

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Schwärzler P

**Screening nach Chromosomenstörungen in der  
Schwangerschaft - "Kill as few patients as  
possible"**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (3)  
(Ausgabe für Schweiz), 20-20*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (3)  
(Ausgabe für Österreich), 20-24*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**





# Screening nach Chromosomenstörungen in der Schwangerschaft – „Kill as few patients as possible“

P. Schwärzler

In den letzten Jahren hat sich ein klarer Trend zur Durchführung des genetischen Mißbildungsscreenings (Screening nach Chromosomenstörung) in einer früheren Schwangerschaftsphase in Richtung des ersten Trimenons gezeigt [1]. Die wesentlichen Argumente dafür sind, daß sich auf der einen Seite die sonographischen Methoden verfeinert haben, auf der anderen Seite auch jetzt biochemische Methoden im ersten Trimenon zur Verfügung stehen. Weiters stehen von laborchemischer Seite sowie von seiten der sonographischen Punktionstechnik die Möglichkeit eines definitiven Ausschlusses oder eines definitiven Nachweises von Chromosomenstörungen am Ende des ersten Trimenons zur Verfügung [2].

Ziel einer modernen Schwangerenbetreuung sollte es jedoch sein, zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft bereits eine Triage zwischen Niedrigrisiko- und Hochrisikoschwangerschaft durchzuführen. Während für die „Hochrisiko-Schwangere“ unter Verwendung aller zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren möglichst große Sicherheit geboten werden sollte, um sowohl das mütterliche als auch das fetale Schwangerschafts-Outcome so erfolgreich wie möglich zu gestalten, sollte die „Niedrigrisiko-Schwangere“ auf der anderen Seite möglichst früh eine Beruhigung erfahren und in einer Routineschwangerschaftsbetreuung das Auslangen finden. Die inva-

sive Diagnostik im Sinne einer Karyotypisierung kann wesentlich zu dieser Triage beitragen, es sind allerdings zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft drei wesentliche Fragen zu beantworten:

1. Welche Schwangere sollte einer invasiven Diagnostik zugeführt werden?
2. Welcher Zeitpunkt ist der optimale Zeitpunkt zur Durchführung der genetischen Abklärung?
3. Welche Methode sollte zur Erreichung eines optimalen Ergebnisses unter maximaler Sicherheit zur Abklärung verwendet werden?

## Altersscreening

Durch die Entwicklung der Amniozentese – welche Ende des vorigen Jahrhunderts eigentlich zu therapeutischen Zwecken zur Entlastung eines Hydramnions eingeführt worden war, und auch in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts vorwiegend aus therapeutischen Gründen beispielsweise zur Behandlung der Rhesusinkompatibilität verwendet wurde – wurde es Ende der 60er Jahre möglich, aus dem Fruchtwasser eine Chromosomenanalyse durchzuführen und im Jahre 1970 erschien die erste Arbeit, die die Durchführung der genetischen Amniozentese bei immerhin 142 Patientinnen beschrieben hat [3]. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Fruchtwasseruntersuchung vorwiegend zur Suche nach Chromosomenstörungen, insbesondere der Trisomie-21, in der Schwangerschaft verwendet.

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts wurde in ersten systematischen Untersuchungen an genetisch gestörten Kindern mit Trisomie-21 klar, daß das Auftreten dieser Chromosomenstörung mit dem mütterlichen Alter in der Schwangerschaft assoziiert ist [4]. Nach Einführung der Amniozentese als Screeningtest wurde deshalb dann auch das mütterliche Alter als einziges Kriterium zur Selektion der Patienten für diese invasive Diagnostik verwendet. Tatsächlich zeigen auch hier neuere Untersuchungen eine klare Assoziation der Häufigkeit des Auftretens von Trisomie-21 und anderer Trisomien mit dem mütterlichen Alter (Abb. 1), wobei diese Abhängigkeit nicht linear, sondern exponentiell ansteigt. Es wurde daraufhin Mitte der 70er Jahre eher aus politisch-ökonomischen Erwägungen denn aus medizinischen Überle-

gungen das 35. Lebensjahr als „cut-off“-Wert festgelegt. Zum damaligen Zeitpunkt waren etwa 5 % der Schwangeren 35 Jahre und älter und es wurde willkürlich festgelegt, diesen „cut-off“-Wert als Selektionskriterium in der Schwangerschaft zur Entscheidung hinsichtlich der Durchführung einer invasiven Diagnostik zu verwenden.

Festgehalten werden muß jedoch die Tatsache, daß zwar mit erhöhtem mütterlichem Alter das Risiko für das Auftreten von Trisomien ansteigt, die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu sein, jedoch abnimmt, so daß in Summe gesehen die Effektivität dieses Screeningtests sehr gering ist: Bei einer falsch-positiven Rate von fünf Prozent kann nur eine Entdeckungsrate von 30 % erwartet werden; um zu einer Entdeckungsrate von 90 % zu kommen, müßten ca. 53 % aller Schwangeren nach dem Prinzip des Altersscreenings einer invasiven Diagnostik zugeführt werden. Daraus folgt – wenn man die Zahlen nüchtern betrachtet –, daß es mit einem Screening nach Chromosomenstörungen unter Verwendung des mütterlichen Alters als einzigem Parameter im besten Fall zur Entdeckung von zwei betroffenen Feten auf Durchführung von 120 Amniozentesen kommen kann. Das heißt – umgekehrt ausgedrückt –, die Entdeckung von zwei betroffenen Feten muß mit dem Verlust zumindest eines gesunden Feten bezahlt werden. Ein Screening mit so geringer Effektivität **und** so hohem Risiko hat aus unserer Sicht als medizinisch-ethisch bedenklich zu gelten und hat keinen Platz in einer modernen Schwangerschaftsbetreuung, so daß hier unbedingt nach Alternativen gesucht werden muß.

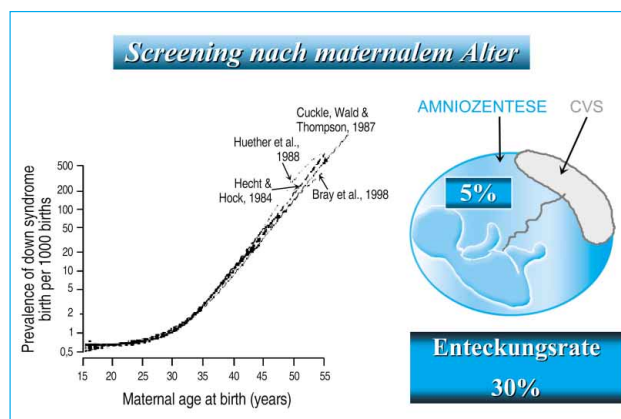
Angesichts des ethischen Dilemmas, das eine Suche nach prinzipiell überlebensfähigen Chromosomenstörungen wie die Trisomie-21 beinhaltet, muß die Aufklärung über diese Zusammenhänge ein wesentlicher Teil der Schwangerschaftsbetreuung darstellen und die Präferenz der betroffenen Eltern muß in hohem Maße in die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer invasiven Karyotypisierung eingehen. Laut einer neueren Arbeit aus den Niederlanden, die die mütterlichen Präferenzen im Verlauf der Schwangerschaftsbetreuung (unterteilt in jeweils eine Hochrisiko- **und** eine Niedrigrisikogruppe) untersucht hat, zeigte sich, daß in der Niedrigrisikogruppe bis zu 40 % aller Frauen nicht bereit waren, irgendeinen Screeningtest zu akzeptieren, während in der Hochrisikogruppe dieser Prozentsatz naturgemäß geringer war, aber

immer noch 9 % dieser Gruppe auf einen invasiven Test jeglicher Art verzichten wollten [5]. Es ist daher notwendig, in einer modernen Schwangerschaftsbetreuung – wenn eine chromosomale Abklärung gewünscht wird – modernere, effektivere und sichere Methoden anzubieten.

### Screening mittels Nackentransparenz

Mit Einführung der sonographischen Nackentransparenzmessung als Methode zur Früherkennung von Chromosomenstörungen Ende der 80er Jahre hat sich inzwischen ein Test etabliert, der an Effektivität dem Altersscreening deutlich überlegen erscheint. Eine große kontrollierte Multi-center-Studie Mitte der 90er Jahre konnte zeigen, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Chromosomenstörungen und der Dicke der Nackentransparenz in der 2. bis 14. Woche besteht. Dabei zeigte sich, daß mit zunehmender Dicke der Nackentransparenz auch das Risiko des Auftretens von Chromosomenstörungen ansteigt [6]. Weiterhin zeigte sich, daß mit zunehmender Dicke auch bei normalem Chromosomensatz eine exponentiell ansteigende Assoziation mit schlechtem fetalem Schwangerschafts-Outcome besteht [7].

Daraufhin wurde ein standardisiertes Modell zur Risikoberechnung geschaffen, welches auf den Daten von über 100.000 ausgewerteten Schwangerschaften beruht. Unter Berücksichtigung des sogenannten „Hintergrundrisikos“ (Risiko, das sich aus Alter der



1: Auch neuere Studien belegen eine exponentielle Risikozunahme für Trisomie-21 mit dem mütterlichen Alter, allerdings nimmt auch die Schwangerschaftsrate ab, so daß für eine Rate von 5 % an invasiven Karyotypisierungen nur eine Entdeckungsrate von 30–35 % zu erwarten ist.

Mutter, Schwangerschaftsalter und einschlägiger Anamnese im Hinblick auf Chromosomenstörungen bezieht) läßt sich der Wert der Risikoberechnung durch Messung der Nackentransparenz parallel nach oben oder unten verschieben (sogenanntes „adjustiertes Risiko“). Damit war es gelungen, ein Modell (Abb. 2) einzuführen, welches durch Untersuchungen in vielen Ländern reproduziert wurde und welches nachweisen konnte, daß mit einer 5 %igen falsch-positiven Rate ca. 75 bis 80 % aller betroffenen Feten entdeckt werden konnten [8].

### Biochemie im ersten Trimenon

Ausgehend vom sogenannten Triple-Test, der Anfang der 90er Jahre als biochemischer Screeningtest eingeführt worden war [9], konnte dann in weiterer Folge gezeigt werden, daß eine biochemische Abklärung auch in einer frühen Schwangerschaftsphase zwischen der 11. und 14. SSW mit gleicher Effektivität wie der erst ab der 16. Woche durchzuführende Triple-Test möglich ist. Erste Daten zeigten hier, daß durch die Bestimmung des freien  $\beta$ -HCG und des Serum PAPP-A zwischen der 11. und 14. Woche eine Entdeckungsrate von 60 % bei einer falsch-positiven Rate von 5 % erreicht werden konnte.

Daraufhin wurde der nächste logische Schritt gesetzt und eine Kombination aus Risikoberechnung mittels Nackentransparenzmessung und Risikoberechnung mittels Serumbiochemie durchgeführt. Nun vorliegende größere Datenmengen belegen klar, daß durch die Kombination dieser beiden Untersuchungsstrategien die Ent-

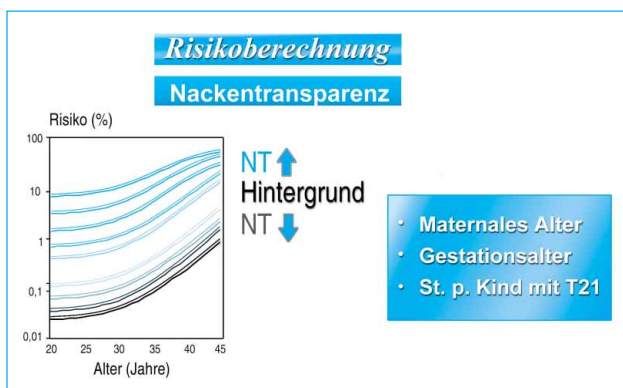
deckungsrate bei einer 5 %igen falsch-positiven Rate auf ca. 90 % gesteigert werden kann [10]. Nachteile dieser Methode sind jedoch, daß die Befunderhebung der Nackentransparenz aus organisatorischen Gründen nicht immer parallel mit der Befunderhebung der Serumbiochemie erfolgen kann, so daß eine Risikoberatung oft erst Tage nach Durchführung der Nackentransparenzmessung möglich ist, was eine gewisse organisatorische und auch forensische Problematik in sich birgt.

### Flowmessung im Ductus venosus

In den letzten Jahren konnte zunächst von einer Gruppe gezeigt werden, daß bei betroffenen Kindern mit Chromosomenstörungen der Fluß im Ductus venosus im Zeitraum zwischen der 11. und 14. SSW Veränderungen aufweist. Daten aus dieser Arbeitsgruppe zeigten, daß es bei über 80 % der betroffenen Kinder zu einem negativen bzw. gar zu einem Rückwärtsfluß in der späten Diastole bei betroffenen Kindern kommt [11]. Ursachen dafür sind möglicherweise bei Chromosomenstörungen gehäuft auftretende kongenitale Herzmalformationen, aber auch kardiale Funktionseinschränkungen, sowie Veränderung der Kollagenzusammensetzung, die auch im Rahmen von Chromosomenstörungen beschrieben sind. Nachfolgende Untersuchungen zeigten keine so hohe Assoziation, allerdings scheint ein signifikanter Zusammenhang zwischen Flow-Veränderungen im Ductus venosus und dem Auftreten von Chromosomenstörungen als gesichert zu gelten. Methodisch etwas schwierig ist das Aufsuchen des Ductus venosus in der 11. bis 14. SSW, insbesondere bei nicht vorhandener Farbdoppler-Funktion im Sonographiegerät.

### Fetales Nasenbein

Schon in der Erstbeschreibung der Trisomie-21 durch Langdon Down 1866 wurde nicht nur die erweiterte Flüssigkeitsansammlung am Nacken, sondern auch das flache Gesichtprofil beschrieben. Ende der 90er Jahre tauchten dann radiologische Studien auf (Abb. 3), die zeigen konnten, daß bei abortierten Trisomie-21-Feten um die 20. Woche in einem hohen Prozentsatz das Nasenbein nicht vorhanden oder nur hypoplastisch ausgeprägt war [12]. Bereits 1995



2: Risikoberechnungsmodell nach Nicolaides. Das Hintergrundrisiko wird durch Messung der Nackentransparenz adjustiert (Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung von Kypros Nicolaides, London).

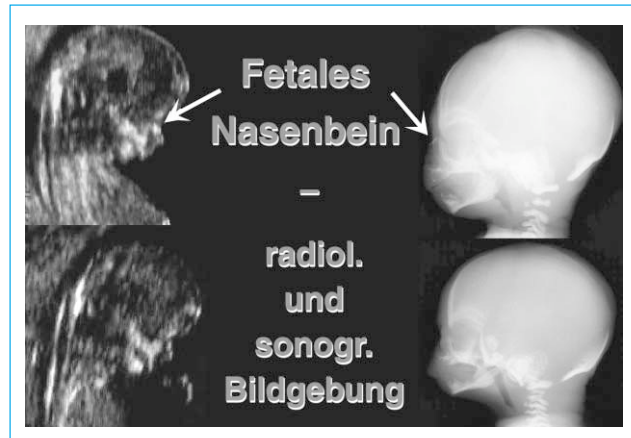


konnte in einer longitudinalen Studie die Nachweisbarkeit des fetalen Nasenbeins von der 11. SSW an bis hin zur 40. SSW klar dokumentiert werden und es wurden auch erstmals Normwertkurven für die Messung der Länge des Nasenbeins von der 11. bis 40. SSW dargelegt [13].

Die Arbeitsgruppe um Nicolaides konnte dann nachweisen, daß in der 11. bis 14. Woche das sonographisch fehlende fetale Nasenbein hochsignifikant mit dem Auftreten von Chromosomenstörungen assoziiert war [14]. Nachfolgestudien haben diese Resultate im wesentlichen bestätigt und ein jüngst erschienenenes Update dieser Daten zeigt, daß das sonographische Fehlen des fetalen Nasenbeins in der 11. bis 14. SSW mit einem 37-fach erhöhten Risiko für das Vorhandensein von Trisomie-21 behaftet ist. Die Daten sind noch präliminär, doch scheint sich hier ein sonographischer Marker zu etablieren, der in Kombination mit den anderen vorhandenen Markern im ersten Trimenon zu einer weiteren Effizienzsteigerung der Screeninguntersuchung führen könnte.

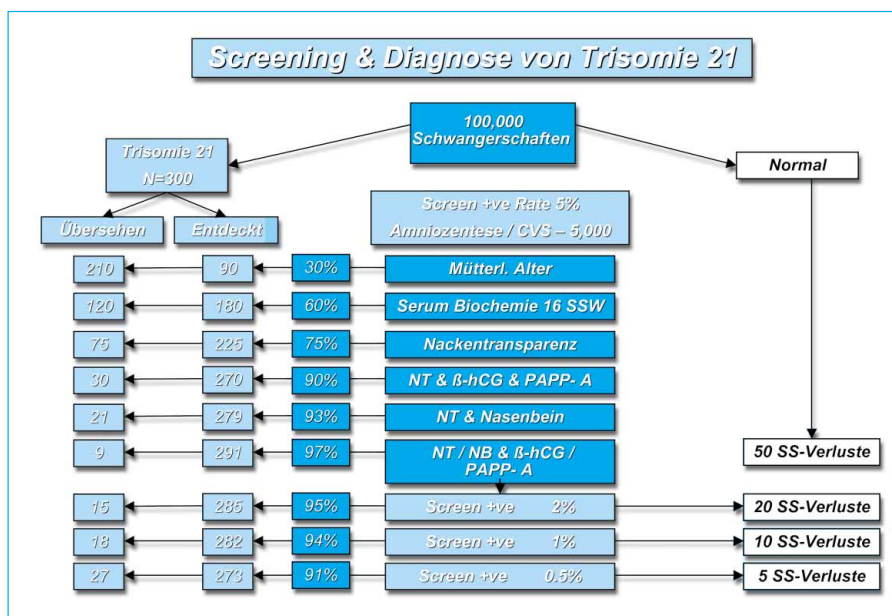
**Wertigkeit der verschiedenen Screening-Strategien**

Wenn im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung ein Screening nach Chromoso-



3: Sonographische und radiologische Bildgebung bei vorhandenem (Pfeil) bzw. fehlendem fetalem Nasenbein.

menstörungen angeboten wird, so sollte dieses Screening möglichst früh, möglichst effektiv und mit möglichst großer Sicherheit durchgeführt werden. Nach wie vor muß bei der invasiven Abklärung des fetalen Karyotyps von einer eingriffsbedingten Verlustrate von 1 % ausgegangen werden. Das würde bedeuten, wenn bei einer akzeptierten falsch-positiven Rate von 5 % bei 100.000 Schwangerschaften 5.000 invasive Eingriffe durchgeführt werden würden, sind 50 eingriffsbedingte Schwangerschaftsverluste zu erwarten – das ist sozusagen der Einsatz. Was gewinnt man nun mit den einzelnen Methoden mit diesem Einsatz (Abb. 4)?



4: Vergleich der Wertigkeit von verschiedenen Risikoberechnungsmodellen zur Entdeckung von Trisomie-21 nach Nicolaides (Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung von Kypros Nicolaides, London).

- Wird allein das mütterliche Alter als Selektionsparameter verwendet, so können wir mit einer Entdeckungsrate von 30 % rechnen. Das heißt, wir würden, da bei 100.000 Schwangerschaften mit einer Trisomie-Inzidenz von 0,3 % zu rechnen ist, nur etwa 90 der 300 erwarteten betroffenen Feten entdecken.
- Mit der Verwendung der Serumbiochemie in der 16. SSW (Triple-Test) ist es gelungen, die Entdeckungsrate auf 60 % zu steigern, damit würden immerhin 180 der 300 betroffenen Feten entdeckt.
- Die Einführung der Nackentransparenz hat dann eine Entdeckungsrate von etwa 75 % erbracht, was bedeuten würde, daß 225 der 300 betroffenen Feten entdeckt würden.
- Die Kombination der Nackentransparenz mit der Serumbiochemie in der 11. bis 14. Woche hat die Entdeckungsrate auf 90 % gesteigert, das würde bedeuten, daß 270 von 300 betroffenen Feten entdeckt würden.
- Wenn jetzt die präliminären Daten des fetalen Nasenbeins Eingang in die Risikokalkulation finden, dann kann mit der isolierten Bewertung des fetalen Nasenbeins eine Entdeckungsrate von 93 % erwartet werden, die Kombination des fetalen Nasenbeins mit der mütterlichen Serumbiochemie und der fetalen Nackentransparenz könnte die Entdeckungsrate auf 97 % steigern. Das würde bedeuten, daß 291 von 300 betroffenen Feten mit dieser Maßnahme entdeckt werden würden.

Ausgehend von dieser Kalkulation stellt sich naturgemäß die Frage, ob 5 % falsch-positive Rate = 5 % invasive Eingriffsrate angesichts dieser hohen Entdeckungsrate medizinisch-ethisch noch sinnvoll vertretbar sind. Man kann die Kalkulation jetzt dahingehend ausdehnen, daß sukzessive die falsch-positive Rate gesenkt werden kann und um dieses Modell weiter zu kalkulieren, wird die akzeptierte falsch-positive Rate von 5 % auf 0,5 % gesenkt. Dann wäre nur mehr mit 5 Schwangerschaftsverlusten pro 100.000 Schwangerschaften zu rechnen, gleichzeitig aber immer noch eine Entdeckungsrate von 91 % mit der Kombination all dieser Marker zu erreichen, was bedeuten würde, daß bei 5 Schwangerschaftsverlusten immerhin 273 von 300 betroffenen Feten entdeckt werden könnten.

Dieselbe Kalkulation läßt sich naturgemäß auch für die Biochemie oder für die

Nackentransparenz alleine durchführen. Grundsätzlich gilt: Je höher die falsch-positive Rate akzeptiert wird, das heißt, je höher das in Kauf genommene Risiko für einen Schwangerschaftsverlust, um so höher ist auch die Entdeckungsrate. Allerdings ist die Performance der unterschiedlichen Tests sehr unterschiedlich. Im Rahmen einer modernen Schwangerschaftsbetreuung sollte ein möglichst effektiver Test, der bei relativ niedrigen falsch-positiven Raten eine sehr hohe Entdeckungsrate zeigt, angeboten werden. Das ist nach derzeitigem Stand der Dinge ganz offensichtlich die Kombination der zur Verfügung stehenden sonographischen und biochemischen Marker in der 11. bis 14. SSW.

#### LITERATUR

1. Cuckle H. Time for total shift to first trimester screening for Down's syndrome. *Lancet* 2001; 17: 1658-9.
2. Alfirevic Z, von Dadelszen P. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000114.
3. Nadler HL, Gerbie AB. Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. *N Engl J Med* 1970; 282: 596-9.
4. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909; 2: 661-5.
5. De Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OT, van Lith JMM. Women's preference in Down Syndrome screening. *Prenat Diagn* 2002; 22: 624-9.
6. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352: 343-6.
7. Souka A, Krampal E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancies in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 20: 219-25.
8. Schwärzler P, Carvalho JS, Senat MV, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1029-34.
9. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7.
10. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
11. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for fetal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4.
12. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 682-8.
13. Guis F, Ville Y, Vincent Y, Doumerc C, Pons JC, Frydman R. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 304-9.
14. Cicero S, Curico P, Papageoghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)