

## Aufklärung zur weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (Frühe Feindiagnostik / Frühe Fehlbildungsdiagnostik)

Sehr geehrte Schwangere, Frau .....

Sie sind heute zu einer weiterführenden differentialdiagnostischen Sonographie in der Frühschwangerschaft in unsere Praxis gekommen. Zunächst möchten wir Sie über ihre Durchführung, Zweck, Aussagekraft, Tragweite, Einschränkungen und Grenzen aufklären.

Die frühe Feindiagnostik ist eine **weiterführende differentialdiagnostische** Ultraschalluntersuchung in der **Frühschwangerschaft** mit einem hochauflösenden Gerät und dient der **frühzeitigen** Klärung des **Gesundheitszustandes** des **Fetus** (=ungeborenen Kindes).

### Hintergrund und Durchführung

Die **hochauflösende** Ultraschalltechnik ist ein bildgebendes Verfahren, das seit 70 Jahren zum Einsatz kommt. In den letzten 20 Jahren wurde sie deutlich weiterentwickelt. Nach heutigem Wissenstand ruft diese Technik keine negativen Auswirkungen und Schäden beim ungeborenen Kind und bei der Mutter hervor. Das gilt auch für wiederholte Anwendungen. Bei der hochauflösenden Ultraschalluntersuchung werden meist über die mütterliche Bauchdecke, gelegentlich auch über die Vagina, unter Verwendung von Kontaktgel, mit einem Schallkopf Ultraschallwellen in die Gebärmutter gesendet. Die Ultraschallwellen werden dabei von den verschiedenen Organen und Geweben unterschiedlich zurückgeworfen. Aus dem zurückgesandten Echo erstellt das Ultraschallgerät eine Abbildung mütterlicher und kindlicher Gewebe.

### Indikationen zur frühen weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung

Die Gründe zur Durchführung einer frühen weiterführenden Untersuchung ergeben sich aus der Vorgeschichte und Familienanamnese mit erhöhtem Risiko für chromosomale Aberrationen und Fehlbildungen. Die Risikofaktoren sind 1) Altersindikation (mütterliches und/oder väterliches Alter > 34 Jahre,) mit erhöhtem Trisomie-Risiko, 2) Erkrankungen, welche mit einer erhöhten Nackentransparenz (NT) oder schweren Fehlbildungen assoziiert sind, 3) maternale (=mütterliche) Uterusfehlbildung, 4) Mehrlingsschwangerschaft, 5) Zustand nach drei oder mehreren Fehlgeburten (=habituelle Aborte), 6) Zustand nach Sterilitätstherapie mit/ohne assistierter Reproduktion, 7) Einnahme teratogener bzw. reproduktionstoxischer Medikamente, 8) Verwandtenehe 9) maternaler Diabetes 10) bereits ein Kind mit einer Fehlbildung oder Chromosomenauffälligkeit etc.

### Zweck der weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung

Ziel dieser Untersuchung ist es, Informationen über den Zustand des ungeborenen Kindes und der Schwangerschaft zu erhalten. Dadurch kann frühzeitig das jeweilige Schwangerschaftsmanagement (normale Untersuchungstermine für normalen Schwangerschaften oder engmaschige Untersuchungen/Überwachungen bei Risikoschwangerschaften wie bei Zwillingsschwangerschaften, mütterlichen Erkrankungen, Chromosomenauffälligkeiten etc.) greifen. Es wird mit großer Wahrscheinlichkeit kindliche Fehlbildungen bzw. Softmarker ausgeschlossen bzw. diagnostiziert. Dabei gilt: **Jede** Schwangerschaft ist mit einem sog. **Basisrisiko von 2-4%** für fetale Fehlbildungen und Erkrankungen **belastet**, dabei entfallen 1% auf schwerwiegende Fehlbildungen. Dieses Basisrisiko ist beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie einer mütterlichen insulinpflichtigen Zuckerkrankheit, Altersrisikos, bei assistierter Reproduktion oder Mehrlingsschwangerschaften, Verwandtenehen oder Neigung zu spontanen Fehlgeburten etc. **erhöht**.

### In welcher SSW wird die frühe Feindiagnostik durchgeführt?

Die Frühe Feindiagnostik wird (optimal) in der **12+6 bis 13+2 SSW (optional)** zusammen mit einer **individuellen Risiko-kalkulation nach Ultraschall** durchgeführt. Entscheidend für die Risikoberechnung ist die Scheitel-Steiß-Länge (SSL), welche zwischen 45mm und 84mm liegen muss. Zur **sonographischen Beurteilung** der **Organanlagen** sollte der Fetus vom Scheitel bis zum Steiß zwischen **60mm–70mm** groß sein. Dies korreliert mit einem sicher abgeschlossenen Verknöcherungsprozess des Nasenbeines, daher kann seine Nichtdarstellbarkeit sicher als fehlend beurteilt werden. Die frühe Feindiagnostik kann auch zu einem späteren Zeitpunkt (dann **ohne** Risikoberechnung) durchgeführt werden. Sie ersetzt jedoch nicht die „große“ Feindiagnostik, welche optimal in der 20+0 bis 22+6 SSW veranlasst wird.

### Welche Untersuchung umfasst die frühe Feindiagnostik?

Zu diesem Zeitpunkt (13.-14. SSW) sind (fast) alle wichtigen fetalen Organe **angelegt**, aber noch **nicht** funktionell ausdifferenziert, also noch nicht voll entwickelt, daher sprechen wir von **Organanlagen**. So können sichtbare Organanlagen wie Herz, Kopf, Schädel, Gehirn, Wirbelsäule, Extremitäten, Thorax, Abdomen, Magen, Harnblase im **frühen Entwicklungsstadium** bereits **per Ultraschall** begutachtet werden. Auf diese Weise erfolgt eine **frühe Fehlbildungsdiagnostik** der kleinen fetalen Organanlagen, bei der "nur" **schwerwiegende** Fehlbildungen **nachgewiesen** bzw. **ausgeschlossen** werden können. Des Weiteren dient die frühe Feindiagnostik der Bestimmung der Chorionizität (=Mutterkuchen-Anzahl) und Amnialität (=Fruchthöhlen-Anzahl) bei Mehrlingsschwangerschaften.

Zusätzlich wird die Dicke der fetalen **Nackentransparenz (NT)** gemessen. Sie ist eine flüssigkeitsgefüllte Struktur im Nackenbereich, welche sich **vorübergehend** in dieser Zeit bildet und sich darstellen lässt. Mit Abschluss der 16.-17. SSW löst sie sich bei gesunden Feten auf. Eine NT-Dicke bis 2 mm gilt als unauffällig. Eine NT von 2,1 bis 2,5mm ist grenzwertig. Darüberhinaus gilt sie als erhöht bzw. vergrößert. Eine **vergrößerte NT**, insbesondere bei Persistenz, ist ein wichtiger **Softmarker** (=sonografisches Hinweiszeichen) für eine eventuelle fetale Chromosomenanomalie (Trisomie 21, 18 oder 13, Turner-Syndrom etc.) bzw. genetische Syndrome (wie DiGeorge-Syndrom, Noonan-Syndrom etc.) oder nicht-genetische Erkrankungen wie Hypoproteinämie, Anämie, Skelettanomalie, Lymphabflussstörung, Zwerchfellhernie, Infektion oder Herzfehler etc. Weiterhin werden die Zusatzmarker, das Nasenbein, der Blutfluss im Ductus venosus und der Trikuspidalfluss (=Blutfluss durch die Trikuspidal-Herzklappe) gemessen. Das Fehlen bzw. die Verkürzung des Nasenbeins (<1,5 mm), und ein Rückfluss im Ductus venosus (= negative a-Welle) sowie ein auffälliger Trikuspidalfluss (=Regurgitation) sind mit einem erhöhten Risiko für eine Chromosomenstörung verbunden.

Anhand der NT und Zusatzmarker kann **optional** eine **individuelle Risikokalkulation nach Ultraschall** für das Vorliegen der drei häufigsten chromosomalen Abweichungen, nämlich für **Trisomie 21** (Down-Syndrom), **Trisomie 18** (Edwards-Syndrom) und **Trisomie 13** (Patau-Syndrom), durchgeführt werden. Eine Trisomie ist eine Fehlverteilung der Träger der Erbanlagen (=Chromosomen), bei der das jeweilige Chromosom in dreifacher anstatt doppelter Ausführung vorliegt. Die Trisomie 21, auch als Down-Syndrom bezeichnet, geht mit einer geistigen Behinderung und evtl. Fehlbildung(en) von Organen unterschiedlicher Schweregrade einher. Betroffene mit **milder Ausprägung** der Trisomie 21 können ein für sich und der Umwelt beglückendes Leben führen. Die Trisomie 18 (=Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (=Patau-Syndrom) kennzeichnen sich durch schwere geistige Retardierung und multiple Organfehlbildungen (z.B. Herz, Gesicht, Extremitäten etc.) aus, die aufgrund ihrer Schwere zu hoher Sterblichkeit der Kinder während der Schwangerschaft und in den ersten Jahren nach der Geburt führen. Alle drei o.g. Trisomien sind mit geistiger Retardierung verbunden und nicht heilbar.

Die **Wahrscheinlichkeitsberechnung** zur Ermittlung des individuellen Risikos erfolgt mit dem Programm **ViewPoint** (von GE Healthcare) nach der „Fetal Medicine Foundation“ (**FMF London (UK)** Algorithmus 2012). Das Ergebnis der Risikokalkulation ist ein **adjustiertes Risiko nach Ultraschall**, welches das **chromosomale Erkrankungsrisiko** des **Fetus** für Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 wieder gibt.

### Erkennungsrate und Aussagekraft der Risikokalkulation nach Ultraschall

Im Unterschied zum Ersttrimester-Screening wird die **mütterliche Blutserum-Biochemie** bei der frühen Feindiagnostik **nicht** in die Risikoberechnung einbezogen! **Optional** kann diese **biochemische Blutserum-Diagnostik** in der 13.-14. SSW **ergänzend** durchgeführt werden. Dadurch steigt die Erkennungsrate von **75-90%** auf über **90-95%** (Altersrisiko + NT + Biochemie). Wenn die weiteren Zusatzmarker Nasenbein (NB) und Trikuspidalfluss (TF) und Ductus venosus (DV) herangezogen werden, erhöht sich das Erkennen der Trisomie 21 auf 95-98% (Altersrisiko + NT + **NB+ TF+ DV+ Herzfrequenz** und **Biochemie**). Die Serumanalyse beinhaltet die Untersuchung der **biochemischen Marker** PAPP-A und freies beta-hCG. Daraus wird eine Aussage zum Erkrankungsrisiko der Plazenta für die Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 getroffen.

Die **Detektionsrate** mittels Risikoberechnung **nach Ultraschall-Marker** für das Vorliegen von Trisomie 21 liegt bei **75%-90%**. Die falsch-negative Rate beträgt bis zu 25%, d.h. in 25% der Fälle wird eine Schwangerschaft mit Trisomie 21 nicht erkannt, wenn nur die Nackenfalte untersucht wird. Werden die weiteren Marker Nasenbein, Ductus venosus-Blutfluss und Trikuspidalfluss sowie Herzfrequenz herangezogen, so erhöht sich die Erkennungsrate für die Trisomie 21 auf 90% bis 96%. Die falsch-negative Rate beträgt 10%, das heißt in 1 von 10 Fällen wird eine Trisomie 21 übersehen. Die falsch-positive Rate beträgt  $\leq 5\%$ , d.h. bei 5% der Schwangerschaft wird eine Risikoerhöhung ermittelt, obwohl keine vorliegt.

Diese mütterliche Blutserum-Analyse ist **kein Bestandteil der frühen Feindiagnostik**. Daher müssen die Kosten (für die Laboranalyse ca. 56€ und für die Beratung und Blutentnahme 15€) von der Schwangeren **selbst** als gesetzliche Krankenversicherte **getragen** werden.

**Mögliche Ergebnisse der Risikokalkulation nach Ultraschall und das weitere Vorgehen**

Die Wahrscheinlichkeitsberechnung liefert **Risikowerte**, also **statistische Aussagen** für das Vorliegen der Trisomie 21, 13/18. Diese Risikowerte stellen daher **keine definitive Diagnosen** dar, denn das fetale Erbmaterial wurde nicht analysiert! Durch die **Auffälligkeit der Softmarker** kann jedoch eine **begründete Verdachtsdiagnose** gegeben sein.

**a)** Das adjustierte Risiko ist **niedriger als 1:1000** (z.B. 1:1001, 1:1500). Dieses Ergebnis gilt definitionsgemäß als **unauffällig**. Es besteht daher **keine Empfehlung** zur invasiven pränatale Diagnostik. 83,5% der Schwangeren gehören in dieser Niedrig-Risikogruppe an. Die Feindiagnostik zum Fehlbildungsausschluss ist in der 20.-23. SSW angeraten.

**b)** Die Kalkulation liefert ein **intermediäres Risiko**, welches sich von **1:51 bis 1:1000** erstreckt. In diesem intermediären Risikobereich ist eine Feindiagnostik in der 17.-18. SSW zur Suche nach fetaler Auffälligkeit angeraten. Wird eine Auffälligkeit festgestellt, wird zur Klärung des Verdachts einer Chromosomenaberration eine invasive Pränataldiagnostik in Form der Fruchtwasserpunktion angeboten. Die Durchführung des Nicht-invasiven Pränatalen Testes (NIPT) wird empfohlen. Liefert der NIPT eine Trisomie, ist eine Fruchtwasserpunktion zur Bestätigung folglich notwendig. 15% der Schwangerschaften gehören in dieser **Intermediär-Risikogruppe**. Die Feindiagnostik zum Fehlbildungsausschluss ist in der 20.-23. SSW zusätzlich unbedingt angeraten.

**c)** Das adjustierte Risiko liegt innerhalb **1:2 und 1:50**. Dieser Risikowert ist **erhöht** und gilt definitionsgemäß als **auffällig**. In diesem Hoch-Risikobereich wird die **invasive pränatale Diagnostik** zur weiteren Abklärung des Verdachts einer Chromosomenstörung angeboten. Der NIPT ist eine Alternative zu der invasiven Diagnostik. Liefert der NIPT eine Trisomie, ist eine Fruchtwasserpunktion zur Bestätigung folglich notwendig. Circa 1,5% der Schwangeren gehören in dieser **Hoch-Risikogruppe**. Die Feindiagnostik zum Fehlbildungsausschluss ist in der 20.-23. SSW zusätzlich unbedingt angeraten.

**Möglichkeiten zur genetischen Abklärung des Verdachts einer Chromosomenaberration**

Zur Abklärung des Verdachts einer Chromosomenstörung bieten sich die **invasive Pränataldiagnostik** mit anschließender genetischen Analysen an. Die invasive Diagnostik umfasst kleine operative Eingriffe in die Fruchthöhle zur Gewinnung vom Plazentagewebe (Chorionzottenbiopsie/Mutterkuchenpunktion 12. -14. SSW), vom Fruchtwasser mit den darin schwimmenden kindlichen Zellen (Amniozentese/Fruchtwasserpunktion ab der 16. SSW) und in seltensten Sonderfällen vom fetalen Blut (Cordozentese/Nabelschnurpunktion ab der 21. SSW). Daraus lässt sich der kindliche Chromosomensatz indirekt bzw. direkt bestimmen und somit die definitive Diagnose bzw. den Ausschluss einer freien Trisomie 21, 18 oder 13 feststellen. Diese invasiven Eingriffe bergen ein gewisses eingriffsbedingtes Risiko in sich, so dass dadurch Schwangerschaftskomplikationen (wie Infektion, Blasensprung oder Blutung) bis hin zur Fehlgeburt (bei Chorionzottenbiopsie 1%, Amniozentese 0,1%, Cordozentese 3%) ausgelöst werden können. Welche Methode zum Einsatz kommt, entscheiden das Schwangerschaftsalter, der zugrunde liegende Risikowert und anamnestiche Faktoren. Der Endbefund liegt wegen der langen Anzüchtungszeit nach ca. 14 Tagen vor. Um die oft als belastend empfundene Wartezeit hierbei zu verkürzen, kann in vielen Fällen auch ein Pränataler Schnelltest (PCR- oder FISH-Test) durchgeführt werden, bei dem der Vorbefund schon nach 1-2 Tagen vorliegt.

Bei primärer Ablehnung invasiver Diagnostik bietet sich als "Alternative" ein risikoloser genetischer Bluttest, ein sogenannten **Nicht-invasiver Pränataler Test (NIPT)**, an. Beim NIPT wird die zellfreie (cff)DNA im mütterlichen Blutplasma molekulargenetisch analysiert und mittels einer Software ausgewertet. Dazu wird der Schwangeren lediglich 20ml venöses Blut entnommen. Unter den zellfreien (cf)DNA-Bruchstücken befinden sich ca. 4-10% zellfreie plazentare (cff)DNA-Fragmente. Sie entstammt der Plazenta (=Mutterkuchen), welche sich parallel zum Fetus als extra-fetales Nährorgan entwickelt. Aufgrund des gemeinsamen Ursprungs aus der Zygote (=befruchtete Eizelle) ist sie in der Regel (in 98-99% der Fälle) genetisch identisch mit dem Fetus. Das Ergebnis der NIPT ist ein Risikowert, welcher das genetische Erkrankungsrisiko der Plazenta wieder gibt. Wird eine plazentare Chromosomenstörung ermittelt, muss diese durch eine direkte fetale DNA/Chromosomenanalyse zum Ausschluss einer fetoplazentare Diskrepanz (=Genetik des Fetus und jene der Plazenta stimmen in 1-2% der Fälle nicht überein) bestätigt werden. Dazu wird eine Fruchtwasserpunktion durchgeführt. Bei einer fetoplazentaren Diskrepanz verursacht eine plazentare Chromosomenstörung (=erkrankter Mutterkuchen) eine Versorgungsstörung, welche das Absterben bzw. eine Wachstumsretardierung des Fetus zur Folge hat. Daher ist eine engmaschige, intensive Schwangerschaftsbetreuung erforderlich. Eine Erkrankung des Fetus (z.B. verursacht durch uniparentale Disomie etc.) kann dabei nicht ausgeschlossen werden.

Derzeit werden 4 NIPT-Varianten, nämlich Harmony-Test, Praena-Test, Fetalis-Test und Prenatalis-Test, in Deutschland angeboten. Mit Ihnen können freie Trisomie 21, 13 und 18, (X0)-Turner-Syndrom, (XXY)-Klinefelter-Syndrom, (XXX)- oder Triple-X-Syndrom, (XYY)- oder Diplo-Y-Syndrom und DiGeorge-Syndrom (=Mikrodeletions-Syndrom 22q11.2) fest-gestellt werden. Partielle, Translokations-, Mosaik-Trisomien und weitere strukturelle Chromosomenaberrationen werden derzeit nicht erkannt. Die Kosten der NIPT (ab 269€) werden derzeit noch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und gelten als Selbstzahler-Leistungen, die von gesetzlichen Versicherten selbst getragen werden müssen. Jedoch haben einige gesetzliche Krankenkassen bereits eine Kostenübernahme bzw. -rückerstattung auf Antrag in Einzelfallentscheidungen zugestimmt. Eine ärztliche Bescheinigung für die Notwendigkeit zur Abklärung kann für eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse hilfreich sein und kostet 20€.

**Tragweite und Konsequenzen der frühen weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung**

Es können neben schwerer Fehlbildung, die weder behandelbar noch mit dem Leben zu vereinbaren ist, eine chromosomale Aberration (z.B. Trisomie 21, 13 oder 18, Turner-Syndrom, DiGeorge-Syndrom etc.) festgestellt werden. Daraus können ethische und psychosoziale Konflikte entstehen. Dies betrifft insbesondere die schwierige Entscheidung der betroffenen Schwangeren/Eltern über das weitere Austragen der Schwangerschaft oder eine medizinisch begründete vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung nach §218a Absatz 2 des StGB erfolgen. In solch einer schweren Konfliktsituation können Sie zusätzlich eine **genetische Beratung** beim Humangenetiker und/oder **psychosoziale Beratung** in einer (Schwangerschaftskonflikt)Beratungsstelle für Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen.

**Einschränkungen und Grenzen der frühen weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung**

Die Aussagekraft der Ultraschalluntersuchung hängt von verschiedenen Faktoren (Zeitpunkt, Entwicklungsstand der Organen, Untersuchungsbedingungen, Gerätequalität, Sorgfalt und Erfahrung des Untersuchers) ab. Die individuellen Untersuchungsbedingungen wie verminderte Fruchtwassermenge, kräftigere mütterliche Bauchdecke, Narben, ungünstige Kindslage oder Streuung der Schallwellen durch Lotion, Creme und Ölen auf der Bauchdecke können die Beurteilbarkeit der Ultraschalluntersuchung erschweren. Bspw. wird durch Streuung der Ultraschallwellen eine verzerrte Abbildung des Fetus dargestellt. Somit wird ein verkürztes Nasenbein durch die Verzerrung zu lang dargestellt. Folglich wird es als solches nicht erkannt (s. falsch-negative Rate). In der Hand eines erfahrenen und spezialisierten Untersuchers können ca. 90% aller mit Ultraschall erkennbarer Fehlbildungen erkannt werden. Es können während der frühen Feindiagnostik **nicht immer alle Fehlbildungen** und Veränderungen erkannt werden. Es ist daher möglich, dass bestehende Defekte wie z.B. kleines Loch in der Herzwand, kleine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, kleine Defekte im Bereich der Wirbelsäule sowie Finger- und Zehenmissbildungen nicht erkannt werden können. Bedenken Sie auch, dass zu diesem Untersuchungszeitpunkt in der 13.-14. SSW der kleine Fetus vom Scheitel bis zum Steiß nur 5-8cm misst. Die fetalen Organe sind zu diesem Zeitpunkt erst angelegt, daher sprechen wir von Organanlagen, aber noch nicht strukturell ausdifferenziert. Die frühe Feindiagnostik kann daher „nur“ schwere Fehlbildungen feststellen. Deshalb ersetzt die frühe Feindiagnostik im Erst-Trimenon nicht die „große“ Feindiagnostik im Zweit-Trimenon. Dementsprechend bleibt ein Risiko im Prozentbereich (s. falsch-negative Rate) für das Vorliegen von Entwicklungsstörungen!

Ganz besonders möchten wir Sie darauf hinweisen, dass mit der frühen Feindiagnostik und einer Risikokalkulation kein sicherer Ausschluss einer Chromosomenaberration erfolgen kann. Auf der anderen Seite bedeutet ein unauffälliges Ergebnis aber auch keine absolute Garantie für die Geburt eines Kindes ohne Chromosomenanomalie, denn ein Ausschluss ist nur durch eine direkte Chromosomenuntersuchung möglich! Dafür ist grundsätzlich eine invasive Pränataldiagnostik notwendig. Somit kann aus einem normalen Ultraschall-Befund und einer unauffälligen Risikokalkulation nicht abgeleitet werden, dass das Kind normal entwickelt und gesund ist. Bitte fragen Sie uns, wenn Sie etwas nicht verstanden haben! Ich habe noch Fragen und wünsche ein Gespräch: ja  nein

Persönliche Fragen: .....

Mit meiner Unterschrift erkläre ich, dass ich den Zweck, die Aussagekraft, Tragweite, Einschränkungen und Grenzen der **frühen** weiterführenden differentialdiagnostischen Ultraschalluntersuchung zur Kenntnis genommen und verstanden habe. Ich benötige keine weitere Bedenkzeit. Hiermit erteile ich freiwillig die **Einwilligung** zur Durchführung der frühen Feindiagnostik. Mir ist bekannt, dass ich eine **psycho-soziale** und/oder **humangenetische Beratung**, insbesondere bei einem **auffälligem Befund** in Anspruch nehmen kann. Meine Zustimmung kann ich jederzeit widerrufen. Von meinem **Recht auf Nichtwissen** eines (auffälligen) Befundes kann ich jederzeit Gebrauch machen.

Cottbus, den .....  
 Unterschrift Schwangere ..... Unterschrift Frauenärztin .....