

# Praxis für Pränatalmedizin Darmstadt – Prof. Scharf

Ihre Praxis für vorgeburtliche Diagnostik und Therapie

Karlstr. 45  
64283 Darmstadt

Tel +49-(0)6151-10 11 981  
Fax +49-(0)6151-10 11 982  
Mobil +49-(0)176- 23 76 63 09  
[info@praenatalmedizin-darmstadt.de](mailto:info@praenatalmedizin-darmstadt.de)

---

## Allgemeine Übersicht zu nichtinvasiven pränatalmedizinischen Testverfahren

### Version 2012-04

#### Einleitung

Das Ziel nichtinvasiver Testverfahren ist es, Ihnen eine Information zu der Frage anzubieten, mit welcher Wahrscheinlichkeit ihr ungeborenes Kind mutmaßlich genetisch gesund ist oder - umgekehrt formuliert - mit welcher Restwahrscheinlichkeit das Kind genetisch erkrankt sein könnte. Im Zentrum der Suche steht dabei die Frage nach dem Vorliegen einer fetalen Trisomie 21 / Down-Syndrom. Diese Information sollte dabei in ihrer Risikobeschreibung möglichst zutreffend (präzise) sein. Indem Ihnen diese Testaussage an die Hand gegeben wird, sollen Sie damit eine rational begründete Entscheidungshilfe erhalten, ob es - im Falle eines auffälligen Testergebnisses - Sinn macht, eine invasive Diagnostik in Anspruch zu nehmen oder ob - im Falle eines unauffälligen Testergebnisses - die Durchführung einer invasiven Diagnostik aus rein medizinischen Gründen nicht geboten erscheint.

Hierzu wurden verschiedene Testverfahren entwickelt, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten in einer Schwangerschaft angewandt werden können und die sich in ihrer Testleistung unterscheiden.

All diesen klassischen Verfahren ist gemeinsam, daß

- das Testergebnis in Form einer Wahrscheinlichkeitszahl - meist dargestellt als Bruch - ausgewiesen wird. Diese Wahrscheinlichkeitszahl wird mit dem altersbezogenen Risiko einer 35-jährigen Schwangeren verglichen. Wenn das aus dem Test ermittelte Risiko höher ist als das Altersrisiko der 35-jährigen Frau, wird der Test als auffällig („positiv“) gewertet und es ergeht die Empfehlung zur Durchführung einer invasiven Diagnostik (Amniozentese / Fruchtwasseruntersuchung oder Chorionottenbiopsie / Placentaprobentnahme). Wichtig an diesem Punkt ist es zu wissen, daß diese ermittelten Risikozahlen nicht tatsächliche biologische Häufigkeiten bedeuten. Vielmehr handelt es sich bei diesen um durch das jeweils angewendete Testverfahren (Testalgorithmus) hergeleitete Anhaltswerte, die das tatsächliche Risiko vertretend beschreiben (sog. Surrogatparameter).
- mit zunehmendem mütterlichen Alter immer häufiger der Test falsch-positiv (falsch-auffällig) wird und damit bei älteren Schwangeren häufig zu (dann im Rückblick) unnötiger Beunruhigung führt.

Im weiteren werden die verschiedenen möglichen Verfahren beschrieben. Sie sind dabei geordnet nach dem Zeitfenster, in welchem Sie zur Anwendung kommen:

---

## Ersttrimestertestverfahren (11+0 bis 13+6 Schwangerschaftswoche)

### Der Ersttrimester-Test (NT-Test, Nackentransparenzmessung)

Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Kombination aus einer speziellen Ultraschalluntersuchung, dem mütterlichen Altersrisiko und Blut- (biochemische) Analysen. Bei der speziellen Ultraschalluntersuchung in der 12.-14. Schwangerschaftswoche (der Test kann zwischen

der 11+4 und der 13+6 Schwangerschaftswoche durchgeführt werden) wird die sog. Nackentransparenz des Embryos (engl. Nuchal Translucency oder NT genannt) gemessen. Diese Struktur tritt normalerweise bei fast jedem Kind in diesem Schwangerschaftszeitraum auf, beträgt im Durchschnitt etwa 1-2mm (Mittelwert: 1,5 mm) und entwickelt sich mit zunehmendem Schwangerschaftsalter wieder zurück. Ist jedoch diese Nackentransparenz größer als gewöhnlich (Grenzwert je nach Schwangerschaftsalter 2 bis 3 mm), so kann dieses ein Zeichen auf das mögliche Vorliegen einer Chromosomenstörung beim Kind sein -> Das Risiko hierfür ist erhöht.

Für die Blut-Analyse werden 2 Substanzen untersucht: Das freie  $\beta$ -hCG und das PAPP-A. Diese sind Ausdruck der Lebenskraft der hier im Einzelfall vorliegenden Schwangerschaft: Ihr Herkunftsort ist das ungeborene Kind. Veränderungen in ihrer Konzentration bezogen auf eine Normalkonzentration (Median) sind als Hinweis darauf zu werten, daß Chromosomenveränderungen vorliegen können.

Die biochemischen (=aus dem mütterlichen Blut stammenden) und die Ultraschalldaten werden unter Berücksichtigung des mütterlichen Altersrisikos zu einem Gesamtrisiko verrechnet. Da dieses abschließende Ergebnis am gleichen Abend der Ultraschalluntersuchung vorliegt und am Folgemorgen erfragt werden kann, können im Falle einer auffälligen Testung weitere Untersuchungen wie die frühe Amniocentese oder die Chorionzottenbiopsie (CVS) rasch erfolgen. Dadurch gewinnen die Schwangere und ihr Arzt Zeit, um über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Da die Untersuchung allerdings große Erfahrung voraussetzt und eine fehlerhafte Durchführung zu unnötigen Eingriffen und größeren Verunsicherungen führen kann, sollte die Ersttrimester-Testung nur in hierfür speziell geschulten Zentren vorgenommen werden.

Die Leistungszahlen der Ersttrimester-Testung sind wie folgt: Bei Anwendung einer kombinierten Risikoabschätzung mit Hilfe der Bluthormonbestimmung, dem mütterlichen Alter und der fetalen Nackentransparenz werden rund 90% aller Schwangerschaften mit einem Down-Syndrom im ersten Schwangerschaftsdrittel als im Test auffällig erkannt (bei einer generellen Rate von 5% Schwangeren, die im Test fälschlich als auffällig eingeschätzt werden). Umgekehrt ausgedrückt, entgeht ein von 10 der tatsächlich von einem Down-Syndrom betroffenen ungeborenen Kinder einer derartigen Testung. Der Test stuft eine Schwangerschaft als auffällig ein, wenn die abschließenden Risikoeinschätzung einen Wert von 1:300 oder höher (1:200, 1: 150, 1:100 ...) ergibt. **Auch hier bedeutet ein auffälliges Testergebnis nicht, dass das ungeborene Kind am Down-Syndrom erkrankt ist.** Vielmehr bedeutet es, dass in dieser individuell vorliegenden Schwangerschaft eine höhere Risikodichte für das Down-Syndrom vorliegt als das Risiko für das Vorliegen eines Down-Syndroms, welches eine 35-jährige Frau trägt. Von allen Schwangeren, die als auffällig getestet werden, und die in der Konsequenz eine weiterführende invasive Diagnostik zum sicheren Ausschluß eines Down-Syndroms in Anspruch nehmen, haben lediglich 8% tatsächlich ein Kind mit Down-Syndrom. Somit ist diese Suchstrategie der kombinierten Nackentransparenzmessung mit der Hormonbestimmung die früheste, empfindlichste und genaueste Methode, nach einer Chromosomenstörung (und darüber hinaus auch körperlichen Störung) zu fahnden.

---

## Kombination Ersttrimesterverfahren mit Zweittrimesterverfahren

Es gibt Testverfahren auf fetale Trisomie 21, welche die aussagekräftigsten Parameter aus dem ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel miteinander kombinieren: Wenn Sie die Geduld aufbringen, sich zu zwei getrennten Zeitpunkten Ihrer Schwangerschaft mit dem Ziel einer Testaussage untersuchen zu lassen und im Endeffekt erst im Anschluß an den zweiten Untersuchungszeitpunkt (d.h. im zweiten Schwangerschaftsdrittel) ein abschließendes Testergebnis in Händen halten, können sie auf Verfahren zugreifen, welche in ihrer Testleistung dem Goldstandard des kombinierten Ersttrimestertests nach Nicolaides in der Tat überlegen sind. Der einzige Nachteil ist, daß im Falle eines (psychologisch unerwünschten) auffälligen Testergebnisses die dann logischerweise durchzuführende invasive Diagnostik und evtl. sich hieraus ergebende Konsequenzen später stattfinden. Aber: Diese Verfahren erfassen mit einer höheren Trennschärfe genetisch gesunde und genetisch erkrankte Feten. Das heißt: Es werden mehr kranke Kinder entdeckt und weniger gesunde Kinder den Risiken einer Fruchtwasseruntersuchung ausgesetzt. Verfahren, die Information aus dem ersten Trimester (bis 13+6 SSW) und aus dem zweiten Trimester (14+0 bis 19+6 SSW) gemeinsam betrachten, werden als „integrierte Verfahren“ bezeichnet.

### Das primär integrierte Screening

Hier wird vom Nicolaidesverfahren der Parameter Ultraschall (NT) und einer der beiden Blutwerte (Papp-A) bestimmt und dann einige Wochen später ein Quadruple-Test (s. unten) durchgeführt. Mit dieser Vorgehensweise werden 95% aller Feten mit Downsyndrom als testauffällig erfasst und in der Konsequenz der sich hieran anschließenden invasiven Diagnostik (hier: Fruchtwasseruntersuchung) als Feten mit

Downsyndrom diagnostiziert. Damit ist dieses Verfahren in der Entdeckung des Downsyndroms von allen zur Verfügung stehenden Methoden das empfindlichste Verfahren. Verbunden ist dies mit der im Vergleich zu den anderen Testverfahren geringsten Rate an falsch-auffälligen Ergebnissen bei in Wirklichkeit gesunden Feten von lediglich 0,9%. Dies macht dieses Verfahren zum eigentlich leistungsfähigsten Test im Vergleich mit allen anderen hier vorgestellten Teststrategien. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, wie oben bereits dargelegt, sein hoher organisatorischer und zeitlicher Aufwand und der Umstand, daß das Testergebnis vergleichsweise spät vorliegt und sich hieraus ergebende Konsequenzen spät gezogen werden können.

### **Das sequentiell integrierte Screening**

Hier wird primär das komplette Ersttrimester-NT-Verfahren nach Nicolaides durchgeführt. In den Fällen, wo das hieraus abgeleitete Testergebnis unschlüssig ist (Risikoeinschätzung nach Testdurchführung zwischen 1:100 und 1:1000) wird sekundär ein Quadrupletest (s. unten ) angehängt.

Mit dieser Vorgehensweise werden 95% aller Feten mit Downsyndrom als testauffällig erfasst und in der Konsequenz der sich hieran anschließenden invasiven Diagnostik (hier: Fruchtwasseruntersuchung) als Feten mit Downsyndrom diagnostiziert. Damit ist dieses Verfahren in der Entdeckung des Downsyndroms von allen zur Verfügung stehenden Methoden das neben dem primär integrierten Screening empfindlichste Verfahren. Gleichzeitig ist dieses gepaart mit einer im Vergleich zu den anderen Testverfahren zweitgeringsten Rate an falsch-auffälligen Ergebnissen bei in Wirklichkeit gesunden Feten von lediglich 1,2%. Dies macht dieses Verfahren zum zweitleistungsfähigsten Test im Vergleich mit allen anderen hier vorgestellten Teststrategien. Der Nachteil auch dieses Verfahrens ist, wie oben bereits dargelegt, sein hoher organisatorischer, finanzieller und zeitlicher Aufwand und der Umstand, daß das Testergebnis vergleichsweise spät vorliegt und sich hieraus ergebende Konsequenzen spät gezogen werden können. Sein Vorteil liegt darin, daß dieser Aufwand nur bei denjenigen 10% der untersuchten Schwangerschaften betrieben werden muß, die in der Primärsuche (kombinierter Ersttrimester- NT-Test) ein unschlüssiges Testergebnis erhalten. Durch die Hinzunahme der erweiterten Ultraschallparameter am Ende des ersten Schwangerschaftsdrittels in die Testbewertung bei dem Nicolaidesverfahren (Goldstandard NT-Test) ist dem sequentiell integrierten Screening ausserdem eine konkurrierende, Vorgehensweise mit vergleichbarer Testleistung und abschließender Aussage am Ende des ersten Trimenons entgegengesetzt worden. Insoweit ist das sequentiell integrierte Screening ein eher selten angewandtes Verfahren. Ein denkbare Szenario seiner sinnvollen Anwendung wäre ein intermediäres Testergebnis beim kombinierten NT-Test und die fehlende Möglichkeit, die sonographischen Zusatzparameter zu bestimmen.

### **Der integrierte (reine) Serumtest**

Hier wird vom Ersttrimester-NT-Verfahren der aussagekräftigere der beiden Blutwerte (Papp-A) bestimmt und dann einige Wochen später der Quadruple-Test (s. unten) als Testerweiterung durchgeführt.

Mit dieser Vorgehensweise als reiner Bluttest (= kann von jedem Frauenarzt durchgeführt werden, eine Expertise in der sonographischen NT-Messung ist nicht nötig) werden 86% aller Feten mit Downsyndrom als testauffällig erfasst und in der Konsequenz der sich hieran anschließenden invasiven Diagnostik (hier: Fruchtwasseruntersuchung) als Feten mit Downsyndrom diagnostiziert. Damit ist dieses Verfahren in der Entdeckung des Downsyndroms von allen zur Verfügung stehenden rein biochemischen Methoden (nur Blutentnahme) das empfindlichste Verfahren. Gleichzeitig ist dieses gepaart mit einer im Vergleich zu dem Goldstandard des kombinierten NT-Tests vergleichbaren Rate an falsch-auffälligen Ergebnissen bei in Wirklichkeit gesunden Feten von 3,9 %. Der Nachteil auch dieses Verfahrens ist, wie oben bereits dargelegt, sein hoher organisatorischer und zeitlicher Aufwand und der Umstand, daß das Testergebnis vergleichsweise spät vorliegt und sich hieraus ergebende Konsequenzen spät gezogen werden können.

---

## **Zweittrimestertests: Risikoermittlung im zweiten Schwangerschaftsdrittel (14+0 bis 19+6 SSW):**

### **Der Triple-Test**

Der Triple-Test ist ein veralteter Suchtest auf Down-Syndrom ("Mongolismus") und offenen Rücken (Spina bifida) sowie bestimmte andere chromosomale Störungen. Hierbei wurden 3 Eiweißstoffe (AFP, hCG, freies Östriol) im mütterlichen Blut gemessen, mit der „Normalkonzentration" in der entsprechenden

Schwangerschaftswoche verglichen und unter Einbeziehung des mütterlichen Entbindungsalters zu einer Risikozahl für das Auftreten bestimmter Chromosomenstörungen und des "offenen Rückens" verrechnet.

Aus historischen Gründen ist der Triple-Test nach wie vor bekannt und kommt gelegentlich noch als Suchtest zur Identifikation einer Gruppe von Schwangeren, bei denen eine invasive Diagnostik (Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenentnahme) Sinn macht, zur Anwendung. Allerdings ist seine Genauigkeit gegenüber anderen Tests unterlegen. Durch den Triple-Test kann (wie bei allen anderen nicht-invasiven Tests auch) die eigentliche Diagnose nicht gestellt werden; aber 60 % aller Down-Syndrom-Schwangerschaften können hierdurch statistisch als Risikogruppe definiert werden. Es sollten daher hier gezielt weitere Untersuchungen erfolgen. Neben seiner im Vergleich zu den anderen Suchverfahren niedrigen Entdeckungsrate des Down-Syndroms ist eine zentrale Schwäche dieses Verfahrens, daß es bedingt durch den Umstand, daß das Durchschnittsalter der Schwangeren stetig steigt, mittlerweile in knapp 10% aller Schwangerschaften ein falsch-auffälliges Testergebnis (sog. Falschpositivrate) mit der sich dann daraus ergebenden - im Rückblick unnötigen - Empfehlung zur invasiven Diagnostik liefert.

### **Der Quadruple-Test**

Der Quadruple-Test (=“Vierer-Test“) ist die moderne Variante des Suchtests auf Down-Syndrom ("Mongolismus") und offenen Rücken (Spina bifida) sowie bestimmte andere chromosomale Störungen im zweiten Schwangerschaftsdrittel. Er ist gewissermaßen die Fortentwicklung des Tripletests. Seine Durchführung ist dann angezeigt, wenn eine Schwangere ab der 15. SSW sich einer nicht-invasiven Suche nach Down-Syndrom unterziehen möchte. Hierbei werden 4 Eiweißstoffe (AFP, hCG, freies Östriol, Inhibin A) im mütterlichen Blut gemessen, mit der „Normalkonzentration" in der entsprechenden Schwangerschaftswoche verglichen und unter Einbeziehung des mütterlichen Entbindungsalters zu einer Risikozahl für das Auftreten bestimmter Chromosomenstörungen und des "offenen Rückens" verrechnet.

Durch den Quadruple-Test kann (wie bei allen anderen nicht-invasiven Tests auch) die eigentliche Diagnose nicht gestellt werden; aber 81% aller tatsächlich von einem Down-Syndrom betroffenen Schwangerschaften können hierdurch als Risiko-behaftet erkannt werden. Es sollten daher dann gezielt weitere, invasive Untersuchungen erfolgen, die in diesen Fällen die richtige Diagnose liefern. Die Falschpositivrate (s. oben) des Tests liegt bei 6 % und ist damit mit derjenigen des kombinierten NT-Tests nach Nicolaides vergleichbar. Damit liefert der Quadrupletest in seiner Eigenschaft als ausschließlich auf Parameter des zweiten Schwangerschaftsdrittels zurückgreifender Test für diesen Bereich die besten Testleistungszahlen. Damit ist dieser Test das Verfahren der Wahl, wenn der Zeitpunkt für die Durchführung eines Ersttrimestertests verstrichen ist.

---

### **Altersfreie Verfahren**

Durch die Herausnahme des mütterlichen Alters aus die oben genannten Verfahren ist es möglich, unter Erhalt der jeweiligen Testempfindlichkeit (Sensitivität) die Rate der falsch-auffälligen Befunde (Falsch-positiv-Rate), welche sich bei allen Verfahren in einer Größenordnung von 5% bewegt, um den Faktor 25-30% auf dann etwa 3% zu reduzieren. Dieser Effekt ist bei den älteren Schwangeren am größten. Dieses Konzept wird beim kombinierten NT-Test nach Nicolaides AFS-Advanced Firsttrimester Screening genannt. Damit ist es gelungen, die Testleistungszahlen des derzeit gültigen Ersttrimester-Goldstandards (unter Wahrung seiner Stärke der prinzipiell frühen Anwendung und des frühen Testergebnisses) in die Region zu verschieben, welche eigentlich den integrierten Verfahren vorbehalten ist.

Derzeit alleiniger Anbieter dieses Verfahrens ist die Internet-Plattform Firsttrimester.net. Derzeit sind für die Nutzung dieser Plattform 2400 Ärzte in Deutschland - auch unsere Praxis - zertifiziert.