

## 2. Newsletter, Dezember 2004

Thema: Ersttrimestertest in der Frühschwangerschaft

### **Neu: Der Ersttrimestertest in der Schwangerenvorsorge**

Pränatale Risikoerfassung für kindliche Chromosomenanomalien und assoziierte Fehlbildungen

**Frauen, die ein Kind erwarten, machen sich seit jeher Sorgen, ob das Kind in ihrem Bauch gesund ist oder möglicherweise mit Behinderungen zur Welt kommt. Mit den heutigen Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft lassen sich viele Gesundheitsrisiken von Mutter und Kind sowie Fehlbildungen des Kindes frühzeitig erkennen und oft geeignete Massnahmen einleiten. Mit einer neuen und genauen Methode lässt sich ein erhöhtes Risiko für Chromosomenanomalien des Kindes (z.B. bei Down-Syndrom) schon in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche bestimmen, ohne dass in die Gebärmutter eingegriffen wird. Das Verfahren gibt Auskunft darüber, ob ein invasiver Eingriff (Fruchtwasserpunktion oder Chorionbiopsie) zur Bestätigung der Anomalie sinnvoll ist. Der Ersttrimestertest erlaubt in Verbindung mit genetischer Beratung eine frühe Entscheidungsgrundlage für die Paare, ob ein betroffenes Kind ausgetragen wird. Ausdrücklich soll in der Sprechstunde darauf hingewiesen, dass der Risikotest abgelehnt werden kann.**

Trotz aller medizinischer Fortschritte werden heute 2 bis 4% aller Kinder mit erkennbaren Fehlbildungen geboren; von diesen sind fast ein Viertel durch Chromosomenanomalien bedingt. Dazu gehören v.a. Kinder mit Trisomie 21, auch Down-Syndrom genannt (zu Unrecht leider immer noch als «Mongolismus» bezeichnet). Bei diesen Kindern (heute: 1 von etwa 650 Neugeborenen) ist das 21. Chromosom dreifach statt doppelt ausgebildet; sie sind meist mittelgradig geistig behindert und haben häufig körperliche Fehlbildungen (gehäuft angeborene Herzfehler, Kleinwuchs, Vierfingerfurche u.a.). Daneben gibt es weitere seltenere Chromosomenanomalien bei lebenden Kindern (siehe Kasten unten), aber auch solche, die mit so schweren Organfehlbildungen verbunden sind, dass das Kind nicht lebensfähig ist (und teilweise schon im Mutterleib stirbt).

#### **Die klassischen Methoden: Amniozentese und Chorionbiopsie**

Zur Erkennung von genetischen Defekten des ungeborenen Kindes wird Schwangeren, die älter als 35 Jahre sind, seit mehr als zwei Jahrzehnten die Fruchtwasserpunktion (Amniozentese) oder Chorionbiopsie angeboten, durch die Chromosomenanomalien in gewonnenen kindlichen Zellen entdeckt werden können. Bei der Amniozentese führt der Frauenarzt / die Frauenärztin zwischen der 15. bis 17. Schwangerschaftswoche eine dünne Nadel durch die Bauchdecke der Schwangeren in die Gebärmutterhöhle zur Fruchtwasserentnahme ein, bei der Chorionbiopsie eine Kanüle durch die Bauchdecke oder die Vagina, um von den Chorionzotten (kindlicher Teil der späteren Plazenta) eine kleine Gewebeprobe zu entnehmen. Beide Untersuchungen gehen mit einem geringen Fehlgeburtsrisiko (Grössenordnung: 0,5-1%) einher und bergen (sehr geringe) Aussageunsicherheiten.

Ins Gewicht kann fallen, dass das Analyseergebnis (Untersuchung der Chromosomen in den kindlichen Zellen) erst in etwa der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche vorliegt, die Schwangere also erst relativ spät von einem Befund erfährt und vor dem schweren Entscheid eines Schwangerschaftsabbruchs wegen kindlicher Fehlbildungen steht. Ein Schnelltest, der 48 Stunden nach dem diagnostischen Eingriff, Veränderungen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y beim Kind aufzeigt, wird nur bei begründetem Verdacht auf eine Fehlbildung von den Krankenkassen erstattet.

**Der neue Ersttrimestertest (Risikoscreening)**

Seit kurzem ist es gelungen, durch genauere und völlig ungefährliche Messmethoden das Risiko für Chromosomenanomalien des Kindes schon in den ersten Schwangerschaftswochen (im ersten Trimester) zu errechnen. Durch dieses Verfahren werden auch Schwangere unter 35 Jahren erreicht, denen, bei unauffälligem Ultraschallbefund oder, wenn nicht explizit gewünscht, keine Amniozentese/Chorionbiopsie angeboten wird, welche aber (ebenso wie ältere Schwangere) Kinder mit einer Trisomie 21 gebären können. Durch dieses Screening ist es möglich, dass die Frau zum einen über ein vorliegendes erhöhtes Risiko für eine Trisomie 21 zu einem sehr frühen Zeitpunkt informiert ist, und zum anderen, dass sie danach entscheiden kann, ob ein indizierter diagnostischer Eingriff (Amniozentese, Chorionbiopsie) zur Bestätigung des Ergebnisses stattfinden soll. Alle Frauenärztinnen und -ärzte mit FMH-Facharzttitel in der Schweiz müssen die Untersuchungsmethoden bzw. das Vorgehen nach ausführlichen Schulungen beherrschen. Und: Keine Frau soll sich gedrängt fühlen; da sie im Falle eines erhöhten Risikonachweises in einem Entscheidungskonflikt stehen kann. Es wird ausdrücklich im vorangehenden Beratungsgespräch auf das «Recht auf Nichtwissen» hingewiesen.

**Drei Messgrößen in der Kombination**

Mit immer präziseren medizinischen Untersuchungsmethoden ist es möglich geworden, mit Hilfe der Kombination von drei Messgrößen – dem Alter der Mutter, einem Hormon-/Eiweisswert im Blutserum der Mutter sowie einem speziellen Kriterium im Ultraschallbild des Kindes, der so genannten Nackentransparenz (s.u.) - das Risiko für Chromosomenanomalien (v.a. ein Down-Syndrom) mit zirka 85%-iger Sicherheit zu berechnen.

**«Mütterliches Alter»:** Für viele Jahre war das Alter der Mutter von über 35 Jahren das einzige Kriterium für das Angebot/die Indikation einer Fruchtwasseruntersuchung (bzw. Chorionbiopsie), da nachweislich ältere Schwangere häufiger Kinder mit Chromosomenanomalien zur Welt bringen als jüngere. Aber: Die Mehrzahl der Kinder mit Down-Syndrom werden von Müttern unter 35 Jahren geboren, weil mehr gebärende Frauen unter als über 35 Jahre alt sind. Frauen, die (erstmals) schwanger werden, sind zudem heute im Durchschnitt älter als in früheren Jahrzehnten. Höheres mütterliches Alter ist also ein Risikofaktor von heute allgemein zunehmender Bedeutung, aber ein recht unsicherer alleiniger Risikofaktor für kindliche Chromosomenanomalien.

**«Mütterliche Serumparameter»:** Die Ermittlung eines weiteren Risikofaktors ist mit der Bestimmung von Hormonen und anderen Eiweissen im Blutserum der Mutter möglich geworden («Serummarker»). Der seit etwa zwei Jahrzehnten angewandte AFPplus-Test (Wert des Alpha-Feto-Proteins, freies  $\beta$ -hCG plus Kriterium mütterliches Alter) zur Risikoermittlung im 2. Schwangerschaftsdrittel wird abgelöst durch eine Untersuchung von freiem  $\beta$ -hCG und PAPP-A (= Pregnancy Associated Plasma Protein-A), welche bereits im ersten Trimenon möglich ist. Zur Untersuchung dieser Serumparameter ist eine Blutabnahme in der frühen Schwangerschaft erforderlich.

**«Nackentransparenz»:** Die praktisch bedeutsamste Grösse beim Risikoscreening für eine Trisomie 21 im ersten Schwangerschaftsdrittel ist nach heutigem Kenntnisstand die bei der Ultraschalluntersuchung gemessene Ausdehnung zwischen der kindlichen Nackenhaut und den Weichteilgeweben. Das Risiko wächst mit zunehmender Ausdehnung dieses Bereichs und wird mit Nackentransparenz bezeichnet. Eine verbreiterte Nackentransparenz kann ausserdem ein wichtiges Hinweiszeichen für eine Vielzahl von angeborenen Organfehlbildungen sein, die in weiteren Untersuchungen kontrolliert werden sollten. Eine verdickte Nackentransparenz kann aber auch bei sonst unauffälliger Kindsentwicklung vorkommen.

**Risikoberechnung**

Aus den 3 Messgrössen errechnet der Gynäkologe in Zusammenarbeit mit einem Labor das individuelle Risiko für kindliche Chromosomenanomalien. Liegt das Ergebnis über einem Schwellenwert, weist diese Tatsache auf ein erhöhtes Risiko hin, aber noch keinesfalls, dass eine Fehlbildung tatsächlich vorliegt. In diesen Fällen sollte eine Punktion/Biopsie zur Chromosomenuntersuchung erwogen werden. Empfohlen wird auch eine genetische Beratung durch einen Facharzt für Medizinische Genetik, wo das weitere Vorgehen besprochen wird bzw. Entscheidungshilfen angeboten werden. Die Kosten werden von den Krankenversicherungen übernommen.

**Die massgeblichen Schweizer Fachgesellschaften und Kommissionen**

Ziel der neuen Richtlinien zum Ersttrimestertest ist es, allen Schwangeren landesweit den Zugang zu einer qualitativ abgesicherten Untersuchung und Beratung zu ermöglichen. Die qualitativ hoch stehende Ersttrimesterdiagnostik wurde in der Schweiz von allen relevanten Kommissionen und Fachgesellschaften in einheitlichem Konzept vertreten.

**Bärbel Hirle**

(im Auftrag der *gynécologie suisse*)

**Herausgebene Kommissionen und Gesellschaften**

- Standardkommission für Schweizerischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
- Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Schweizerische Gynäkologische Chefärztekongress
- Akademie feto-maternale Medizin
- Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin – Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe
- Laborgruppe I.-TT
- Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik

**Mitglieder und Tutoren**

PD Dr. K. Biedermann, Chur

Dr. L. Bronz, Bellinzona

Dr. G. Drack, St. Gallen

Dr. P. Dürig, Bern

PD Dr. P. Extermann, Genf

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Holzgreve, Basel

Prof. O. Irion, Genf

Dr. P. Kuhn, Bern

Prof. Dr. P. Miny, Basel

Dr. R. Müller, Winterthur

Dr. L. Raio, Bern

Dr. G. Savoldelli, Zürich

PD Dr. S. Tercanli, Basel

Dr. Y. Vial, Lausanne

PD Dr. J. Wisser, Zürich

Prof. Dr. R. Zimmermann, Zürich

**Die häufigsten numerischen Chromosomenanomalien**

Diese Chromosomenanomalien (Aneuploidien) weisen anstelle der normalen 2 Kopien jedes Chromosoms 3 Kopien (= Trisomie) oder nur 1 Kopie auf (= Monosomie).

**Trisomie 21 (Down-Syndrom)**

Bei weitem häufigster Chromosomenfehler, tritt bei Jungen und bei Mädchen auf (etwa 1: 650 Geburten). Das Syndrom ist gekennzeichnet durch geistige Retardierung sowie multiple körperliche Anomalien. Die Betroffenen erreichen in der Regel das Erwachsenenalter.

**Trisomie 18 (Edward-Syndrom)**

Zweithäufigster Chromosomenfehler, (etwa 1:6000 Geburten). Die meisten Feten sterben bereits im Mutterleib. Neugeborene weisen schwerste körperliche und geistige Behinderungen auf, die Kinder überleben meist das erste Lebensjahr nicht.

**Trisomie 13 (Patau Syndrom)**

Häufigkeit: etwa 1: 10'000 Geburten. Wie bei der Trisomie 18 ist das Syndrom mit schwersten körperlichen und geistigen Behinderungen gekennzeichnet, die Kinder sterben in der Regel bereits im Mutterleib, und die wenigen Lebendgeborenen überleben meist das erste Lebensjahr nicht.

**XXY (Klinefelter Syndrom)**

Betroffen sind Jungen mit 2 statt 1 X- Geschlechtschromosom. Häufigkeit: 1:1000 der männlichen Neugeborenen. Hochwuchs, manchmal weibliche Körperproportionen, kleine Hoden, Unfruchtbarkeit, Mangel an männlichem Geschlechtshormon, Intelligenz leicht beeinträchtigt.

**XYY**

Betroffen sind Jungen mit 2 statt 1 Y-Geschlechtschromosom. Häufigkeit: 1:1000 der männlichen Neugeborenen. Hochwuchs, Verhaltens- und Lernstörungen, Unfruchtbarkeit, Mangel an männlichem Geschlechtshormon, Intelligenz leicht beeinträchtigt.

**XXX**

Betroffen sind Mädchen, Häufigkeit: etwa: 1:1000 Geburten, gelegentlich Unfruchtbarkeit, Intelligenz leicht beeinträchtigt.

**X (Turner Syndrom)**

Betroffen sind Mädchen mit nur 1 statt 2 XX-Chromosomen, Häufigkeit: 1:10'000 der weiblichen Geburten, Kleinwuchs, sekundäre Geschlechtsmerkmale nicht ausgebildet, keine funktionsfähigen Eierstöcke, körperliche Fehlbildungen (angeborene Herzfehler), geistige Entwicklung normal.