

Pränatale Diagnostik

I. Pränatale Diagnose im gesellschaftlichen Kontext

Seit den 1990er Jahren haben sich die pränatalen Diagnosemöglichkeiten rasant weiterentwickelt und nahezu flächendeckende Verbreitung gefunden. Zugleich zeigt sich eine immer deutlicher hervortretende Schere zwischen Diagnose und Therapie: Während immer häufiger und immer früher Diagnosen gestellt und Risiken berechnet werden, können daraus bei weitem nicht so oft echte therapeutische Konsequenzen gezogen werden. Die meisten Frauen erwarten sich von der Pränataldiagnostik (PND) die Bestätigung, dass mit dem Kind alles in Ordnung ist, und denken zu diesem Zeitpunkt noch kaum darüber nach, welche Konsequenzen sie aus bestimmten Testergebnissen ziehen würden. Gleichzeitig wird in vielen Ländern die eugenische Indikation toleriert oder gar gefordert. Dadurch werden Schwangere zunehmend einem gesellschaftlichen Druck ausgesetzt, sich den Methoden der PND zu unterziehen und sich dann je nach Testergebnis für oder gegen eine Abtreibung zu entscheiden.

Bei auffälligen oder unsicheren Resultaten im Zuge der PND machen Schwangere Zeiten von Angst und Sorge durch. Wenig beachtet wird derzeit noch, dass sich psychosozialer Stress während der Schwangerschaft dauerhaft negativ auf die Gesundheit des Kindes auswirken und das Risiko für bestimmte Erkrankungen im Erwachsenenalter erhöhen kann.

II. Von der Indikation zum Screening

Bis vor wenigen Jahren war noch von Indikationen zur pränatalen Diagnostik die Rede. Dazu zählten fortgeschrittenes Alter der Schwangeren, familiäres Auftreten von Erbkrankheiten oder von Chromosomenstörungen, mütterliche Angstzustände sowie abnorme Ultraschallbefunde. Heute wird jedoch jede Schwangerschaft als potentiell risikobehaftet gesehen und damit jede Schwangere mit den pränatalen Diagnosemöglichkeiten konfrontiert. Verunsicherten Müttern bietet man „zur Beruhigung“ und „zum Ausschluss von Fehlbildungen“ bestimmte Scree-

ninguntersuchungen an. Dahinter steht die Meinung, wonach die Geburt von Kindern mit angeborenen Behinderungen leicht zu verhindern sei, da man ja mit den zu Verfügung stehenden Methoden alle Auffälligkeiten frühzeitig feststellen könne. Der Arzt sei dafür verantwortlich, dass eine Schwangere nicht ein „unzumutbares“ Kind annehmen muss und selbst entscheiden kann bzw. muss, ob sie das Kind bekommt oder eine Abtreibung vornehmen lässt.

III. Screeningmethoden

Man unterscheidet folgende Screeningmethoden:

- Ultraschallscreening: Messung der Nackentransparenz und Organscreening
- Serumscreening: Triple-Test, Sequentialtest, Integraltest
- Combined Test: Ultraschall- und Serumscreening kombiniert
- Genetisches Screening: invasive und nicht invasive Methoden

Je früher die Screeninguntersuchungen durchgeführt werden können, desto eher werden sie von den schwangeren Frauen angenommen. Im Falle einer normalen Entwicklung des Kindes finden sie so früher Beruhigung und Absicherung. Bei Nachweis einer nicht behandelbaren Behinderung zu einem frühen Zeitpunkt fällt auch die Entscheidung für eine Abtreibung leichter. Daher wird allgemein angestrebt, ein Screening noch innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft durchführen zu lassen.

a. Das Ultraschallscreening

Zusätzlich zu den im Mutter-Kind-Pass vorgesehenen Schalluntersuchungen wird die Untersuchung der *Nackentransparenz* (landläufig als Untersuchung der Nackenfalte bezeichnet) als Screening angeboten.

Der Begriff Nackentransparenz bezeichnet eine entwicklungsbedingte, subkutan gelegene Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich des ungeborenen Babys. Sie findet sich normalerweise zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche (SSW) und verschwindet meistens nach der 14. SSW. Diese Na-

ckentransparenz beträgt durchschnittlich 1,0 – 2,0 mm. Für die zuverlässige Vermessung der Nackentransparenz sind eine besondere Qualifikation des Untersuchers und ein entsprechend hoch auflösendes Gerät erforderlich. Die Untersuchung nimmt bei erfahrenen Untersuchern 5 - 10 Minuten in Anspruch und wird zu einem Preis von 100 – 200 € angeboten.

Eine größere Nackentransparenz bzw. eine verzögerte Rückbildung derselben kann mit verschiedenen Missbildungen (hauptsächlich des Herzens) sowie mit bestimmten Trisomien (Down-Syndrom, T₂₁) assoziiert sein. Manchmal aber handelt es sich auch nur um eine Normvariante, wobei mütterliches Übergewicht und Rauchverhalten sowie das kindliche Geschlecht eine Rolle spielen.

Die Messung der Nackentransparenz ist lediglich ein Suchtest, der zu einer Risikoabschätzung dient, und keine diagnostische Untersuchung. Das heißt, dass über diese Methode Frauen mit Auffälligkeiten ihres Ungeborenen herausgefiltert werden, denen man eine weiterführende Diagnostik empfiehlt. Sie geht mit einer Rate von ca. 5% falsch positiven (fälschlicherweise als auffällig bezeichnete Ungeborene, die sich aber im weiteren als völlig gesund erweisen) und ca. 25% falsch negativen (fälschlicherweise als unauffällig bezeichnete Ungeborene, die im weiteren doch angeborne Auffälligkeiten zeigen) Risikoeinschätzungen einher. Die Rate der falsch negativen Risikoanalysen kann auf 10% gesenkt werden, wenn die Messung der Nackentransparenz durch weitere Ultraschallparameter ergänzt wird (fetaler Nasenknochen, Gesichtswinkel, Blutfluss an der Trikuspidalklappe usw.). Die jeweiligen Ergebnisse werden im Rahmen einer statistischen Wahrscheinlichkeitsrechnung unter Einbezug des Hintergrundrisikos als individuelles Risiko für eine Chromosomenanomalie ermittelt und angegeben.

Mit Ende des ersten Trimesters (13 Wochen) ist die Organbildung abgeschlossen. Von da an wird der Keimling Fötus genannt. Mit Erreichen der 20. Woche sind die einzelnen Organe einer Ultraschalluntersuchung und damit dem *Organscreening* zugänglich.

Dabei lassen sich Missbildungen des Herzens, des Rückenmarkes (Neuralrohrdefekte), der ableitenden Harnwege, des Gesichtes (Spaltbildungen) sowie des Abdomens (Hernien) feststellen. Die im Organscreening entdeckten Missbildungen sind nur äußerst selten einer vorgeburtlichen Therapie zugänglich. Ein bescheidener Vorteil der pränatalen Diagnose liegt in der Möglichkeit einer besseren Vorbereitung auf die Geburt.

Eine besondere Form des Ultraschalls ist die *Doppleruntersuchung*, mit deren Hilfe die Strömungsverhältnisse in den Blutgefäßen auf uteriner sowie auf fetoplazentarer Ebene erfasst werden können. Eine ungenügende Blutversorgung kann über einen nutritiven Mangel zu Wachstumsstörungen bis hin zum intrauterinen Tod des Feten führen. Die Erkenntnisse aus dieser Diagnostik beeinflussen das weitere geburtshilfliche Procedere und reduzieren bei Verdacht auf Plazentainsuffizienz im Risikokollektiv nachweislich die perinatale Mortalität.

b. Screening mütterlicher Serummarker und Combined Test

In den letzten beiden Jahrzehnten sind im mütterlichen Blut Serummarker gefunden worden, die mit konkreten Missbildungen und genetischen Abweichungen korrelieren, wie bestimmte fötale Proteine (AFP) sowie Plazentahormone (beta-hCG und PAPP-A). Für jeden der genannten Marker gibt es eine typische Serumkonzentration an bestimmten Zeitpunkten während der Schwangerschaft. Für die Erfassung von Trisomien hat sich gezeigt, dass ein einzelner Wert alleine die Kriterien für eine Screeninguntersuchung (ausreichende Sensitivität und Spezifität) nicht erfüllt. Deshalb hat man schon früh danach getrachtet, diese Kriterien durch Bestimmung verschiedener Marker und/oder Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung des Kindes zu erfüllen (*Triple Test*: Bestimmung von drei Markern im Blut der Mutter in der 16. - 21. SSW; *Integrated Test*: bei Kombination von Serummarkern mit einer Nackentransparenzmessung in der 11. - 14. SSW; *Sequential Test*: weitere Kombination mit einem Organscreening).

Schließlich hat sich der sog. *Combined Test* etabliert, der derzeit als Methode der Wahl zur Früheinschätzung des Risikos für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie angewendet wird. Er kombiniert die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der Nackentransparenz mit denjenigen der Blutanalysen (beta-HCG und PAPP-A). Mithilfe eines Computerprogrammes ermittelt der Test unter Berücksichtigung des Alters der Mutter, der Größe des Embryos und seiner Herzfrequenz das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Chromosomenstörung.

Mit diesem Test ist ein Screening nach Trisomien zwischen der 11. und 13. SSW möglich. Er zeigt eine Treffsicherheit von rund 90% bei einer falsch positiven Rate von 5% (bis zu 13% bei älteren Schwangeren). Bei Risikoschwangerschaften dieser Art kann umgehend eine Chorionzottenbiopsie (CVS) durchgeführt werden, deren genetische Analyse binnen weniger Tage vorliegt. Die Chorionzottenbiopsie

selbst kann aber in knapp 1% der Fälle zu einer durch den Eingriff verursachten Fehlgeburt führen.

Die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie 21 nimmt bis zum Ende der Fruchtbarkeitsperiode auf das 50-fache zu. Wenn nun im Combined Test das altersabhängige Risiko einer 37jährigen Frau für ein Kind mit Trisomie 21 bei 1:111 liegt, dann ist ihr Risiko, durch die invasive Untersuchung ein nicht behindertes Kind zu verlieren immer noch größer als die Wahrscheinlichkeit, mit einem Kind mit Down-Syndrom schwanger zu sein.

c. Das genetische Screening

Die erwähnten Ultraschall- und Serumuntersuchungen geben nur mehr oder weniger eindeutige indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer genetischen Abweichung, insbesondere bestimmter Trisomien. Um die Diagnose zu sichern, braucht es einen zusätzlichen genetischen Beweis, der durch die Sichtbarmachung von Chromosomen oder geeignete molekulare Techniken geliefert werden kann. Dafür stehen gut etablierte invasive und neuerdings auch nicht invasive Methoden zur Verfügung.

Weiterführende invasive Untersuchungen sind die *Fruchtwasserpunktion* (Amniozentese, AC) und die *Chorionzottenbiopsie* (CVS). Sie sind durch ihre Invasivität belastend und – wenngleich nur minimal, so doch – risikobehaftet. Das Risiko für eine Fehlgeburt liegt bei beiden Untersuchungen bei etwa 0,5 – 1%, wobei dies stark von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängt. Mit diesen Methoden werden kindliche Zellen gewonnen. Die CVS ist schon innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft (ab der 11. SSW) möglich, während Fruchtwasser erst ab der 15. Woche in einer für die Punktion ausreichenden Menge vorhanden ist. In diesem Fall liegen zwischen der Durchführung des Combined Test (11. - 13. SSW) und der invasiven Untersuchung etwa zwei bis vier Wochen der Ungewissheit.

Die aus diesem Untersuchungsmaterial gezüchtete Zellkultur und der daraus erstellte Karyotyp (Auflistung sämtlicher Chromosomen in der Metaphase) stellen den Goldstandard dar, der zu praktisch 100% ein gültiges Ergebnis liefert.

Mittels einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann schon innerhalb eines Arbeitstages ein Ergebnis geliefert werden. Routinemäßig wird durch diesen Test die im Fötus vorliegende Anzahl an Chromosomen 21, 18, 13, X und Y bestimmt. Dadurch können die häufigsten Chromosomenstörungen, wie das Down-Syndrom (T₂₁), das Edwards-Syndrom (T₁₈), das Patau-Syndrom (T₁₃), das Turner-Syndrom (XO), das Klinefelter-Syndrom (XXY) und grobe Translokationen (Verschiebung von Chromosomen-

abschnitten von einem Chromosom auf ein anderes) pränatal diagnostiziert werden.

Man hat schon immer nach der Möglichkeit einer nicht-invasiven genetischen Screeningmethode Ausschau gehalten. Ein erster Durchbruch in der Anwendung nicht-invasiver Methoden gelang durch Anreicherung fötaler Erythrozytenvorstufen aus mütterlichem Blut, von denen Chromosomenabschnitte mittels PCR vervielfältigt und somit einer weiteren Diagnostik zugänglich gemacht wurden. Die Methode schien verlockend, erwies sich aber als zu aufwändig und in ihrer Ausbeute zu gering. Einen wirklichen Meilenstein bildete der Nachweis von fötaler zellfreier Nukleinsäure im mütterlichen Blut. Theoretisch reichen 10 ml mütterliches Blut aus, um daraus das vollständige kindliche Genom zu rekonstruieren. Insbesondere gestattet die Analyse, das Geschlecht, den Rh-Status, die Vaterschaft, sowie den Nachweis von numerischen oder strukturellen chromosomalen Abweichungen zu identifizieren.

Der aus Deutschland stammende „PraenaTest“, der primär zum Nachweis der Trisomie 21 entwickelt wurde, nun aber auch in der Diagnostik der Trisomien 13 und 18 Anwendung findet, weist eine Gesamtdetektionsrate von 98,1% bei einer Falsch-Positiv-Rate von 0,2% auf. Der Test alleine (ohne die mit dem Test verbundenen ärztlichen Leistungen) kostet derzeit (in Deutschland) 850 € und ist privat zu bezahlen.

Mit einer Weiterentwicklung dieser Tests und der Implementierung einer genom-weiten Analyse fötaler Nukleinsäuren im mütterlichen Blut würde ein Traum der pränatalen Diagnostik in Erfüllung gehen: ein nicht invasiver und zu fast 100% sicherer Nachweis des kompletten Spektrums an möglichen genetischen Abweichungen innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft und die daraus ableitbare Entscheidungsgrundlage für eine frühzeitige Abtreibung.

d. Die Kostenfrage

Kommerzielle Unternehmen stehen bereit, dieses lukrative Ersttrimester-Screening anzubieten. Weil sich aber nur Begüterte dieses leisten können, werden früher oder später Rufe laut werden, das Verfahren in die öffentliche Gesundheitsvorsorge aufzunehmen. Der Mainstream wird die liberale Eugenik als eine moralische Pflicht für Frauen darstellen – und ihre Durchführung als Pflicht des staatlichen Gesundheitsträgers.

Oft wird unterschwellig damit argumentiert, dass ein teurer Test, der aber schließlich einen Pflegefall verhindern kann, letztlich billiger sei und deshalb von öffentlichen Trägern bezahlt werden sollte. Die-

se Rechnung beruht aber auf falschen Vorgaben. Abgesehen davon, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der als pathologisch geltenden Abweichungen sich klinisch kaum bemerkbar macht und zudem ein Teil der betroffenen Embryonen auf natürliche Weise durch Fehlgeburt ausgelesen wird, sind zahlreiche Menschen beispielsweise mit Trisomie 21 sehr gut in die Gesellschaft integriert.

IV. Ethische Probleme

Die Pränatale Diagnostik stellt grundsätzlich einen Fortschritt in der Medizin dar. Allerdings wirft sie auch zahlreiche ethische Probleme auf. Sie birgt viele Herausforderungen für Schwangere und Paare, die ihnen häufig nicht bewusst werden. PND sollte in erster Linie dem Leben des Embryos dienen. Eine Verwendung der Diagnostik als Selektionsverfahren, das im Falle von Behinderung, Krankheit oder unerwünschten Eigenschaften zur Tötung des Embryos führt, würde gegen das Lebensrecht, das jedem Embryo zukommt, verstoßen.

Screeninguntersuchungen weisen immer eine gewisse Rate an falsch negativen und falsch positiven Testergebnissen auf. Falsch positive Resultate verursachen unnötige Ängste der Schwangeren und führen im schlimmsten Fall zur (rechtlich nicht weiter verfolgten) Abtreibung eines gesunden Kindes. Für falsch negative Resultate wird der betreuende Arzt zur Verantwortung gezogen und haftbar gemacht.

Der beratende Arzt sieht sich somit in der Wahrnehmung seiner Aufklärungspflicht einem gewissen Dilemma ausgesetzt: Seine Informationen tragen womöglich dazu bei, dass die Mutter sich gegen die Geburt ihres kranken oder behinderten Kindes entscheidet. Verschiedene Rechtsprechungen haben Ärzte in ihrem Auftrag als Vertrauens- und Begleitpersonen von schwangeren Frauen zunehmend verunsichert. Die Angst vor einer Strafrechtshaftung sowie vor Schadenersatzforderungen bei fehlender oder fehlerhafter pränataler Diagnostik macht Ärzte zunehmend dazu bereit, Schwangeren im Zweifelsfall weiterführende invasive Untersuchungen anzuraten und sich eine Ablehnung solcher im Reversverfahren bestätigen zu lassen. Der Arzt wandelt sich vom ärztlichen Begleiter in der Schwangerschaft zum Garanten für ein gesundes Kind.

Doch darf kein Arzt jemals eine direkte Tötung eines ungeborenen Kindes durch Abtreibung durchführen oder sie unterstützen. Er wird auf der Grundlage seiner ärztlichen Aufklärungspflicht umfassend informieren, schwangeren Frauen in Not zur Seite stehen, dabei zur Annahme des Kindes ermutigen

und auf das Angebot weiterer Beratungs- und Hilfeleistungen für Mutter und Kind verweisen.

Die Diktion der Pränatalmedizin lässt eine grundsätzliche Änderung der ärztlichen Berufsethik erkennen. Aufgrund der weit verbreiteten Praxis des Schwangerschaftsabbruchs fehlt die eindeutige ärztliche Verpflichtung gegenüber dem Wohl der Mutter und dem Lebensrecht des Ungeborenen. Diese umfasst auch, dass Diagnosen nicht um des Diagnostizierens willen gestellt werden, sondern um dem Patienten – dem geborenen genauso wie dem ungeborenen – mit medizinischem Können beizustehen.

Eine eingehende Beratung mit angemessener Information vor Durchführung einer Pränataldiagnostik wäre sicher hilfreich, um spätere Entscheidungskonflikte zu erleichtern. Dies in der besonderen Situation einer Schwangerschaft tatsächlich umzusetzen, stellt wegen der Anforderungen an einen „verantwortungsvollen Umgang“ mit der Schwangerschaft und der selbstverständlichen Einbindung der PND in die Schwangerenvorsorge eine besondere Schwierigkeit dar.

Die Einführung des Schwangeren-Screenings hat indirekt einer vorgeburtlichen Eugenik Vorschub geleistet. Letztendlich wird in einer negativen Selektion versucht, jedes missgebildete Kind zu erfassen. Die „Therapie“ besteht meist im Abbruch der Schwangerschaft, also in der Tötung des Kindes. Die Beschränkung der pränatalen Diagnostik auf Fälle, die eine echte therapeutische Konsequenz nach sich ziehen, würde dieser Eugenik wirksam einen Riegel vorschieben.

Quellen:

Rella, W., Radner K., *Neuere Entwicklungen in der Pränatalmedizin*, Imago Hominis (2012); 19: 271-291

Nicklas-Faust, J., *Pränataldiagnostik - Segen oder Fluch?*, Imago Hominis (2012); 19: 249-259

Spindelböck, J., *Das ärztliche Aufklärungsdilemma bei pränatalen Untersuchungen*, Imago Hominis (2012); 19: 293-303

Impressum:

Herausgeber, Verleger, Hersteller: IMABE

Redaktion: M. Stoll

Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien

Tel. +43-1-7153592, Fax: Tel. +43-1-7153592-4

E-Mail: postbox@imabe.org

Web: <http://www.imabe.org/>

Alle bis jetzt erschienenen IMABE-Infos sind auf unserer Homepage kostenlos abrufbar.