeit wird also erreicht, wenn jedem Menschen die größtmögliche Wahlmöglichkeit gelassen wird (153).

Bezogen auf die Medizin bedeutet das, dass jeder Mensch selbst entscheiden soll, für welche Leistungen er sich versichert. Das hätte allerdings zur Folge, dass die Verteilungsmodi vor allem durch den Markt und die ökonomische Situation des Patienten bestimmt werden würden und eine Zweiklassenmedizin entstünde (149).

- Effizienzmodell

Unter dem Begriff Effizienz wird ein gutes Verhältnis von Kosten und Nutzen verstanden. Eine Behandlung ist effektiv, wenn sie das gesetzte Ziel erreicht. Der Aufwand, der dafür notwendig ist, ist nicht von Bedeutung (149).

In der Medizin würde eine Definition von Gerechtigkeit nach dem Effizienzmodell bedeuten, dass die Ressourcenverteilung nach dem größtmöglichen Nutzen erfolgt. Nach diesem Ansatz wäre es also im Zweifelsfall gerecht, dass manche Patienten auf sinnvolle Maßnahmen verzichten, damit anderen, mit einer besseren Prognose, eher geholfen werden kann. Der Vorteil dieses Modells ist folglich das gezielte Einsetzen von Ressourcen, der Nachteil die mögliche Benachteiligung einzelner Personen (149).

- Solidaritätsmodell, Fairnessmodell

Nach dem Solidaritätsmodell ist es gerecht, die Ressourcen an jene Menschen zu verteilen, denen es am schlechtesten geht, um so ihren Gesundheitszustand zu verbessern. Das entscheidende Kriterium ist folglich die Bedürftigkeit, womit dieses Modell als Gegenpol des Effizienzmodells gesehen werden kann (153).

## 4.3. Ethische Probleme der Pränataldiagnostik

### 4.3.1. Konflikt bezüglich Inanspruchnahme der Pränataldiagnostik

Bereits das Wissen um die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik zwingt die werdenden Eltern, sich für oder gegen die Durchführung bestimmter vorgeburtlicher Untersuchungen zu entscheiden (6). Eine umfassende Aufklärung stellt die Voraussetzung für eine autonome Entscheidungsfindung dar, die danach individuell getroffene Wahl ist zu respektieren (154).

Doch die Frage ist: Wie autonom sind die Entscheidungen der werdenden Eltern wirklich? Wie bereits eingangs erwähnt, ließen laut einer Befragung der BzGA (14) 25% der teilnehmenden Schwangeren pränataldiagnostische Untersuchungen nur deshalb durchführen, weil ihr behandelnder Arzt es so wollte. Des Weiteren fühlen sich viele Frauen verpflichtet pränataldiagnostische Verfahren in Anspruch zu nehmen. Vor allem von Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr können die Methoden der Pränataldiagnostik aufgrund der Altersindikation als Notwendigkeit missverstanden werden (155). Das könnte dazu beitragen, dass diese Frauen sich der Gesellschaft gegenüber genötigt fühlen, alles zu tun, um ein behindertes Kind zu vermeiden und eine Ablehnung der Inanspruchnahme pränataldiagnostischer Methoden als verantwortungslos angesehen wird (155,156). Aufgrund dessen ist ein Altersscreening auf Chromosomenanomalien ethisch zu hinterfragen (155).

Die modernen Methoden der Medizin implizieren für manche fälschlicherweise einen Anspruch auf ein gesundes Kind. Nach dieser Sichtweise ist das Austragen eines behinderten Kindes rechtfertigungspflichtig, da seine Geburt ja verhindert werden hätte können (157). Fakt ist jedoch, dass kein pränataldiagnostisches Verfahren ein gesundes Kind garantieren kann. Die meisten Erkrankungen, die diagnostiziert werden, sind nicht therapierbar. Nur in wenigen Fällen dient die Pränataldiagnostik der Gesundheitsvorsorge, indem sie eine frühzeitige Behandlung ermöglicht (157).

Bleibt die Frage, was also der Nutzen der vorgeburtlichen Diagnostik ist. Zum einen ermöglicht sie den werdenden Eltern, sich auf die zu erwartende Behinderung oder Erkrankung des Kindes einzustellen. Zum anderen bleibt ihnen lediglich die Entscheidung,

die Schwangerschaft in dem Wissen um die Krankheit des Kindes fortzusetzen oder einen Abbruch aufgrund medizinischer Indikation durchführen zu lassen (157).

Nach dem Prinzip des Respekts der Autonomie muss der behandelnde Arzt die jeweilige Wahl, unabhängig von seiner eigenen Sichtweise, respektieren. Jede schwangere Frau hat das Recht, in dieser Situation eine selbstbestimmte Entscheidung zu treffen.

Ein Automatismus, bei dem ein positiver Befund der vorgeburtlichen Untersuchung mit einem Schwangerschaftsabbruch einhergeht, ist jedoch ethisch bedenklich (157).

Ein weiteres Problem der Pränataldiagnostik erscheint auf den ersten Blick banal, ist jedoch dennoch nicht von der Hand zu weisen. Das Prinzip der Gerechtigkeit fordert, wie bereits erwähnt, eine faire Verteilung von Gesundheitsleistungen. Die pränataldiagnostischen Untersuchungen müssen aber, außer bei medizinischer Indikation, selbst bezahlt werden (158). Nicht jedem Menschen stehen dieselben finanziellen Mittel zur Verfügung, folglich kann nicht jeder dieselben diagnostischen Abklärungen in Anspruch nehmen. Das Gleichheitsmodell kann also nicht bestehen.

Derzeit (Stand: 23. April 2015) belaufen sich die Kosten je nach Anbieter auf 170 bis 180 Euro für das Screening im 1. Trimenon mit Combined-Test, 150 Euro für das Organscreening im 2. Trimenon und 595 bis 895 Euro für die verschiedenen Methoden der NIPT (159-161). Gerade das neueste Verfahren der Pränataldiagnostik ist am teuersten und kann für sozial schlechter gestellte Familien eine enorme finanzielle Belastung bedeuten. Ein Anbieter offeriert wohl aus diesem Grund billigere „Package-Angebote“. So ist bei Inanspruchnahme von Combined-Test und Organscreening im Paket ein Rabatt von dreißig Euro gegenüber separat gewählten Untersuchungen erhältlich (160).

Das löst unweigerlich das Gefühl aus, dass pränataldiagnostische Methoden als lukratives Geschäft benutzt werden. Wer es sich leisten kann, bekommt bestimmte Informationen über den Gesundheitszustand seines Kindes, die anderen bleiben darüber im Ungewissen.

#### ***4.3.2. „Schwangerschaft auf Probe“***

Eine bedeutende ethische Problematik in Bezug auf vorgeburtliche Diagnostik ist, dass schwangere Frauen ihr ungeborenes Kind oft erst dann wirklich annehmen, wenn sich im Rahmen von pränataldiagnostischen Untersuchungen ein unauffälliges Ergebnis zeigt

(162). Davor distanzieren sie sich von ihrem Kind und erleben eine „Schwangerschaft auf Probe“ (158). Die Bindungsprozesse, die sich im Laufe einer Schwangerschaft entwickeln, werden bei Entschluss eine invasive vorgeburtliche Untersuchung in Anspruch zu nehmen, bis zur Abklärung und Eintreffen des Befundes ausgesetzt. Pränataldiagnostik hat folglich einen großen Einfluss auf die Mutter-Kind-Beziehung (140).

Eine Befragung von Ozlberger (163) untersuchte die Bedeutung und Folgen von Pränataldiagnostik für die pädagogische Beziehung zwischen Mutter und Kind genauer. Dabei wurden sechs Frauen zwischen 26 und 38 Jahren im Zeitraum von Juli 2009 bis Oktober 2009 interviewt. Bei einigen Frauen war durch die Pränataldiagnostik in der Tat eine Veränderung im Schwangerschaftserleben feststellbar. So meinte eine der Befragten, dass sie ihre Schwangerschaft erst nach dem unauffälligen Befund hätte richtig genießen können. Eine andere gab an, dass sie die Schwangerschaft danach bewusster erleben konnte. Eine weitere Frau distanzierte sich nach dem ersten auffälligen Befund von ihrem Kind, bis zu dem Zeitpunkt als sie den unauffälligen Befund der Chorionzottenbiopsie erhielt. Einige Frauen berichteten, dass sich die Beziehung zu ihrem Kind erst nach dem Befund zu entwickeln begann, zwei der Interviewpartnerinnen erzählten ihrem Umfeld erst nach der Befundmitteilung von der Schwangerschaft (163).

Die Interviewergebnisse lassen den Eindruck entstehen, dass die Schwangerschaft für manche Frauen erst beginnt, wenn ihr Kind diverse Tests positiv absolviert hat. Erst dann scheint das Ungeborene akzeptiert zu werden. Daraus könnte die These geschlossen werden, dass die Frauen lediglich zu einem gesunden Kind eine Beziehung aufbauen wollen. Das erscheint als grausames Streben nach Perfektion, könnte allerdings auch als reiner Selbstschutzmechanismus verstanden werden. Ein ohnehin psychisch enorm belastender Schwangerschaftsabbruch kann möglicherweise eher akzeptiert werden, wenn die Mutter das Ungeborene davor nicht als ihr Kind angenommen hat.

Unauffällige pränataldiagnostische Untersuchungen können zu einer Beruhigung der werdenden Mütter beitragen. Das ist aber nicht immer der Fall. Bei einer der Befragten war die Schwangerschaft auch nach Normalbefund noch von großer Angst geprägt, sie war ihrer eigenen Meinung nach sensibilisiert (163). Die Zeit der Schwangerschaft wird demnach nicht immer unbeschwert erlebt. Das bestätigt auch die Aussage einer anderen

Frau. Diese meinte, dass Schwangerschaften heutzutage sehr kompliziert seien und man schon vor der Geburt des Kindes mit vielen Schwierigkeiten konfrontiert sei (163).

Laut Maio (164) fehlt es den Geburten von heute an Selbstverständlichkeit, da das Ungeborene bevor es auf die Welt kommt, schon unzählige Untersuchungen über sich ergehen lassen musste. Die werdenden Eltern seien in der Regel zunächst über die Schwangerschaft erfreut, aber bei Einbezug der Medizin kehre sich diese Freude in Angst und einem damit verbundenen Sicherheitsbedürfnis um. Die früher verwendete Bezeichnung der Schwangerschaft als Zustand „guter Hoffnung“, sei einer Semantik der Bedrohung gewichen (163).

#### ***4.3.3. Konflikt zwischen Recht auf Leben des Fetus und Recht auf Selbstbestimmung der Mutter***

Während der Schwangerschaft besteht eine enge Symbiose zwischen Mutter und Kind, die zu Interessenskonflikten zwischen den beiden Individuen führen kann. Konflikte zwischen Gefährdung der mütterlichen Gesundheit und das Recht auf Leben des Fetus sind dabei die Ausnahme und können in der Regel zugunsten beider Parteien gelöst werden. Besteht bei der Schwangeren jedoch der Wunsch nach einem Schwangerschaftsabbruch, kollidiert das Recht der Mutter auf Autonomie und Wahrung ihrer psychosozialen Gesundheit mit dem Recht auf Leben des Fetus (165).

Für die Lösung dieses Konflikts gibt es keinen übergreifenden Konsens, auch die gesetzlichen Regelungen bezüglich dieses Themas variieren zwischen den verschiedenen Ländern. Folglich muss je nach Einzelfall, in Abhängigkeit von den moralischen und religiösen Überzeugungen der Betroffenen, unter Beachtung der rechtlichen Rahmenbedingungen entschieden werden (165). Welche Position in diesem Konflikt zwischen Recht auf Selbstbestimmung der Mutter und Recht auf Leben des Fetus bezogen wird, ist davon abhängig, wie der moralische Status des Embryos betrachtet wird.

Bei der Bestimmung des moralischen Status des Embryos handelt es sich um eine normative Entscheidung, die stark vom persönlichen Hintergrund und der eigenen Weltanschauung beeinflusst wird (166). Im Allgemeinen wird zwischen zwei Sichtweisen unterschieden. Erstere besteht auf die absolute Schutzwürdigkeit des Embryos ab dem

Zeitpunkt der Kernverschmelzung (167). Nach dieser These sind Embryonen mehr als eine Ansammlung von Zellen. Diese Ansicht wird mithilfe der sogenannten SKIP-Argumente, bestehend aus Speziesargument, Kontinuumsargument, Identitätsargument und Potentialitätsargument untermauert (168).

- Das Speziesargument

Das Speziesargument besagt, dass jedes Mitglied der Spezies Mensch Würde besitzt. Da jeder menschliche Embryo Mitglied der Spezies Mensch ist, hat folglich auch er Würde. In diesem Kontext wird Würde also allein dadurch, ein Mensch zu sein, erreicht und ist unabhängig von diversen Eigenschaften (168).

- Das Kontinuumsargument

Nach dem Kontinuumsargument sind alle Entwicklungsschritte des Embryos kontinuierliche Prozesse, eine Zäsur wird als willkürlich angesehen. Der Mensch muss daher ab Beginn des Kontinuums, das mit der Befruchtung gleichgesetzt wird, geschützt werden (167).

- Das Identitätsargument

Das Identitätsargument vertritt die These, dass auch die früheste Existenzphase eines jeden Menschen eine relevante Phase des Lebens ist (149). Unabhängig vom Stadium der Entwicklung- Zygote, Embryo, Fetus, Kleinkind, Erwachsener - handelt es sich um denselben Menschen. Dieser muss folglich zu jedem Zeitpunkt seiner Existenz geschützt werden (167).

- Das Potentialitätsargument

Jeder Embryo oder Fetus hat die Möglichkeit, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Nach dem Potentialitätsargument werden Embryonen und Feten bereits als potentielle Menschen angesehen und sind daher schutzwürdig (167).

Die andere Sichtweise vertritt eine abgestufte Schutzwürdigkeit des Ungeborenen. Hierbei ist die Schutzwürdigkeit des Embryos bzw. Fetus von bestimmten Eigenschaften oder Fähigkeiten abhängig, die erst im Laufe der Entwicklung erworben werden. Demnach existiert der künftige Mensch als Person zum Zeitpunkt der Befruchtung noch nicht, sondern entsteht erst im Laufe seines Lebens, hauptsächlich durch soziale Interaktionen mit anderen Menschen, nach der Geburt. Des Weiteren ist die Entwicklung des Ungeborenen nach dieser Theorie nicht kontinuierlich, sondern enthält moralisch relevante Einschnitte, wie beispielweise die Bildung des Nervensystems. In Folge darf ein Embryo in früherem Entwicklungsstadium moralisch anders behandelt werden als ein neugeborenes Kind (167).

Wird der Embryo als absolut schutzwürdig angesehen, dann wiegt das Recht auf Leben des Ungeborenen in logischer Konsequenz stärker als das Recht auf Autonomie der Mutter. Spricht man dem Embryo hingegen lediglich eine abgestufte Schutzwürdigkeit zu, dann kann das Recht auf Autonomie der Mutter überwiegen.

Laut Schneider (165) treten die Rechte der werdenden Mutter mit zunehmender Schwangerschaftsdauer und steigendem Entwicklungsgrad des Fetus in den Hintergrund, wohingegen das Recht auf Leben des Ungeborenen immer mehr an Bedeutung gewinnt. In den ersten drei Schwangerschaftsmonaten hat das Recht der Mutter auf Autonomie eher Priorität, im zweiten Trimenon sollte ein Schwangerschaftsabbruch auf Feten mit Fehlbildungen oder Erkrankungen beschränkt werden. Bei Erreichen der Lebensfähigkeit des Kindes ist eine Beendigung der Schwangerschaft nur bei Vorliegen von schweren fetalen Fehlbildungen die nicht mit dem Leben vereinbar sind, gerechtfertigt (165).

Demnach ist die mit zunehmendem Gestationsalter stärkere Gewichtung der Rechte der Ungeborenen aber lediglich auf gesunde Ungeborene bezogen. Das Recht auf Leben von Feten mit Fehlbildungen wird immer als unbedeutender eingestuft, als das Recht auf Autonomie der Mutter. Obwohl Schneider sagt, dass die eigentliche Indikation für einen späten Schwangerschaftsabbruch bei erkrankten Kindern die psychische Belastung der Schwangeren darstellt (165), werden nicht gesunde Feten dennoch benachteiligt und über ihr Leben gesondert geurteilt. Wie bereits erläutert, wird auch laut österreichischem Gesetz indirekt zwischen Ungeborenen, die sich in den pränataldiagnostischen Untersuchungen als unauffällig präsentieren, und Feten mit bestimmten Fehlbildungen unterschieden, da letztere auch nach Überschreiten der Frist abgetrieben werden dürfen (siehe Kapitel 3.)

#### ***4.3.4. Selektion von Menschen mit Behinderung?***

Die mithilfe pränataldiagnostischer Methoden diagnostizierten Fehlbildungen/Erkrankungen des Kindes, können die werdende Mutter dazu bewegen, einen Schwangerschaftsabbruch durchführen zu lassen. In Deutschland werden etwa 3.000 Schwangerschaften im Jahr aufgrund dieser Indikation beendet. Der Pränataldiagnostik werden aufgrund dessen manchmal eugenische Motive unterstellt. Das ist jedoch nicht zutreffend, da bei vorgeburtlicher Diagnostik keine Auswirkungen auf den Genpool der Bevölkerung zu erwarten sind. Vielmehr orientiert sich die Pränataldiagnostik an dem individuellen Schicksal des betroffenen Kindes und der schwangeren Frauen (169). Ihr Einsatz zeigt, dass auf die spezifischen Belastungsgrenzen der werdenden Mütter geachtet wird. Denn die Entscheidung einen Schwangerschaftsabbruch durchführen zu lassen, ist vom persönlichen Vermögen der Schwangeren mit einer schweren Behinderung ihres Kindes zurechtzukommen, abhängig (170).

Dennoch kann die Abtreibung aufgrund eines auffälligen Befundes in der Pränataldiagnostik von behinderten Menschen als Bedrohung erlebt werden (171). Behindertenverbände kritisieren, dass damit die Botschaft übermittelt wird, dass das Leben mit solchen Erkrankungen „nicht lebenswert“ sei und bereits geborene Menschen mit Behinderung dadurch Diskriminierung und schwere seelische Verletzung erfahren (170). Doch Eltern, die ein Kind mit Fehlbildungen abtreiben lassen, begründen das normalerweise nicht damit, dass Behinderte minderwertig seien, sondern mit der größeren Belastung, die mit der Geburt eines behinderten Kindes einhergeht. Diese kann sowohl die finanziellen Mittel als auch den vermehrten Zeitaufwand und die psychische Situation betreffen (171).

Fraglich ist, ob ein Abbruch aufgrund größerer Belastung eine legitime Begründung für einen Schwangerschaftsabbruch darstellt. Dazu muss weiters geklärt werden, ab wann überhaupt von größerer Belastung gesprochen werden kann. Die Grenzen der Belastbarkeit sind individuell und variieren von Mensch zu Mensch. Auch die Gründe, die für eine vermehrte Belastung angegeben werden, werden differenziert betrachtet. Ist das psychische Wohl der Mutter gefährdet und fühlt sie sich nicht in der Lage, das Kind auszutragen, wird das möglicherweise anders bewertet als ein Abbruch allein aufgrund erhöhtem finanziellen Aufwand.

Nach deutschem Gesetz ist ein später Schwangerschaftsabbruch aufgrund Gefährdung der seelischen Gesundheit der Mutter erlaubt (141), nach österreichischer Rechtsprechung zusätzlich auch, wenn ernste Gefahr besteht, dass das ungeborene Kind schwere geistige oder körperliche Schäden aufweist (139). Da es in der Regel Erkrankungen des Kindes sind, die das seelische Wohl der Mutter stark beeinträchtigen, gehen letztendlich beide Gesetzestexte mit derselben Konsequenz in Form eines Schwangerschaftsabbruches einher. Dennoch wird mithilfe des deutschen Rechts eine andere Botschaft vermittelt, die die Diskriminierung von Menschen mit Behinderungen untersagt. Nichtsdestotrotz ist es nachvollziehbar, wenn sich Menschen mit Beeinträchtigung benachteiligt fühlen, da die Möglichkeit eines Spätabbruches im Allgemeinen nicht besteht, wenn es sich um ein gesundes Kind handelt.

Manchmal wird argumentiert, dass die erhöhte Belastung, die dem Leben mit einem behinderten Kind zugeschrieben wird, nicht so sehr an der Behinderung des Kindes selbst, sondern vielmehr an der Gesellschaft liegt (171). Mit Sicherheit ist es leichter, wenn es Förderungen und Unterstützung für Familien mit beeinträchtigten Kindern gibt, des Weiteren ist es natürlich erstrebenswert, in einer behindertenfreundlichen Umgebung zu leben. Ob eine Verbesserung der Lebenssituation von Menschen mit Behinderungen Schwangerschaftsabbrüche aus medizinischer Indikation reduzieren kann, sei allerdings dahingestellt.

Eine Beendigung der Schwangerschaft zu einem späten Zeitpunkt aufgrund einer schweren Erkrankung ist möglich. Unweigerlich stellt sich die Frage, welche Erkrankung als schwer genug eingestuft wird, um einen Schwangerschaftsabbruch zu rechtfertigen.

Mithilfe der Pränataldiagnostik können verschiedenste Fehlbildungen festgestellt werden, die mit einer unterschiedlichen Prognose einhergehen. Selbst innerhalb einer diagnostizierten Erkrankung kann das klinische Erscheinungsbild stark variieren. Wie ausgeprägt die Krankheit ist, lässt sich vorgeburtlich oft nicht feststellen. Das trifft auch auf Trisomie 21, dem Down- Syndrom, das durch ein breites Krankheitsspektrum gekennzeichnet ist, zu. Neben den phänotypischen Auffälligkeiten wie Hypertelorismus, flaches Gesicht, kleine Ohren und flacher Nasenwurzel sind geistige Retardierung und in 40% der Fälle angeborene Herzfehler charakteristisch (172). Der Ausprägungsgrad ist variabel, vor allem die geistigen Fähigkeiten sind unterschiedlich. Bei entsprechender Förderung können sich auch Kinder mit Trisomie 21 sehr gut intellektuell entwickeln.

Paradebeispiel dafür ist der Spanier Pablo Pineda Ferrer, der das Down-Syndrom hat, und einen Universitätsabschluss vorweisen kann (173).

Dennoch werden laut der Literaturrecherche von Mansfield (174), der zwanzig Studien aus elf Ländern untersuchte, 92% aller Feten mit Trisomie 21 abgetrieben. Bei schweren Fehlbildungen wie Anencephalus oder Spina bifida liegen die Abtreibungsraten bei 84% und 64% (174). Diese Schwangerschaftsabbrüche werden in unserer Gesellschaft von den meisten Menschen akzeptiert. Doch wie wird eine Beendigung der Schwangerschaft aufgrund von spätmanifestierenden Erkrankungen bewertet? Ist es zulässig, ein Kind abzutreiben, weil es irgendwann im Laufe seines Lebens erkranken wird? Die meisten werden verneinen und vielleicht damit argumentieren, dass es sich hierbei um eine völlig andere Ausgangssituation handelt. Schließlich können alle Menschen eine Krankheit erleiden und ihre Geburt wird dennoch nicht in Frage gestellt. Andere sind möglicherweise der Meinung, dass bei schweren Erkrankungen auch in diesem Fall ein Abbruch erlaubt sein sollte.

Nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz, ist die pränatale Diagnostik von spätmanifestierenden Erkrankungen, die erst nach vollendetem 18. Lebensjahr ausbrechen, verboten (175). Trotzdem gibt es Situationen, in denen die werdenden Eltern eine vorgeburtliche Untersuchung zu diesem Zwecke wünschen. In Kapitel 4.3.6. soll so ein Fall vorgestellt werden.

Das Verbot der Diagnostik alleine bedeutet allerdings nicht, dass Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von spätmanifestierenden Erkrankungen verhindert werden können. Ist in der Familie eine Disposition zu einer bestimmten Erkrankung bekannt, können die werdenden Eltern die diagnostische Abklärung auch im Ausland in Anspruch nehmen, und bei auffälligem Befund in Deutschland den Abbruch aufgrund großer psychischer Belastung durchführen lassen. Es wäre auch denkbar, dass eine Schwangere mit Risikokonstellation, die ein erkranktes Kind keinesfalls austragen will, aufgrund des Diagnostikverbots einen Abbruch vornehmen lässt, auch wenn es sich um ein gesundes Kind handeln könnte (175). Dies ist ohne bestätigte Fehlbildung natürlich nur möglich, wenn der Abbruch innerhalb der gesetzlichen Frist erfolgt.

#### ***4.3.5. Ethische Problematik bei Spätabbrüchen***

Im Rahmen der Pränataldiagnostik müssen die werdenden Mütter viele Entscheidungen treffen. Zum einen müssen sie sich überlegen, ob sie die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen, zum anderen müssen sie dann auch explizit zwischen den verschiedenen Untersuchungsmethoden wählen. Bei auffälligem Befund stehen sie vor der wohl schwersten Entscheidung ihres Lebens: Die Schwangerschaft fortzusetzen oder einen Abbruch aus medizinischer Indikation durchführen zu lassen.

Dabei ist es möglich, dass aufgrund des fortgeschrittenen Schwangerschaftsalters lediglich ein später Schwangerschaftsabbruch realisierbar ist. Der Begriff Spätabbruch ist nicht einheitlich definiert und macht nur einen sehr geringen Anteil der Abtreibungen aus. Teilweise werden darunter alle Schwangerschaftsabbrüche nach der 12. SSW post conceptionem (p.c.), teilweise das Beenden einer Schwangerschaft an der Grenze zur Lebensfähigkeit des Fetus, also etwa ab der 23. SSW post menstruationem (p.m.), verstanden (176).

Bei Abbrüchen in solch fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadien ist eine Abtreibung mittels Saugkürretage oder dem Antigestagen Mifepriston nicht mehr möglich. Ab der 14. SSW bzw. einem biparietalem Kopfdurchmesser von etwa zwei Zentimetern muss das Kind nach Prostaglandingabe vaginal auf die Welt gebracht werden (177).

Bei der schwangeren Frau kann dieser Eingriff eine schwere psychologische Krise auslösen, da die Schwangerschaft meist gewollt ist und zu diesem Zeitpunkt häufig bereits eine emotionale Bindung zu dem ungeborenen Kind aufgebaut wurde (178). Des Weiteren ist es denkbar, dass es für die betroffenen Schwangeren eine enorme psychische Belastung ist, die Abtreibung in Form von der Geburt ihres behinderten Kindes bewusst erleben zu müssen. Andererseits kann der bei der Geburt stattfindende Abschied vom Kind für die weitere Bewältigung des Erlebten hilfreich sein. Abschiedsrituale wie das Ansehen des Kindes, die Namensgebung, die Segnung oder Bestattung können einen wichtigen Schritt in der Trauerverarbeitung darstellen. Wenn dies nicht gewünscht wird, ist es jedoch auch zu akzeptieren. Die betroffenen Frauen sollen selbst entscheiden, welchen Weg sie nach einem Schwangerschaftsabbruch gehen möchten (179).

Wie belastend ein später Schwangerschaftsabbruch nach pränatal diagnostizierter Fehlbildung sein kann und wie er weitere Schwangerschaften beeinflusst, zeigt eine Untersuchung von Wollenschein et al. (180), die an 56 Frauen durchgeführt wurde. Fast die Hälfte der befragten Frauen gab an, auch zwei Jahre nach dem Schwangerschaftsabbruch eine deutliche oder sehr deutliche emotionale Präsenz dieser vergangenen Schwangerschaft zu erleben. Darüber hinaus empfindet die Mehrheit eine erneute Schwangerschaft nach dem vorherigen Verlust des Kindes emotional belastend.

Es ist sicherlich für keine der betroffenen Frauen einfach, sich zu einer Abtreibung zu entschließen. Heider et Steger (181), stellten in Interviews mit elf Frauen fest, dass die Entscheidung für einen Schwangerschaftsabbruch nach pränatal diagnostizierter schwerer fetaler Fehlbildung im Nachhinein oft angezweifelt oder bereut wird. So bewertete über ein Drittel der befragten Frauen ihre Wahl im Rückblick als ambivalent oder falsch.

Neben der soeben ausführlich erläuterten schweren Situation der Mutter, geht ein später Schwangerschaftsabbruch des Weiteren auch für die behandelnden Ärzte mit emotionalen, rechtlichen und ethischen Problemen einher. Der Schutzanspruch eines zum Zeitpunkt des Abbruches lebensfähigen Kindes unterscheidet sich intuitiv nicht grundlegend von demjenigen eines geborenen (178). Und dennoch wird dem einen das Recht auf Leben verwehrt, während es dem anderen zugesprochen wird.

Ist es ein ethischer Widerspruch, dass zu früh und behindert geborene Kinder behandelt werden müssen, wohingegen bei vorgeburtlich diagnostizierter Behinderung das Kind bis vor der Geburt abgetrieben werden darf (182)? Schließlich haben sie die gleichen Voraussetzungen. Ein Unterschied ist jedoch eine unterschiedliche Bewertung der Prinzipien der biomedizinischen Ethik. Im Fall der pränatal diagnostizierten Behinderung wird das Recht auf Autonomie der Mutter stärker gewichtet, als das Recht auf Leben des Kindes. Von Vertretern der abgestuften Schutzwürdigkeit von Ungeborenen, wird Kindern in diesem Entwicklungsstadium dieses Recht ohnehin abgesprochen. Ist das Kind jedoch bereits geboren, hat es selbst nach deren Ansicht das Recht auf Leben erlangt. Dieses wiegt stets schwerer als das Recht auf Selbstbestimmung der Mutter.

Bei einem sehr späten Schwangerschaftsabbruch kann eine extrauterine Lebensfähigkeit des Kindes nicht ausgeschlossen werden (176). Das Kind kann also im Rahmen seiner eigenen Abtreibung lebend auf die Welt kommen, wie es im sogenannten

„Oldenburgerfall“ mit Tim geschah. Nachdem seine Mutter nach pränatal diagnostiziertem Down-Syndrom mit Suizid gedroht hatte, falls ihr eine Abtreibung verweigert werden würde, wurde der Schwangerschaftsabbruch, den Tim überlebte, in der 25. SSW eingeleitet. Da aufgrund seiner Behinderung der baldige Tod erwartet wurde, wurde er nicht gleich intensivmedizinisch versorgt, sondern erst zehn Stunden später, als er wider Erwarten nicht starb. Dieses Vorgehen führte vermutlich zu weiteren schweren Behinderungen des Kindes (178).

Wird eine Abtreibung vom Kind überlebt, steht der behandelnde Arzt vor einem Konflikt. Zum einen hat er die Wahl, einem Kind, das eigentlich nicht geboren werden sollte, eine intensivmedizinische Versorgung zukommen zu lassen und es so am Leben zu erhalten. Zum anderen kann er entscheiden, es angesichts der schweren Behinderung und in Erwartung eines früh eintretenden Todes lediglich palliativmedizinisch zu behandeln und sterben zu lassen. Um diese Problematik zu umgehen, kann der Arzt das Kind vor Einleiten des Abbruchs mittels einer Kaliumchloridinjektion in das fetale Herz töten. Dieser Fetozyd ist rechtlich nicht strafbar, widerspricht allerdings dem allgemeinen Moral- und Rechtsempfinden und ist sowohl emotional belastend, als auch ethisch umstritten (178).

#### **4.4. Fallbeispiele**

Um die ethische Problematik in der Pränataldiagnostik zu verdeutlichen, werden im Folgenden Fallbeispiele nach den „Prinzipien der biomedizinischen Ethik“ von Beauchamp und Childress bearbeitet. Dabei ist es nicht bedeutend, eine Lösung zu präsentieren, vielmehr sollen die verschiedenen Sichtweisen dargestellt und die Vielschichtigkeit dieser Thematik aufgezeigt werden.

##### ***4.4.1. Schwangerschaft bei fetalem Katzenschreisyndrom***

*Eine 30-jährige Patientin, zum ersten Mal schwanger, kam in der 30. SSW zur Abklärung an unser Pränatalzentrum. Die Zuweisung lautete auf Small-for-age-Fetus. Sonographisch fielen eine asymmetrische Wachstumsretardierung, eine Kleinhirnhypoplasie mit großer Cisterna magna und eine Oligohydramnie auf. Aufgrund dieser Situation wurde eine*

*invasive Diagnostik empfohlen und eine Chordozentese (FBS) zur Karyotypisierung durchgeführt. Am Ende der 31. Woche lag der Chromosomenbefund vor: Deletion 5 P. Cri-du-chat-Syndrom (Katzenschreisyndrom). Im gemeinsamen Konzil mit der Genetikerin und dem Neonatologen wurde festgestellt, dass mit schweren phänotypischen Veränderungen zu rechnen sei: mit Mikrozephalie, Hypotelorismus und Mandibulahypoplasie. Eine ausgeprägte Kleinhirnhypoplasie sowie eine deutliche Wachstumsretardierung waren zusätzlich festgestellt worden.*

*Es folgt ein ausführliches Aufklärungs- und Beratungsgespräch. Von Seiten der Kinderärzte wird ein passives Management als vertretbar erachtet und dies auch den Eltern so angeboten. In den nächsten Tagen wird eine neuerliche Besprechung der Situation anberaunt. Die Schwangere kommt in Begleitung ihres Mannes und fordert den sofortigen Schwangerschaftsabbruch. Aufgrund einer agitiert-depressiven Reaktion wird eine psychologische Begleitung in die Wege geleitet. Ambulante psychologische Gespräche sind alsbald wegen der heftigen psychischen Irritation der Patientin nicht mehr zielführend. Sie wird aufgrund zunehmender suizidaler Gefährdung in der psychiatrischen Klinik stationär aufgenommen. Dem Begehren der Patientin nach einem Schwangerschaftsabbruch wird aufgrund der Schwangerschaftsdauer - mittlerweile 32. SSW - nicht stattgegeben. Die Frau muss das Kind letztlich austragen und entbindet in einem auswärtigen Krankenhaus unter kontinuierlicher psychologischer Betreuung und Begleitung.*

*Das Kind mit Cri-du-chat-Syndrom wurde in der 41. SSW problemlos vaginal geboren. Es hatte ein Geburtsgewicht von 2000 g, war ein reifer, dystropher Knabe mit auffallendem Gesicht mit Hypertelorismus, antimongoloiden Lidachsen, prominenter Stirn, hohem Gaumen und kurzem Unterkiefer. Es hatte leicht dysplastische, tiefsitzende Ohren und beidseits extreme Klumpfüße. Insgesamt war das Kind für einen Monat in stationärer Betreuung, wobei es in den ersten 2 Lebenswochen zu keiner, danach zu einer relativ raschen Gewichtszunahme kam. Leistenhernien wurden beiderseits durch Herniotomie behoben. Bei Entlassung ging es dem Kind soweit gut. Als Prozedere wurden eine altersgemäße Ernährung, Rachitisprophylaxe, regelmäßige Gewichtskontrollen und Prepulsid zur Darmregulierung vorgegeben, sowie Kontakt mit der Kinderabteilung am orthopädischen Spital Wien-Speising aufgenommen. Die operative Korrektur der Klumpfüße wurde zu einem späteren Zeitpunkt vereinbart. Das Kind wurde in ein*

*Frühförderprogramm integriert. Bis dato hat es sich den Umständen entsprechend gut entwickelt. Der Knabe ist jetzt 3 Jahre alt (140).*

Bei Schwangerschaftsabbrüchen kollidiert das Prinzip Respekt der Autonomie der Schwangeren mit dem Prinzip der Schadensvermeidung.

Nach dem Autonomieprinzip hat die Patientin das Recht, eigene Entscheidungen zu treffen, die vom behandelnden Arzt akzeptiert werden müssen (150). Ihrem Wunsch nach einem Schwangerschaftsabbruch müsste demnach im Rahmen des Anspruches auf Selbstbestimmung stattgegeben werden. Nach dem Prinzip der Schadensvermeidung müssen schädigende Eingriffe unterlassen werden (150). Da ein Schwangerschaftsabbruch in der Regel mit dem Tod des Kindes einhergeht, de facto also eine Schädigung des Kindes erfolgt, darf dieser zur Wahrung des Prinzips nicht durchgeführt werden. Wie ersichtlich, ist es nicht möglich beide Prinzipien zu befolgen, da sie zu einer widersprüchlichen Handlung führen. Aus diesem Grund ist es erforderlich, eine Gewichtung vorzunehmen.

In dem Fallbeispiel erachteten die behandelnden Ärzte das Prinzip des Nichtschadens als bedeutender als das Prinzip des Respekts der Autonomie, weshalb sie der Schwangeren einen Schwangerschaftsabbruch verweigerten. Rein rechtlich gesehen, wäre aufgrund der augenscheinlichen enormen psychischen Belastung der Frau, auch ein Abbruch in der 32. SSW legitim gewesen (siehe Kapitel 3). Dennoch wird die Schwangere, trotz suizidaler Gefährdung, gezwungen ihr Kind auszutragen. Ihr Recht auf Selbstbestimmung wird nicht als wesentlich angesehen.

Dabei stellt sich die Frage, ob eine Frau in dieser Situation überhaupt einen Anspruch darauf hat, eine autonome Entscheidung zu treffen. Hierbei scheint, trotz des möglichen Vorwurfs der Diskriminierung, die Schwere der Einschränkung des Kindes von Bedeutung zu sein. Die wenigsten würden einen Schwangerschaftsabbruch zu einem solch späten Zeitpunkt respektieren, wenn dadurch ein so gut wie vollständig entwickeltes, völlig gesundes Kind ums Leben kommt. Leidet das Kind hingegen an einer sehr schweren Fehlbildung, erfolgt die Beurteilung nach anderen Maßstäben. Diese ethisch bedenkliche Ungleichheit wurde in dieser Arbeit bereits dargelegt.

Beim Cri-du-chat-Syndrom (Katzenschreisyndrom) handelt es sich um eine Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 5. Charakteristisch für dieses Krankheitsbild ist ein eigentümliches Wimmern und schrilles Schreien des betroffenen Kindes, das dem Miauen junger Katzen ähnelt. Neben den typischen phänotypischen Veränderungen wie Mikrozephalie, Hypertelorismus, Epikanthus und Mikrogenie sind die Kinder in der psychomotorischen und geistigen Entwicklung stark zurückgeblieben (172). Das Leben mit einem am Cri-du-chat-Syndrom erkranktem Kind geht für die Frau folglich sowohl mit größerer psychischer und finanzieller Belastung, als auch mit erhöhtem Betreuungsaufwand einher. Aufgrund der Entscheidung der Ärzte muss sie, gegen ihren ausdrücklichen Willen, dieses Kind auf die Welt bringen und, falls sie es behält, ihr restliches Leben für dieses sorgen.

Wird der Mutter durch die Geburt ihres Kindes gar Schaden zugefügt? Auf dem ersten Blick ist es offensichtlich, dass nach dem Prinzip der Schadensvermeidung eine Abtreibung verhindert werden muss. Bei näherer Betrachtung muss man sich eingestehen, dass es gerade aufgrund des schlechten psychischen Zustandes der Mutter, durchaus möglich ist, dass sie durch diese Vorgangsweise Schaden nimmt. Eo ipso kann, selbst wenn die behandelnden Ärzte nach dem Prinzip der Schadensvermeidung handeln, dennoch Schaden entstehen.

Das Prinzip der Fürsorge ähnelt dem Prinzip der Schadensvermeidung, verpflichtet den Arzt jedoch zu aktivem Handeln (150). Nach dieser Definition würde ein Schwangerschaftsabbruch ein Zeichen für die Fürsorge gegenüber der Mutter sein. Diese Meinung wird jedoch gewiss nicht von allen vertreten. Auch wenn es sich bei der Weigerung einen Schwangerschaftsabbruch durchzuführen, nicht um eine aktive Tat handelt, kann dies durchaus als Fürsorge gegenüber dem Kind verstanden werden.

Das Prinzip der Gerechtigkeit kann ebenfalls zugunsten beider Parteien ausgelegt werden. Das mag verwirrend erscheinen, man muss jedoch bedenken, dass es sich bei einer Schwangerschaft um einen Spezialfall in der biomedizinischen Ethik handelt. So behandelt der Arzt de facto zwei Patienten, die Mutter und das Kind, weshalb es durchaus plausibel ist, dass ein und dasselbe Prinzip von Beauchamp und Childress unterschiedlich interpretiert werden kann.

Nach dem Prinzip der Gerechtigkeit sollten gleiche Fälle gleich behandelt werden (150).

Die schwangere Frau könnte also argumentieren, dass ein Abbruch in ihrer Situation gerecht wäre, da bereits viele Schwangerschaften bei Behinderung des Kindes zu einem gleich späten Schwangerschaftszeitpunkt beendet wurden. Die Tatsache, dass ihr diese Option verwehrt bleibt, widerspricht dem Egalitarismus. Andererseits werden andere Kinder mit derselben Erkrankung nicht abgetrieben, sondern erhalten ein Recht auf Leben. Für das betroffene Kind ist es also nicht fair, wenn es diese Möglichkeit nicht bekommt. Auch hier kann das Gleichheitsmodell nicht verwirklicht werden.

Wie ersichtlich, gibt es keine einheitliche Lösung, wie in dieser Situation gehandelt hätte werden sollen. Andere Ärzte hätten vielleicht eine andere Entscheidung getroffen, das Recht auf Autonomie der Mutter als am wichtigsten eingestuft und einen Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. In Folge wäre das Leben der Mutter anders verlaufen.

In dem beschriebenen Fall haben sich die Eltern schlussendlich arrangiert und betreuen ihr Kind gut (140).

#### ***4.4.2. Gibt es eine Pflicht auf pränatales Nichtwissen?***

*Vera K. wurde als erstes und einziges Kind nicht-konsanguiner 23-jähriger Eltern geboren. Das Geburtsgewicht von Vera betrug 2150 g, Länge 46 cm, Kopfumfang 31 cm. Vera hatte multiple Fehlbildungen: Minderwuchs, Mikrozephalie, Aplasie des rechten und Hypoplasie des linken Daumens, Katarakt rechts, Hüftdysplasie mit Hüftluxation links, aber keine Fehlbildungen der inneren Organe.*

*Aufgrund der Fehlbildungen wurde unmittelbar nach der Geburt der klinische Verdacht auf Vorliegen einer Fanconi-Anämie (FA) geäußert. Etwa 70% der betroffenen FA-Patienten haben angeborene Fehlbildungen, bei den meisten Patienten geht die Erkrankung mit Knochenmarkversagen im frühen Kindesalter einher. Außerdem haben FA-Patienten ein hohes Risiko für Leukämien im Kindesalter und für solide Tumoren im späteren Lebensalter. Die Fanconi-Anämie kann durch Mutationen in derzeit zwölf bekannten Genen verursacht werden, die mit unterschiedlich schweren Verläufen assoziiert sind. Die FA wird in den meisten Fällen autosomal-rezessiv vererbt, wodurch für Geschwister eines betroffenen Kindes ein geschlechtsunabhängiges Wiederholungsrisiko von 25% besteht.*

*Die mikroskopische Analyse der Chromosomenbrüchigkeit als Suchtest bestätigte das Vorliegen einer Fanconi-Anämie bei Vera. Zudem ergab sich aufgrund der extrem hohen spontanen Chromosomenbrüchigkeit ein erster Hinweis darauf, dass Vera möglicherweise von einer sehr schwerwiegenden Form der Fanconi-Anämie betroffen sein könnte, die bereits im frühen Kindesalter zu multiplen soliden Tumoren führt. Die weiterführende molekulargenetische Diagnostik bestätigte diesen Verdacht: Bei Vera wurden zwei unterschiedliche Mutationen in beiden von Mutter bzw. Vater ererbten Kopien des Gens FANCD1 nachgewiesen, was einer Reinerbigkeit entspricht.*

*Das FANCD1-Gen ist identisch mit dem Brustkrebs-Gen BRCA2. Durch die Diagnose FANCD1 bei Vera kann zugleich auf die genetische Konstellation bei beiden Eltern geschlossen werden: Sie müssen beide mischerbig für Mutationen im BRCA2-Gen sein. Mischerbige Mutationen (d. h. Veränderungen nur in einer der beiden Genkopien) im Brustkrebsgen BRCA2 führen zu einem sehr hohen Risiko für Brustkrebs und für Ovarialkarzinome bei weiblichen Trägerinnen und auch zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko bei männlichen Trägern.*

*Angaben zur Größenordnung des Risikos sind nach wie vor schwierig, weil unterschiedliche Mutationen in BRCA2 in den Familien vorkommen und populationsbezogene Daten fehlen. Es ist davon auszugehen, dass bei weiblichen Trägerinnen das lebenslange Risiko für Brustkrebs in einer Größenordnung von 50–80% liegt, das für Ovarialkarzinome bei 10–20%. Deutlich geringer ist das Risiko bei männlichen Trägern von BRCA2-Mutationen, das Risiko für Brustkrebs dürfte bei ihnen in einer Größenordnung von ca. 10% liegen.*

*BRCA2-assoziierte Krebserkrankungen können sich bereits vor dem vierzigsten Lebensjahr manifestieren, aber praktisch nie im Kindes- oder Jugendalter. Mithin sieht sich das Elternpaar durch die genetische Abklärung der Krankheit ihrer Tochter zum einen mit einem erheblichen Wiederholungsrisiko für weitere Geschwister konfrontiert, zum anderen und völlig unvorhergesehen für sich selbst mit einem sehr hohen Krebsrisiko bei Frau K. und einem erhöhten Krebsrisiko bei Herrn K.*

*Vera verstarb im Alter von 2½ Jahren an einem inoperablen Gehirntumor. Frau und Herr K. haben weiteren gemeinsamen Kinderwunsch. Im Rahmen einer genetischen Beratung*

*äußern sie, dass sie bei einer weiteren Schwangerschaft eine vorgeburtliche Diagnostik wünschen. Im Falle, dass das Kind erneut reinerbig beide Mutationen tragen würde, also von der gleichen schwerwiegenden Form der Fanconi-Anämie betroffen sein würde, sind sie zum Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation entschlossen. Frau K. würde sich allerdings auch im Falle eines mischerbigen Befundes bei einem weiblichen Feten aufgrund seines im Erwachsenenalter hohen Risikos für Brustkrebs und/oder Ovarialkarzinom für einen Abbruch der Schwangerschaft entscheiden.*

*Sie äußert in der genetischen Beratung, dass es für sie selbst extrem belastend ist, mit der Diagnose einer BRCA2-Mutation und der damit verbundenen starken Krebsgefährdung zu leben, und dass sie dies einer Tochter nicht zumuten möchte. Im Falle eines mischerbigen männlichen Feten, der ein weniger ausgeprägtes Krebsrisiko hätte, ist das Paar ambivalent und hat noch keine Festlegung für oder gegen einen Schwangerschaftsabbruch getroffen.*

*Im Rahmen einer molekulargenetischen pränatalen Diagnostik müsste auf beide Mutationen untersucht werden, weil nur dadurch das Erkrankungsrisiko für die kindliche Fanconi-Anämie ermittelt werden kann. Gleichzeitig würde damit aber auch herausgefunden werden, ob der Fetus mischerbig ist und lediglich ein – abhängig vom Geschlecht unterschiedlich stark ausgeprägt – erhöhtes Krebsrisiko im Erwachsenenalter hat (183).*

Auf den ersten Blick ähnelt dieses Fallbeispiel der vorhin beschriebenen Situation stark. In beiden Fällen wird der Wunsch nach einem Schwangerschaftsabbruch, der von der ersten Patientin vehement verlangt und von der zweiten Patientin erwogen wird, zum Konflikt. Die zentrale ethische Problematik dieser Geschichte besteht allerdings nicht nur in der Frage nach der Zulässigkeit einer Abtreibung, sondern vor allem darin, ob die pränatale Testung des Kindes überhaupt durchgeführt bzw. die diagnostischen Ergebnisse der Patientin mitgeteilt werden sollen.

Nach dem Prinzip der Autonomie sollte die Entscheidung der Mutter, die eine vorgeburtliche Untersuchung möchte, respektiert werden. Ihr Wunsch nach einem gesunden Kind ist nachvollziehbar. Durch die schwere Erkrankung ihrer Tochter hat sie bereits viel Leid ertragen und mit ihrem Tod wohl das Schlimmste durchstanden, was einer

Mutter passieren kann. Wie die Geschichte von Vera K. zeigt, kann die Fanconi-Anämie mit ausgeprägten Fehlbildungen einhergehen, und bereits im Kindesalter zu soliden Tumoren führen (183). Aufgrund der schweren Verlaufsform erscheint es folglich legitim, dass eine pränatale Diagnostik auf diese Erkrankung durchgeführt wird. Auch ein Schwangerschaftsabbruch bei positivem Befund wird wahrscheinlich von den meisten Menschen verstanden oder zumindest akzeptiert.

Die Tatsache, dass die Patientin allerdings auch wissen möchte, ob ihr Kind an einer Mutation im BRCA2- Gen leidet, und im Falle dieser Diagnose bei einem Mädchen eine Abtreibung wünscht, ist ethisch bedenklich und zwingt einen, sich mit der Frage zu beschäftigen, ab welchem Schwere grad einer Krankheit ein Schwangerschaftsabbruch gerechtfertigt ist.

Eine Mutation im BRCA2-Gen führt zu einem stark erhöhten Risiko für Brustkrebs sowie zu einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko. Allerdings manifestieren sich diese Erkrankungen im Gegensatz zur Fanconi Anämie so gut wie nie im Kindes- oder Jugendalter (183). Die Mutationsträger können also bis zum Ausbruch der Krankheit ein völlig normales und uneingeschränktes Leben führen. Zudem ist es, trotz der hohen Wahrscheinlichkeit, nicht zwingend, dass die Betroffenen überhaupt an einer dieser beiden Krebsarten erkranken. Bricht die Krankheit dennoch aus, besteht mithilfe diverser Behandlungsmöglichkeiten die Chance auf Heilung.

Folglich ergibt sich eine völlig andere Ausgangssituation als bei angeborenen schweren Fehlbildungen. Das ohnehin zu hinterfragende Argument der geringen Lebensqualität von einem seit Geburt schwerkranken Kindes ist hier nicht zulässig. Auch ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund enormer psychischer Belastung der Mutter ist in diesem Fall kritisch zu hinterfragen. Immerhin erkrankt im Laufe ihres Lebens jede neunte Frau an Brustkrebs (184). Es handelt sich um eine häufige Erkrankung, die jeden treffen und nicht verhindert werden kann.

Nach dem Prinzip der Schadensvermeidung dürften die behandelnden Ärzte die erwünschte pränatale Testung nicht durchführen, da ein positiver Befund mit einem Schwangerschaftsabbruch einhergeht, und somit zu einer Schädigung des Kindes führt. Allerdings kann, wie im ersten Fall, argumentiert werden, dass eine schwere Erkrankung

wie die Fanconi Anämie möglicherweise eine psychische Belastung für die Mutter darstellt. Diese Belastung kann auch als Schädigung ihrer psychischen Gesundheit aufgefasst werden.

Die Pränataldiagnostik der Fanconi-Anämie ist folglich auch nach dem Prinzip der Schadensvermeidung gerechtfertigt, wenn die potentielle Schädigung der Mutter als bedeutender angesehen wird, als die Schädigung des Kindes.

Inwieweit hingegen das Wissen der Mutter um eine möglicherweise spätmanifestierende Krankheit ihres Kindes zu einer psychischen Beeinträchtigung führt, kann nicht pauschal angegeben werden. Allerdings ist es weitaus schwieriger zu argumentieren, dass eine Brustkrebskrankung eines erwachsenen Kindes zu einer psychischen Schädigung der Mutter führt, und mithilfe von Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbruch hätte verhindert werden sollen. Die Pränataldiagnostik bezüglich des BRCA2-Gens darf also nach dem Prinzip der Schadensvermeidung nicht durchgeführt werden.

Wie im Fallbeispiel erläutert, ist es jedoch nicht möglich, lediglich eine vorgeburtliche Untersuchung bezüglich der Fanconi-Anämie durchzuführen, unweigerlich erhält man dabei Informationen über das BRCA2-Gen. Das führt zu einem weiteren ethischen Konflikt. Die behandelnden Ärzte müssen nach dem Prinzip der Schadensvermeidung der Patientin das Ergebnis der pränatalen Testung bezüglich des BRCA-Gens vorenthalten. Das ist allerdings ein großer Eingriff in die Autonomie der Patientin. Der Zugriff auf bereits vorliegende Informationen, die für die werdende Mutter über Fortführen oder Abbruch einer Schwangerschaft entscheiden, wird verweigert und somit das Recht auf Selbstbestimmung verwehrt.

Das Prinzip der Fürsorge fordert ein aktives Handeln der Ärzte (150). Das ist in diesem Fall schwierig, da aktive Taten, wie die Durchführung der pränatalen Testung oder das Verkünden der Testergebnisse zur Abtreibung des Kindes führen, und somit nicht mit dessen Recht auf Fürsorge konform sind.

Bezieht man das Fürsorgeprinzip hingegen auf die Mutter, wird mit diesen Handlungen der Grundsatz der Fürsorge erfüllt. Da der Arzt mit Mutter und Kind zwei Patienten hat, muss nicht nur zwischen den unterschiedlichen Prinzipien eine Gewichtung erfolgen, sondern, wie in diesem Fall, auch innerhalb eines Prinzips. Ob der behandelnde Arzt das

Fürsorgeprinzip zugunsten der Mutter oder zugunsten des Kindes auslegt, ist also davon abhängig, welche Position er als bedeutender betrachtet.

Nach dem Prinzip der Gerechtigkeit sollte die pränataldiagnostische Untersuchung durchgeführt und die Ergebnisse der Patientin mitgeteilt werden. Jede Frau hat die Möglichkeit sich einer vorgeburtlichen Diagnostik zu unterziehen, deshalb sollte diese auch der Patientin nicht verweigert werden. Der Sinn und Zweck des Eingriffs ist es, frühzeitig über Fehlbildungen und Erkrankungen des Kindes Bescheid zu wissen, der Frau die gewünschten Informationen vorzuenthalten entbehrt folglich jeglicher Logik.

Gleiche Fälle sollten gleich behandelt werden (150). Genau darin besteht in diesem Fall jedoch das Problem. Es ist ungewöhnlich, dass eine Patientin eine pränatale Diagnostik einer spät manifestierenden potentiell heilbaren Erkrankung wünscht. Für viele ist es moralisch anders zu bewerten, wenn als Konsequenz der Testung ein Kind aufgrund einer schweren Behinderung oder wegen einer möglicherweise irgendwann im Laufe des Lebens auftretenden Krankheit abgetrieben wird. Letzteres erweckt noch viel mehr den Anschein der willkürlichen strikten Selektion, die lediglich gesunden Individuen das Recht auf Leben zuspricht. Der beschriebene Fall entspricht also nicht den meisten anderen Fällen mit Wunsch nach Pränataldiagnostik, in denen lediglich schwere Erkrankungen festgestellt werden sollen. Er weist moralisch relevante Unterschiede auf, weshalb eine ungleiche Behandlung, also der Verzicht auf die Bekanntgabe der Testergebnisse, gerechtfertigt ist (150).

Es ist eine wahrlich schwierige Entscheidung der behandelnden Ärzte, ob der Patientin der vollständige pränataldiagnostische Befund mitgeteilt werden soll oder nicht. In Deutschland bekommen die Mediziner mithilfe der Rechtsprechung Unterstützung. So ist, wie bereits in dieser Arbeit erläutert, nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz, die pränatale Diagnostik von spätmanifestierenden Erkrankungen, die erst nach vollendetem 18. Lebensjahr ausbrechen, verboten (175).

## 5. Conclusio

Mithilfe der modernen Methoden der Pränataldiagnostik können Fehlbildungen des Kindes bereits in utero festgestellt werden. Insbesondere die NIPT bietet die Möglichkeit, gewisse Gendefekte bereits in einem sehr frühen Stadium zu erkennen, ohne dabei das Risiko eines Aborts einzugehen. Nachdem bereits das gesamte fetale Genom mittels dieser Technik sequenziert werden konnte (123), ist es nur naheliegend anzunehmen, dass es in Zukunft weitere Fortschritte in diesem Bereich geben wird. Die wichtige Frage, die man sich als Inanspruchnehmer dieser Testverfahren stellen muss, ist, wie man mit den erhaltenen Informationen über das Ungeborene umgeht. Aus diesem Grund war es sowohl eine Notwendigkeit als auch ein besonderes Anliegen, dass im Rahmen dieser Arbeit nicht nur der wissenschaftliche Kontext sondern auch die ethische Problematik, die mit der Pränataldiagnostik einhergeht, Beachtung findet.

Der wohl größte Kritikpunkt von Gegnern der vorgeburtlichen Diagnostik ist der Vorwurf der Selektion. Die durch die Untersuchung festgestellten Fehlbildungen des Ungeborenen führen oftmals zu Schwangerschaftsabbrüchen (169). Der Fetus mit Behinderung scheint nicht das gleiche Recht auf Leben wie ein Gesunder zu haben.

Auch der Einfluss von Pränataldiagnostik auf die Mutter-Kind-Beziehung ist nicht zu unterschätzen. Bindungsprozesse werden bis zum Erhalt eines unauffälligen Befundes ausgesetzt (140), in dieser Zeit besteht lediglich eine „Schwangerschaft auf Probe“ (158). Unweigerlich mit vorgeburtlichen Testmethoden verbunden ist aufgrund der Abtreibungen die wohlbekannt ethische Problematik zwischen Recht auf Leben des Fetus und Recht auf Selbstbestimmung der Mutter.

Für die soeben erläuterten Problemstellungen gibt es keine Regeln, die Ärzten vorgeben, wie sie zu handeln haben. Es existieren keine Guidelines, die befolgt werden sollen. Das macht den Umgang mit solchen Situationen schwierig. Die Prinzipien der biomedizinischen Ethik von Beauchamp und Childress bieten einen guten Ansatz, um ethische Fragestellungen in der Medizin zu bearbeiten (150).

Wie in den beiden Fallbeispielen in dieser Arbeit ersichtlich, ist es trotz Kenntnisse der biomedizinischen Prinzipien jedoch nicht einfach, eine zufriedenstellende Lösung einer

ethischen Konfliktsituation zu finden. In jeder Situation muss eine gut begründete, fallbezogene Abwägung der Prinzipien erfolgen. Dabei ist es durchaus möglich, dass die moralischen Grundüberzeugungen Einfluss auf die Gewichtung der Prinzipien haben (150). So wird beispielsweise jemand, für den der Schutz des fetalen Lebens oberstes Gebot ist, das Prinzip der Schadensvermeidung immer zugunsten des Kindes auslegen und als wichtiger als das Prinzip der Autonomie erachten.

Da die biomedizinischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress lediglich eine ethische Orientierung darstellen sollen (150), ist es durchaus legitim, dass in ein und demselben Fall unterschiedliche Entscheidungen getroffen werden. Wichtig ist es, die ethische Problematik der Situation zu hinterfragen.

Die Methoden der Pränataldiagnostik mögen das Schwangerschaftserleben verändert und die werdenden Eltern in Konfliktsituationen gebracht haben, denen sie sonst nicht ausgesetzt wären. Allerdings genießt beispielsweise der Ultraschall, der ebenso zu den pränataldiagnostischen Untersuchungen zählt, in der Gesellschaft einen hohen Stellenwert, da er es möglich macht, das Ungeborene zu sehen und so bereits einen Kontakt herzustellen.

Im besten Fall kann ein unauffälliges Ergebnis in der vorgeburtlichen Diagnostik zumindest gewisse Erkrankungen ausschließen und den werdenden Eltern Ängste nehmen. Im traurigen Fall einer diagnostizierten Anomalie besteht eventuell die Möglichkeit bereits intrauterin eine Therapie zu beginnen; ansonsten haben die werdenden Eltern Zeit sich auf die neue Situation einzustellen und die für sie richtige Entscheidung zu treffen.

Die moderne Pränataldiagnostik ist ein großer Fortschritt in der Wissenschaft und bietet ungeahnte Möglichkeiten. Wichtig dabei ist, dass es sich im wahrsten Sinn des Wortes um eine *Möglichkeit* handelt. Kein Paar soll sich verpflichtet fühlen, das Angebot der vorgeburtlichen Untersuchungen in Anspruch nehmen zu müssen. All jene, die sich für den Einsatz von PND entscheiden, sollten sich neben den medizinischen Grenzen auch über die ethischen Fragestellungen, die mit dieser Thematik verbunden sind, im Klaren sein.

Mithilfe dieser Arbeit ist es hoffentlich gelungen, diese Aspekte der Pränataldiagnostik ins Bewusstsein zu bringen.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) De Gruyter. Pschyrembel Premium online. Available at: <http://www.degruyter.com.pschyrembel.han.medunigraz.at/view/db/pschyprem>. Accessed January 5, 2015.
- (2) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. Taschenlehrbuch Humangenetik. 8. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 405, 412, 398, 404, 399, 422-423, 399, 414, 417.
- (3) Rath W, Gembruch U, Schmidt S. Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik- Erkrankungen- Entbindung. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 32-36, 94, 39, 81-84, 162-163, 165, 174-175, 168, 172, 90.
- (4) Wieacker P, Steinhard J. Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen: The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(48): 857-62.
- (5) Sancken U, Burfeind P, Engel W. Die Bedeutung des mütterlichen Alters für die Entstehung von numerischen Chromosomenabberationen. J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (2): 109-14.
- (6) Beckermann MJ, Perl FM. Frauen- Heilkunde und Geburts-Hilfe Band 2. 1. Auflage. Basel: Schwabe; 2004. p. 990-997, 1005.
- (7) Norwitz ER, Levy B. Noninvasive Prenatal Testing: The Future Is Now. Rev Obstet Gynecol. 2013; 6(2): 48-62.
- (8) Engel W, Sancken U, Laccone F. Das väterliche Alter aus humangenetischer Sicht. J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (4), 263-267.
- (9) Binns V, Hsu N. Prenatal diagnosis. Encyclopedia of life sciences 2002. Available at: <http://www.pdfdrive.net/prenatal-diagnosis-secondary-article-universitat-de-lleida-e3068020.html>. Accessed January 23, 2015.

- (10) Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. Die Geburtshilfe. 4. Auflage. Heidelberg: Springer; 2006 p. 126, 131, 136, 133.
- (11) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.). Pränataldiagnostik. Ein Handbuch für Fachkräfte aus Medizin und Beratung . Köln; 2010 p. 65, 69, 30-35, 37-42.
- (12) Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal screening methods for aneuploidies. N Am J Med sci. 2013 Mar; 5(3): 182-90.
- (13) Weinstein ND, Klein WM. Resistance of personal risk perceptions to debiasing interventions. Health Psychol. 1995 Mar; 14(2): 132-40.
- (14) Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.). Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik. Repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik 2006. Köln; 2006.
- (15) Sohn C, Holzgreve W. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 108-109, 369, 111-118, 120-121, 124-127, 369-378, 355, 536, 357-358, 146, 481, 479, 484-489, 493, 500-503, 510- 518, 543-546.
- (16) Schrauder MG. Praxistipp Ultraschalldiagnostik. Messung und Beurteilung der Nackentransparenz. Geburtsh Frauenheilk 2012; 72:36-38.
- (17) Merz E. Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Lehrbuch und Atlas. Band 2: Geburtshilfe. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2002. p 10, 237-238, 541.
- (18) Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011; 31: 7-15.
- (19) Loibl J, Esser T, von Hofacker N, Roos R, Grab D. Pleuraerguß bei Down-Syndrom- ein „Softmarker“? Z Geburtshilfe Neonatol. 2009; 213- FV\_G\_08\_07.

- (20) Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 259-264.
- (21) Cicero S, Longo D, Rembouskos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11- 14 weeks of gestation and chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 31-35.
- (22) Gembruch U, Hecher K, Steiner H. *Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.* 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p 87-88, 130, 20-22, 592.
- (23) Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22: 135-137.
- (24) Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11+0 to 13+6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):503-6.
- (25) Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):512-7.
- (26) Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Dec;12(6):380-4.
- (27) Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 609-612.

- (28) Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11-14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89:1071-1073.
- (29) Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomie 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 22-27.
- (30) Plasencia W, Dagklis T, Sotiriadis A, Borenstein M, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle at 11+0 to 13+6 weeks`gestation- reproducibility of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jan;29(1):18-21.
- (31) Molina F, Persico N, Borenstein M, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16- 24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Apr;31(4):384-7.
- (32) Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, Persico N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Mar;196(3):271.e1-4.
- (33) Sonek J, Borenstein M, Downing C, McKenna D, Neiger R, Croom C, Genrich T, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks`gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Aug;197(2):160.e1-5.
- (34) Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jul;32(1):5-11.
- (35) Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Dec;16(7):610-3.

- (36) Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008 Sep;23(9):1968-75.
- (37) Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet.* 1997 Mar 17;69(2):207-16.
- (38) Rudolph AM, Heymann MA. Cardiac output in the fetal lamb: the effects of spontaneous and induced changes of heart rate on right and left ventricular output. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 Jan 15;124(2):183-92.
- (39) Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2001 Oct;20(10).
- (40) Stressig R, Kozlowski P, Froehlich S, Siegmann HJ, Hammer R, Blumenstock G, Kagan KO. Assessment of the ductus venosus, tricuspid blood flow and the nasal bone in second-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):444-9.
- (41) Cicero S, Sonek JD, Mckenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15–18.
- (42) Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal echogenic bowel. *Lancet.* 1996 Jan 13;347(8994):85-7.
- (43) Berg D, Diedrich K, Rauskolb R. (Hrsg.) 52. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Geburtshilfe und Perinatologie, Gynäkologie und Onkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Nürnberg 8-12. September 1998. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2000. p. 100, 102.

- (44) Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. p 42, 34-37.
- (45) Winter TC, Anderson AM, Cheng EY, Komarniski CA, Souter VL, Uhrich SB, Nyberg DA. Echogenic intracardiac focus in 2nd-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology*. 2000 Aug;216(2):450-6.
- (46) Wax JR, Donnelly J, Carpenter M, Chard R, Pinette MG, Blackstone J, Cartin A. Childhood cardiac function after prenatal diagnosis of intracardiac echogenic foci. *J Ultrasound Med*. 2003 Aug;22(8):783-7.
- (47) Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med*. 1998 Feb;17(2):127-31.
- (48) Khairy Ali M, Shazly SA, Ali AH, Abdelbadee AY, Abbas AM. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester fetuses. *Middle East Fertil Soc J*. 2012; 17 145-151.
- (49) Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-García A, Steinfeld JD, Ingardia CJ. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Aug;16(2):123-7.
- (50) Entezami M, Albig M, Gasiorek- Wiens A, Becker R. Sonographische Fehlbildungsdiagnostik. *Lehratlas der fetalen Ultraschalluntersuchung*. Stuttgart: Thieme; 2002. p 219, 222, 223,227, 284, 176.
- (51) Ahmad G, Green P. Outcome of fetal pyelectasis diagnosed antenatally. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Feb;25(2):119-22.
- (52) Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet Gynecol*. 1992 May;79(5 ( Pt 1)):770-2.

- (53) Wax JR, Cartin A, Pinette MG, Blackstone J. Does the Frequency of Soft Sonographic Aneuploidy Markers Vary by Fetal Sex? *J Ultrasound Med* 2005; 24:1059-1063.
- (54) Chudleigh PM., Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselected population: the results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 197-202.
- (55) Chitty LS, Chudleigh P, Wright E, Campbell S, Pembrey M. The significance of choroid plexus cysts in an unselected population: results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Dec;12(6):391-7.
- (56) Senat MV, Bernard JP, Schwärzler P, Britten J, Ville Y. Prenatal diagnosis and follow-up of 14 cases of unilateral ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Nov;14(5):327-32.
- (57) Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Nov;14(5):320-6.
- (58) Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Paley MN, Whitby EH. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Jan;31(1):106-11.
- (59) Van den Hof MC, Wilson RD. Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Genetics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 Jun;27(6):592-636.
- (60) Goldstein I, Copel JA, Makhoul IR. Mild cerebral ventriculomegaly in fetuses: characteristics and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2005 Jul-Aug;20(4):281-4.

- (61) Papageorghiou AT, Fratelli N, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):507-11.
- (62) Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb;168(2):534-8.
- (63) Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb;15(2):114-7.
- (64) Falkert A, Huber G, Seelbach-Göbel B. Kindliches outcome bei pränataler sonographischer Diagnose einer singulären Nabelschnurarterie – Bericht über 69 Fälle. Kongressbeitrag. *Ultraschall in Med* 2012; 33 - A734.
- (65) Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, Copel JA, Hobbins JC, Evans AT. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Sep;173(3 Pt 1):728-32.
- (66) Blazer S, Sujov P, Escholi Z, Itai BH, Bronshtein M. Single umbilical artery--right or left? does it matter? *Prenat Diagn.* 1997 Jan;17(1):5-8.
- (67) Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med.* 1998 Dec;17(12):765-8.
- (68) Catanzarite VA, Hendricks SK, Maida C, Westbrook C, Cousins L, Schrimmer D. Prenatal diagnosis of the two-vessel cord: implications for patient counselling and obstetric management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Feb;5(2):98-105.
- (69) Decker G, Chalubinski K. Nabelschnurzysten – klinische Signifikanz für das neonatale Outcome? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011; 71 - P318

- (70) Steiner K. Blickdiagnosen in Geburtshilfe und Neonatologie. 1. Auflage. Stuttgart: Hippokrates; 2013. p. 52.
- (71) Bonilla F Jr, Raga F, Villalaiz E, Osborne N, Castillo JC, Bonilla-Musoles F. Umbilical cord cysts: evaluation with different 3-dimensional sonographic modes. *J Ultrasound Med.* 2010 Feb;29(2):281-5.
- (72) Zangen R, Boldes R, Yaffe H, Schwed P, Weiner Z. Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:296-301
- (73) Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Cramer DW. Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology.* 1987 Jun;163(3):811-3.
- (74) Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J, Fortuny A. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):45-9.
- (75) Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2001 Feb 28;285(8):1044-55.
- (76) Kurjak A, Chervenak FA. (Hrsg.) Textbook of Perinatal Medicine. 2nd Edition. Abingdon: Informa UK Ltd; 2006. p. 1192, 1195, 851, 852.
- (77) Heard AJ, Urato AC. The isolated mildly enlarged cisterna magna in the third trimester: much ado about nothing? *J Ultrasound Med.* 2011 May;30(5):591-3.
- (78) Haimovici JA, Doubilet PM, Benson CB, Frates MC. Clinical significance of isolated enlargement of the cisterna magna (> 10 mm) on prenatal sonography. *J Ultrasound Med.* 1997 Nov;16(11):731-4;

- (79) Benacerraf BR, Harlow BL, Frigoletto FD Jr. Hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit. A feature of the second trimester fetus with Down's syndrome. *J Ultrasound Med.* 1990 Jul;9(7):389-94.
- (80) Cosmi EV, Di Renzo GC.( Hrsg.) *Current Progress in Perinatal Medicine. The Proceedings of the 2nd World Congress of Perinatal Medicine.* Rome and Florence 19- 24 September 1993. Carnforth, New York: Parthenon Publishing Group Ltd; 1994. p 202.
- (81) Shipp TD, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The second-trimester fetal iliac angle as a sign of Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jul;12(1):15-8.
- (82) Graham JM. *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation.* 3rd edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc; 2007. p. 160.
- (83) Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJ, Gosden CM. Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 1993 Jan-Feb;8(1):1-9.
- (84) Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe.* 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 373.
- (85) Steiner H. Dopplersonographie bei Präeklampsie. *Spec.* 2001; 19(1):7-12.
- (86) Ekelund EK, Jørgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a2547.
- (87) Lee FK, Chen LC, Cheong ML, Chou CY, Tsai MS. First trimester combined test for Down syndrome screening in unselected pregnancies — A report of a 13-year experience. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;52(4):523-6.

- (88) Schmidt P, Scharf A, Hörmansdörfer C, Elsässer M, Hillemanns P. Unterschiedliche Berechnungsmethoden für das Ersttrimester-Screening. *Frauenarzt* 2007; 48:11.
- (89) Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 2004 Oct;24(10):774-80.
- (90) Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):493-502.
- (91) Bestwick JP, Huttly WJ and Wald NJ. First trimester Down's syndrome screening marker values and cigarette smoking: new data and a meta-analysis on free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and nuchal translucency. *J Med Screen* 2008;15:204–206.
- (92) Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jun;31(6):618-24.
- (93) Dudenhausen JW. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen.* 20. Auflage. Berlin: deGruyter; 2008. p 61, 58.
- (94) Verloes A, Gillerot Y, Van Maldergem L, Schoos R, Herens C, Jamar M, Dideberg V, Lesenfants S, Koulischer L. Major decrease in the incidence of trisomy 21 at birth in south Belgium: mass impact of triple test? *Eur J Hum Genet.* 2001 Jan;9(1):1-4.
- (95) McDuffie RS Jr, Haverkamp AD, Stark CF, Haverkamp C, Barth CK. Prenatal screening using maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic

gonadotropin, and unconjugated estriol: two-year experience in a health maintenance organization. *J Matern Fetal Med.* 1996 Mar-Apr;5(2):70-3.

- (96) Souter VL, Nyberg DA, Benn PA, Zebelman A, Luthardt F, Luthy DA. Correlation of second-trimester sonographic and biochemical markers. *J Ultrasound Med.* 2004 Apr;23(4):505-11.
- (97) Graves JC, Miller KE, Sellers AD. Maternal serum triple analyte screening in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2002 Mar 1;65(5):915-20.
- (98) Lao MR, Calhoun BC, Bracero LA, Wang Y, Seybold DJ, Broce M, Hatjis CG. The ability of the quadruple test to predict adverse perinatal outcomes in a high-risk obstetric population. *J Med Screen.* 2009;16(2):55-9.
- (99) Renier MA, Vereecken A, Van Herck E, Straetmans D, Ramaekers P, Buytaert P. Second trimester maternal dimeric inhibin-A in the multiple-marker screening test for Down's syndrome. *Hum Reprod.* 1998 Mar;13(3):744-8.
- (100) Cuckle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum inhibin A can predict pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Oct;105(10):1101-3.
- (101) Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated Screening for Down's Syndrome Based on Tests Performed during the First and Second Trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461-467.
- (102) Sancken U, Kitschmann-Prawitt M, Steinberger D. Integriertes und sequenzielles Screening. Neue Methoden der Risikoabschätzung fetaler Chromosomenanomalien. *Frauenarzt.* 2007; 48(1): 38-43.
- (103) Wald NJ, Huttly WJ, Murphy KW, Ali K, Bestwick JP, Rodeck CH. Antenatal screening for Down's syndrome using the Integrated test at two London hospitals. *J Med Screen.* 2009;16(1):7-10.

- (104) Schmid M. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)- Screening auf fetale Aneuploidien durch Analyse der zellfreien DNA im mütterlichen Blut. *Spec.* 2014; 32(2):10-14.
- (105) Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997 Aug 16;350(9076):485-7.
- (106) Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jul;42(1):15-33.
- (107) Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, and Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet.* 1999 Jan; 64(1): 218–224.
- (108) Eiben B, Hall M, Ludwig M, Kozlowski P, Merz E. Ein neuer nichtinvasiver Pränataltest. *Frauenarzt.* 2013; 54(8):768-770.
- (109) Benn P. Non-Invasive Prenatal Testing Using Cell Free DNA in Maternal Plasma: Recent Developments and Future Prospects. *J. Clin. Med.* 2014, 3, 537-565.
- (110) Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):156-73.
- (111) Smith M, Lewis KM, Holmes A, Visootsak J. A Case of False Negative NIPT for Down Syndrome-Lessons Learned. *Case Reports in Genetics.* 2014 Article ID 823504, 3 pages.
- (112) Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal *RHD* genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14: 87.

- (113) New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM, Chiu RW, Sun L, Zaidi M, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):E1022-30.
- (114) Papasavva T, van Ijcken WF, Kockx CE, van den Hout MC, Kountouris P, Kythreotis L, Kalogirou E, Grosveld FG, Kleanthous M. Next generation sequencing of SNPs for non-invasive prenatal diagnosis: challenges and feasibility as illustrated by an application to  $\beta$ -thalassaemia. *Eur J Hum Genet.* 2013 Dec;21(12):1403-10.
- (115) Xiong L, Barrett AN, Hua R, Tan TZ, Ho SS, Chan JK, Zhong M, Choolani M. Non-invasive prenatal diagnostic testing for beta-thalassaemia using cell-free fetal DNA and next generation sequencing. *Prenatal Diagnosis.* 2015; 35:258-265.
- (116) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee opinion no. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6):1532-4.
- (117) Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013 Jun;22(3):291-5.
- (118) Manegold-Brauer G, Kang Bellin A, Hahn S, De Geyter C, Buechel J, Hoesli I, Lapaire O. A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014 Feb 4;144:13915.
- (119) Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Debouille K, Vereecken A. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(1):7-12.

- (120) Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):374.1-6.
- (121) Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg DG, Haidar H, Rousseau F. Identification of trisomy 18, trisomy 13, and Down syndrome from maternal plasma. *Appl Clin Genet*. 2014 Jul 7;7:127-31.
- (122) Morris S, Karlsen S, Chung N, Hill M, Chitty LS. Model-based analysis of costs and outcomes of non-invasive prenatal testing for Down's syndrome using cell free fetal DNA in the UK National Health Service. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4).
- (123) Fan HC, Gu W, Wang J, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Quake SR. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature*. 2012 Jul 19;487(7407):320-4.
- (124) Kähler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. DEGUM Guidelines for Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 435–440.
- (125) 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: 19–24.
- (126) Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Aug 27;327(9):594-8.
- (127) Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347:489-494.

- (128) Weyerstahl T, Stauber M. Duale Reihe. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Stuttgart:Thieme; 2013. p. 506-507.
- (129) Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, Capella Pavlovsky M, Lebon P, Chartier M, Pillot J. Prenatal diagnosis of congenital rubella. Lancet. 1984 Jul 7;2(8393):1-3.
- (130) Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. Am J Obstet Gynecol. 1991 Oct;165(4 Pt 1):1020-5.
- (131) Ulm MR, Bettelheim D, Ulm B, Frigo P, Bernaschek G. Fetal bradycardia following cordocentesis. Prenat Diagn. 1997 Oct;17(10):919-23.
- (132) Strauss A. Ultraschallpraxis: Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Auflage. Heidelberg:Springer; 2008. p 331, 333.
- (133) Labor Enders. Prof. Dr. med. Gisela Enders & Kollegen, MVZ. Medizinische Diagnostik. Available at: <http://www.labor-enders.de/315.html>. Accessed March 10, 2015.
- (134) Charité Universitätsmedizin Berlin. Klinik für Geburtsmedizin. Available at: [http://geburtsmedizin.charite.de/schwangere/sprechstunden/praenataldiagnostik-ultraschall\\_und\\_invasive\\_untersuchungen/ersttrimestertest/](http://geburtsmedizin.charite.de/schwangere/sprechstunden/praenataldiagnostik-ultraschall_und_invasive_untersuchungen/ersttrimestertest/). Accessed April 11, 2015.
- (135) Maiz N, Nicolaides KH. Ductus Venosus in the First Trimester: Contribution to Screening of Chromosomal, Cardiac Defects and Monochorionic Twin Complications. Fetal Diagn Ther 2010;28:65–71.
- (136) Gemeinschaftspraxis für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Wagner/Hefti/Siebenborn in Völklingen. Available at: <http://www.frauenaerzte-voelklingen.de/amnio.html> . Accessed April 16, 2015.

- (137) Eurogentest. Harmonizing genetic testing across Europe. Available at: <http://www.eurogentest.org/index.php?id=364>. Accessed April 16, 2015.
- (138) Jusline GmbH. Available at: [https://www.jusline.at/69 Einwilligung und Beratung GTG.html](https://www.jusline.at/69_Einwilligung_und_Beratung_GTG.html). Accessed April 17, 2015.
- (139) Jusline GmbH. Available at: [http://www.jusline.at/97 Straflosigkeit des Schwangerschaftsabbruchs StGB.html](http://www.jusline.at/97_Straflosigkeit_des_Schwangerschaftsabbruchs_StGB.html). Accessed April 17, 2015.
- (140) Maier B. Ethik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Entscheidungen anhand klinischer Fallbeispiele. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2000. p. 184, 128, 143-144.
- (141) Dejure.org. Alphabetische Gesetzesübersicht. Available at: <http://dejure.org/gesetze/StGB/218a.html>. Accessed April 18, 2015.
- (142) Andersen S. Einführung in die Ethik. 2. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2005. p. 1-2.
- (143) Rendtorff T. Ethik. Tübingen: Mohr Siebeck; 2011. p. 3.
- (144) Beckmann JP. (Hrsg.). Fragen und Probleme einer medizinischen Ethik. 1. Auflage. Berlin: de Gruyter; 1995. p.5.
- (145) Lay R. Ethik in der Pflege: Ein Lehrbuch für die Aus-, Fort- und Weiterbildung. 2. Auflage. Hannover:Schlütersche; 2012. p. 17.
- (146) Mastronardi P. (Hrsg.). Das Recht im Spannungsfeld utilitaristischer und deontologischer Ethik. Zweijahrestagung der SVRSP. Stuttgart: Franz Steiner Verlag; 2004. p. 61.

- (147) Pöltner G. Grundkurs Medizin- Ethik. 2. Auflage. Wien: Facultas; 2006. p. 38-39.
- (148) Baumann M. Recht- Ethik- Medizin: Eine Einführung ins juristische Denken- nicht nur für Ethiker und Mediziner. Bern: Peter Lang; 2005. p 47.
- (149) Maio G. Mittelpunkt Mensch: Ethik in der Medizin. Ein Lehrbuch. Stuttgart: Schattauer; 2012. p. 24, 37, 38, 124, 126, 132, 133, 134, 208.
- (150) Marckmann G. Was ist eigentlich prinzipienorientierte Medizinethik?  
Available at: [www.egt.med.uni-muenchen.de/personen/leitung/marckmann/materialien/publikationen/prinzipienethik-2013.pdf](http://www.egt.med.uni-muenchen.de/personen/leitung/marckmann/materialien/publikationen/prinzipienethik-2013.pdf). Accessed September 21, 2015.
- (151) Bäumer R, Maiwald A. (Hrsg.). Onkologische Pflege. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 66.
- (152) Siegmann-Würth L. Ethik in der Palliative Care. Theologische und medizinische Erkundungen. Bern: Peter Lang; 2011. p. 84-85.
- (153) Salomon F. (Hrsg.). Praxisbuch: Ethik in der Intensivmedizin. Berlin: Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010. p. 11-12.
- (154) Tariverdian G, Paul M. Genetische Diagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für Klinik und Praxis. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 1999. p. 500.
- (155) Reunecker J. Pränataldiagnostik ethisch reflektiert. Berlin: epubli; 2013. p. 119-120.
- (156) Herlyn I, Krüger D. Späte Mütter: Eine empirische-biographische Untersuchung in West- und Ostdeutschland. Opladen: Leske+Budrich; 2003. p. 20.

- (157) Pöltner G. Gastkommentar: Ethische Probleme der prädiktiven Medizin, insbesondere in der Pränataldiagnostik. *Spec* 2002; 20(3):5-6.
- (158) Wassermann K, Rohde A. Pränataldiagnostik und psychosoziale Beratung: Aus der Praxis für die Praxis. Stuttgart:Schattauer; 2009. p. 49, 32.
- (159) Praxis für pränatale Diagnostik OA Dr. Michael Burger, MSc. Available at: <http://www.praenataldiagnostik.at/kosten.html>. Accessed April 23, 2015.
- (160) St. Josef- Krankenhaus. Schwestern Salvatorianerinnen. Available at: <http://www.sjk-wien.at/leistungsspektrum/geburtshilfe/vor-der-geburt/praenataldiagnostik/>. Accessed April 23, 2015.
- (161) Praenatest®. Available at: <http://lifecodexx.com/fuer-schwangere/kosten/>. Accessed April 23, 2015.
- (162) Gahl K, Achilles P, Jacobi RME (Hrsg.). *Gegenseitigkeit: Grundfragen medizinischer Ethik*. Würzburg:Königshausen&Neumann GmbH; 2008. p. 253.
- (163) Ozlberger S. Pränatale Diagnostik: Bedeutung und Folgen für die pädagogische Beziehung zwischen Mutter und Kind. 2009 (Masterarbeit). Available at: <http://unipub.unigraz.at/obvugr/hs/download/pdf/245557?originalFilename=true>. Accessed April 24, 2015. p. 94-96.
- (164) Maio G. Abschied von der freudigen Erwartung: Werdende Eltern unter dem wachsenden Druck der vorgeburtlichen Diagnostik. *Waltrop Leipzig: Edition Sonderwege, Manuscriptum*; 2013: p 9-10.
- (165) Schneider H. Schwangerschaftsabbruch, pränatale Diagnostik und intrauterine Therapie. *Ethik Med* 1998;10:46-57.
- (166) Wallner S. *Moralischer Dissens bei Präimplantationsdiagnostik und Stammzellenforschung. Eine ethische Lösungsmöglichkeit*. Berlin:LIT; 2010. p. 19.

- (167) Hick C. Klinische Ethik. Heidelberg:Springer; 2007. p. 156-157.
- (168) Damschen G, Schönecker D (Hrsg.). Der moralische Status menschlicher Embryonen. Berlin:de Gruyter; 2002. p. 1-3.
- (169) Gethman-Siefert A, Huster S (Hrsg.). Recht und Ethik in der Präimplantationsdiagnostik. Van den Daele W. Empirische Befunde zu den gesellschaftlichen Folgen der Pränataldiagnostik: Vorgeburtliche Selektion und Auswirkungen auf die Lage behinderter Menschen Graue Reihe 2005;38. p. 206.
- (170) Merkel R. Das „Strudlhof“-Symposium. Konsensus-Statement:Bedingungen spezieller pränataler genetischer Diagnostik. Ethik Med 2007;19:221-225.
- (171) Lübke W. Das Problem der Behindertenselektion bei der pränatalen Diagnostik und der Präimplantationsdiagnostik. Ethik Med 2003; 15: 203-220.
- (172) Buselmaier W, Tariverdian G. Humangenetik. 4. Auflage. Heidelberg:Springer; 2007. p. 133-134, 149.
- (173) Pflege. I care. 1. Auflage. Stuttgart:Thieme; 2015. p. 656.
- (174) Mansfield C, Hopfer S, TM Marteau. Termination Rates After Prenatal Diagnosis of Down Syndrome, Spina Bifida, Anencephaly, and Turner and Klinefelter Syndromes: A Systematic Literature Review. Prenat Diagn 1999; 19: 808–812.
- (175) Krones T, Körner U, Schmitz D, Henn W, Wewetzer C, Kreß H et al. Das Verbot der pränatalen Diagnostik spätmanifestierender Erkrankungen im deutschen Gendiagnostikgesetz- eine Diskussion medizinischer und rechtlicher Aspekte und deren Implikation für die medizinethische Diskussion. Ethik Med 2014;26: 33-46.
- (176) Schmitz D. Möglichkeiten und Grenzen von Beratung bei (späten) Schwangerschaftsabbrüchen. Ethik Med 2009;21:113-124.

- (177) Endspurt Klinik. Gynäkologie, Geburtshilfe. Skript 9. Stuttgart:Thieme; 2013. p. 65.
- (178) Wewetzer C. Spätabbruch der Schwangerschaft. Hintergründe und Aktuelles zu besonderen Herausforderungen für ärztliches Handeln. Hessisches Ärzteblatt 2009;6:395-402.
- (179) Rohde A, Dorn A. Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie. Das Lehrbuch. Stuttgart:Schattauer; 2007. p. 172.
- (180) Wollenschein M, Gustke M, Woopen C, Rohde A. Erleben einer erneuten Schwangerschaft nach vorhergehendem Schwangerschaftsabbruch bei pathologischem PND-Befund- Alles vergessen und ein neuer Anfang? Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr. 2007;56:741-757.
- (181) Heider U, Steger F. Individuelle Entscheidungsfindung nach pränatal diagnostizierter schwerer fetaler Fehlbildung. Ethik Med.
- (182) Graumann S. Zulässigkeit später Schwangerschaftsabbrüche und Behandlungspflicht von zu früh und behindert geborenen Kindern-ein ethischer Widerspruch? Ethik Med 2011;23:123-134.
- (183) Fall und Kommentare. Gibt es eine Pflicht zum pränatalen Nichtwissen? Ethik Med 2009;21:323-324.
- (184) Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Stuttgart:Thieme; 2014. p. 20.