

Fragenkatalog

1. Grundlagen

1.1.

Sicherlich über 10.000 Erkrankungen/Behinderungen (siehe OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>, Stand: 11.05.2005). Die genaue Zahl ist mir nicht bekannt. Die häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen und Behinderungen sind wahrscheinlich: die Hämoglobinopathien (z.B. Sichelzellanämie, Thalassämien), die vor allem im Mittelmeerlandern, im Mittleren Osten und in Asien auftreten, die Cystische Fibrose (mit einer Heterozygotenprävalenz in Europa von 1:25) und Behinderungen, die durch Chromosomale Anomalien wie z.B. Trisomie 21 und das fraX-Syndrome (Prävalenz der Mutation 1 : 2.000 in Jungen, 1 : 4.000 ~ 1 : 6.000 in Mädchen).

Diese Erkrankungen bzw. Behinderungen sind zur Zeit noch keiner ursächlichen Therapie zugänglich. Symptomatische Therapien haben geholfen, die durchschnittliche Lebenserwartung zu verlängern (z.B. bei Cystischer Fibrose auf über 30 Jahre).

1.2.

Nicht-invasive Maßnahmen:

Vor allem Fehlbildungsschall, Ersttrimester-Serum-Screening mit Ultraschall zur Messung der Nackentransparenz, um Risiken für eine Chromosomenstörung abzuklären, AFP-Serum-Screening zur Abklärung des Risikos für einen Neuralrohrdefekt (2. Schwangerschaftstrimenon).

Invasive Maßnahmen zur Gewinnung fetaler Zellen zur Chromosomen- oder molekulargenetischen Diagnostik:

- Chorionzottenbiopsie
- Amniozentese
- Cordozentese

Der prozentuale Anteil von Schwangeren, die sich einer solchen Untersuchung unterziehen, kann nur geschätzt werden. Basierend auf den Daten der Studie "Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung" ~ 130.000 invasive Eingriffe in Deutschland.

1.3.

Zunahme der nicht-invasiven Maßnahmen, wie z.B. Serum-Screening in Kombination mit Ultraschallmessungen der Nackentransparenz im ersten Schwangerschaftstrimester.

1.4.

Z. B. um fetale DNA aus mütterlichem Serum zu gewinnen. Dieses Projekt wird mit mehreren Millionen Euro von der EU als Network of Excellence ("SAFE") gefördert.

1.5.

Die genaue Zahl ist mir nicht bekannt.

1.6.

Die genaue Zahl ist mir nicht bekannt.

1.7.

Kann ich so nicht beantworten. Die häufigsten "positiven Befunde" sind wahrscheinlich numerische Chromosomenstörungen (siehe Tabelle 3a, prozentualer Anteil von Befunden an Schwangerschaftsabbrüchen nach PND).

1.8.

IGeL-Leistungen: - Ersttrimester-Screening
- FISH-Pränataler Schnelltest
- Triple-/Double-Test

2. Methoden und Praxis der PND

Ultraschall

2.1.

Organspezifische Befunde

Neurale Anomalien
Gesichtsanomalien
Halsanomalien
Thoraxanomalien
Herzanomalien
Gastrointestinale Anomalien
Urogenitale Anomalien
Skelettanomalien
Fetale Tumoren
Hydrops fetalis
IUGR
IUFT
Sonstige Anomalien

Aneuploidieassoziierte Auffälligkeiten

Faciale Auffälligkeiten
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
Hydrocephalus
Plexuszysten
Nackenödem/Hygrom
Zwerchfellhernie
Herzfehler
Duodenalstenose
Oesophagusstenose
bilaterale Pyelektasie
Femurverkürzung
IUGR/Polyhydramnie
White Spot
Neural Tube Defect
Omphalocele
Megacystis

Microcephalie

Infektionsassoziierte Auffälligkeiten

2.2.

Organspezifische Befunde und aneuploidieassoziierte Auffälligkeiten

2.3.

Die genaue Zahl ist mir nicht bekannt.

2.4.

Kann ich nicht beantworten.

2.5.

Nach unseren Daten ist der Trend rückläufig zugunsten des Erst-Trimester-Screenings mit Ultraschall-Nackentransparenzmessungen. Die Rate der Falsch-Negativen-Befunde ~ 20%.

2.6.

In unserer Untersuchung variiert je nach Zentrum die Indikation auffälliger Ultraschallbefunde, die zu weiterführenden Untersuchungen Anlass gibt, zwischen >50% - 22% (siehe Tabellen 1a-1c)

2.7.

Kann ich nicht beantworten.

2.8.

Kann ich nicht beantworten.

Genetische PND

2.9.

Verfeinerung der Serum-Marker Bestimmung. Ausweitung molekularer Screeningmethoden.

2.10.

Chromosomendiagnostik und molekulargenetische Diagnostik.

2.11.

Die genaue Zahl ist mir nicht bekannt.

2.12.

Der Trend von den Universitätsinstitutionen in die Niederlassung hält an. In der Niederlassung werden größere Laboreinheiten sich durchsetzen.

2.13.

Numerische und strukturelle Chromosomenstörungen.

2.14.

Kann ich nicht beantworten.

2.15.

Geschätzter Anteil aller Schwangeren: 15% (siehe Tabellen 1a und 1c). Die häufigsten Indikationen sind: mütterliches Alter und auffälliger Ultraschallbefund.

2.16.

Die Chromosomenanalyse ist das häufigste angewandte Verfahren.

2.17.

~ 0.5-1% Fehlgeburtserisiko.

2.18.

In unserer Studie befand sich unter 9.000 pränatalen Diagnosen keine einzige mit dieser Indikation.

2.19.

Die genaue Zahl der Abrechnungen ist mir nicht bekannt. Die Daten unserer Studie zeigen, dass der Anteil humangenetisch beratener Frauen vor und nach PND unter 20% liegt. Die Daten zeigen auch, dass die Anteile beratener Frauen je nach Zentrum stark schwanken (siehe Tabelle 2a).

2.20.

Qualitätskontrolle "Pränatale Diagnostik" des Berufsverbands "Medizinische Genetik"
Qualitätskontrolle "Strukturanalyse" des Berufsverbands "Medizinische Genetik"
Qualitätskontrolle "Pränataler Schnelltest (FISH)" des Berufsverbands "Medizinische Genetik"
Qualitätskontrolle "Schwangerschaft" Instand e.V.
Pilotstudie "Ersttrimesterscreening"
Pilotstudie "Triple-Test"
UK-Neqas for Screening for Down Syndrome in the First Trimester

2.21.

Tendenz steigend (siehe Publikation Schmidtke, J.; Pabst, B.; Nippert, I.: DNA-based genetic testing is rising steeply in a national health care system with open access to services – a survey of genetic test utilization in Germany 1996-2002. In: Genetic Testing (2005), Vol. 9, No. 1: 80-84).

2.22.

Siehe Tabelle 2b. Am häufigsten werden Frauen nach einem positiven Befund von einer Ärztin/einem Arzt für Frauenheilkunde in der Niederlassung beraten.

Frühscreening

2.23.

Ersttrimester-Screening

2.24.

Kann ich nicht beantworten.

2.25.

Tendenz wahrscheinlich steigend.

2.26.

Siehe Tabellen 1a und 1b

2.27.

Die genauen Daten kenne ich nicht. Es ist sicher davon auszugehen, dass die Tendenz stark steigend, bezogen auf die letzten 10 Jahre, ist.

2.28.

In unserer Studie lag der Anteil der Frauen mit auffälligem Screeningbefund, die sich vor invasiver PND humangenetisch beraten ließen bei 10% (siehe Tabelle 1c).

2.29.

Kann ich nicht beantworten.

DNA-Chips

2.30.

Kann ich nicht beantworten.

2.31.

Kann ich nicht beantworten.

2.32.

Kann ich nicht beantworten.

2.33.

Kann ich nicht beantworten.

2.34.

Kann ich nicht beantworten.

2.35.

Kann ich nicht beantworten.

2.36.

Kann ich nicht beantworten.

2.37.

Kann ich nicht beantworten.

2.38

Kann ich nicht beantworten.

2.39

Kann ich nicht beantworten.

3. Sozialwissenschaftliche Aspekte und Beratung

3.1.

Die letzten Untersuchungen dazu für Deutschland sind 2004 veröffentlicht worden (siehe Wertz, Dorothy C; Fletcher, John: Genetics and Ethics in Global Perspective. International Library of Ethics, Law, and the New Medicine (Volume 17), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004, S. 334-335, 337, 339). Hier werden Einstellung zur PND von Frauen, die als Patientinnen in Deutschland zur genetischen Beratung kommen mit denen in Frankreich und den USA verglichen. Vergleichbar hohe Zustimmung (>90%) zur selbstbestimmten Inanspruchnahme der PND (Patientenautonomie), Ablehnung von Geschlechtsselektion. Die Mehrheit ist für freiwillige Inanspruchnahme der PND (S. 386).

3.2.

Kann ich nicht beantworten.

3.3.

Weniger als soziale Verpflichtung sondern als Ausdruck persönlicher Lebensplanung (siehe Daten oben).

3.4.

Kann ich nicht beantworten.

3.5.

Kann ich nicht beantworten.

3.6.

Siehe Tabelle 2b. Untersuchungen zu Unterschieden in der Qualität der Beratung sind in Deutschland außerhalb der DADA-Studie mir nicht bekannt.

3.7.

Wahrscheinlich sehr unterschiedlich. Humangenetikerinnen/Humangenetiker werden in der fachärztlichen Weiterbildung für die genetische Beratung ausgebildet.

3.8.

Dieser Trend konnte zu Beginn der 80er Jahre beobachtet werden. Ich gehe weiterhin von einem defensiven Angebot der PND durch die behandelnden Ärztinnen/Ärzte aufgrund der Rechtsprechung aus.

3.9.

Ja, dieses Beratungsangebot gibt es routinemäßig in vielen genetischen Beratungsstellen. Es wird jedoch nach meiner Kenntnis kaum in Anspruch genommen. Viele Schwangerschaften werden außerdem sehr schnell, ohne große Bedenkzeit, abgebrochen (siehe Tabelle 4).

3.10.

Siehe Tabellen 3a, 3b, 3c und 3d. Die Daten unserer Untersuchung zeigen, dass 85% der Schwangerschaften mit einem diagnostizierten Befund eines Down Syndroms abgebrochen werden (Tabelle 3b), bei neuralen Anomalien werden 95% der Schwangerschaften vor der 24. Schwangerschaftswoche mit diesem Befund

abgebrochen (Tabelle 3c). Die Daten, die uns vorliegen, zeigen, dass der Zeitpunkt der Diagnose, z.B. vor oder nach der 24. Schwangerschaftswoche, eine Rolle spielt.

3.11.

Ja, beim Klinefelter-Syndrom (siehe folgende Publikationen:

Hall, S; Marteau, Th.; Limbert, C.; Reid, M.; Feijóo, M.; Soares, M.; Nippert, I.; Bobrow, M.; Cameron, A.; van Diem, M.;Verschuuren-Bemelmans, C.; Eiben, B.; Garcia-Minaur, S.; Walkinshaw, S.; Soothill, P.; de Vigan, C.; McIntosh, K.; Kirwan, D.: Counselling following the Prenatal Diagnosis of Klinefelter Syndrome: Comparisons between Geneticists and Obstetricians in Five European Countries. In: Community Genetics 2001: 4: 233-238;

Marteau, T.; Nippert, I.; Hall, S. (writing committee): Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals. In: Prenatal Diagnosis 2002, 22: 562-566)

3.12.

Die meisten Frauen werden nicht beraten. Häufig erfolgen Schwangerschaftsabbrüche sehr schnell. Deutsche Frauen entscheiden sich in einem signifikant kürzeren Zeitraum für einen Schwangerschaftsabbruch als Ausländerinnen (siehe Tabelle 4).

3.13.

Keine Daten vorhanden.

Tabelle 1a

Indikation bei Erstkontakt

hier: für eingesandtes Untersuchungsmaterial zu invasiven pränatalen Diagnostik, alle Zentren (Z1-Z7)

Indikation ¹⁾	%	
Auffälliger US-Ersttrimester Screening Befund (Nackentransparenz)	16.5	} 56.6
Auffälliger mütterlicher Serumscreening Befund	5.5	
mütterliches Alter	34.6	
sonstiger auffälliger US-Befund	30.7	
auffälliger Chromosomen-Befund bei PD auswärts	4.2	
erhöhtes Risiko für erbliche Erkrankungen	2.3	} 5.2
familiäres Risiko für chromosomale Störungen	2.9	
Chromosomenstörungen/fetale Auffälligkeiten in vorh. SS	2.6	
Wunsch der Patientin/Angst	3.9	
Sonstige	4.5	
Σ	(100%)	

238 Schwangerschaften

¹⁾ Mehrfachnennungen möglich

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 1b
Indikation bei Erstkontakt
hier: Ultraschall/Fehlbildungsultraschall, alle Zentren (Z1-Z7)

Indikation ¹⁾	%
Auffälliger US-Ersttrimester Screening Befund (Nackentransparenz)	10.3
Auffälliger mütterlicher Serumscreening Befund	3.4
mütterliches Alter	29.5
sonstiger auffälliger US-Befund	40.9
auffälliger Chromosomen-Befund bei PD auswärts	2.1
erhöhtes fam. Risiko für chromosomale Störungen/genetisch bedingte Erkrankungen	3.2
Chromosomenstörungen/fetale Auffälligkeiten in vorh. SS	4.3
Sonstige	6.2
Σ	(100%)

452 Schwangerschaften
 (bei 35 keine Angaben auf Überweisungsbogen)

¹⁾ Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 1c
Indikation bei Erstkontakt
hier: persönliches Beratungsgespräch, alle Zentren (Z1-Z7)

Indikation ¹⁾	%
Beratung über das altersbedingte Risiko für eine Chromosomenstörung	37.5
Beratung über auff. Serumscreening Befund	9.7
auffälliger US-Befund	22.2
vorhergehende Schwangerschaft mit auffälligem Chromosomenbefund/ fetaler Fehlbildung	2.8
Beratung über Risiko bei bekannter erblicher Erkrankung in der Familie	8.3
familiäres Risiko für Chromosomenstörung	5.5
Aborte	} 13.9
Risiko bei Medikamenteneinnahme/ Alkoholkonsum	
auffälliger Chromosomenbefund nach invasiver PD auswärts	9.7
Σ	100

59 Schwangerschaften

¹⁾ Mehrfachnennungen möglich

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005
 © Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 2a

Humangenetische Beratung

Von den untersuchten Schwangeren wurden in den Einrichtungen humangenetisch ¹⁾ beraten, bzw. wurde eine humangenetische Beratung konziliarisch veranlasst:

	vor PD		nach Befunderhebung		Beratungen insgesamt Σ	zusätzliche Beratung nach SSA/Abort/PM Σ
	n	%	n	%		
Z1	20	90.9	19	84.4	39/22	4
Z2	30	49.2	17	27.9	47/61	2
Z3	23	6.8	15	4.4	38/338	11
Z4	-	-	2	13.3	2/15	1
Z5	5	11.1	34	75.6	39/45	-
Z6	20	15.6	45	35.1	65/128	7
Z7²⁾	-	-	-	-	-	-
	98/740	(13.2)	132/740	(17.8)	230/740	25

¹⁾ Humangenetisches Gutachten (Ziffer 173)

²⁾ Z7 kein Beratungsangebot

Verhältnis Beratungen/Schwangere

Z1: 1.8

Z2: 0.8

Z3: 0.1

Z4: 0.1

Z5: 0.9

Z6: 0.5

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 2b

Wer hat über Befund beraten?

hier: Befunde mit anschließendem Schwangerschaftsabbruch/selektiven Fetoizid (n=214)

Beratung im Zentrum	n	%
Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde	40	(18.7)
Facharzt/Fachärztin für Kinderheilkunde – Medizinische Genetik	34	(15.9)
Facharzt/Fachärztin für Humangenetik	18	(8.4)
Arzt/Ärztin in der Ausbildung zum/zur Facharzt/Fachärztin für Humangenetik	2	(0.9)
Fachhumangenetiker/Fachhumangenetikerin	28	(13.1)
interdisziplinäre Beratung (Konzil)	9	(4.2)
	131	61.2
<u>Beratung außerhalb</u>		
überweisender behandelnder Facharzt/Fachärztin für Frauenheilkunde	80	(37.4)
Sozialmedizinischer Dienst, Schwangerenkonfliktberatung, Pro Familia	3	(1.4)
	214	

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 3a
Schwangerschaftsabbruch/selektiver Fetoizid nach Befund

Trisomie 21 ¹⁾		sonstige numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien ¹⁾		neurale Anomalien ²⁾		autosomal-rezessive/dominante, X-chromosomal gekoppelte Erkrankung		sonstiger auffälliger Ultraschallbefund ³⁾		Σ
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
68	31.8	94	43.9	20	9.3	10	4.7	22	10.3	214

¹⁾ Befunde können mit auffälligen US-Befunden assoziiert sein

²⁾ Spina bifida aperta, Anencephalus, Arnold-Chiari-Syndrom, Dandy-Walker-Cyste, etc. Nur Befunde ohne assoziierte chromosomale Auffälligkeit

³⁾ ohne chromosomale Auffälligkeit

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 3b
Diagnose: Trisomie 21

Befund- datum	Schwanger- schaftsabbruch		Abort		Fortsetzung		Σ		Anteil an allen Abbrüchen
	n	%	n	%	n	%	n	%	
SSW¹⁾									
≤ 24+0	63	87.5 (92.6)	3	4.2 (100)	6	8.3 (66.7)	72	100 (90.0)	63/189 (33.3)
≥ 24+1	5	62.5 (7.4)	-		3	37.5 (33.3)	8	100 (10.0)	5/25 (20.0)
Σ	68	85.0 (100)	3	3.75 (100)	9	11.25 (100)	80	100 (100)	68/214 (31.8)

¹⁾ berechnet nach dem Datum der letzten Regel

Anteil an allen untersuchten Feten: 80/603 (13.3%)

Tabelle 3c
Diagnose: neurale Anomalien¹⁾

Befund- datum	Schwanger- schaftsabbruch		Abort ≤ 24+0		Perinatale Mortalität		Fortsetzung		Σ		Anteil an allen Abbrüchen
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
≤ 24+0	20	95.2	1	4.8	-		-		21		20/189 (10.6)
≥ 24+1	-		-		1		9		10		-
Σ	20	64.5	1	100	1	100	9	29	31	100	20/214 (9.3)

¹⁾ Spina bifida aperta, Anencephalus, Arnold-Chiari-Syndrom, Dandy-Walker-Cyste, etc. Nur Befunde ohne assoziierte chromosomale Auffälligkeit

²⁾ berechnet nach dem Datum der letzten Regel

Anteil an allen untersuchten Feten: 31/603 (5.1%)

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 3d

Diagnose: sonstige numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien

Befund- datum	Schwanger- schaftsabbruch		Abort ≤ 24+0		Perinatale Mortalität		Fortsetzung		Σ		Anteil an allen Abbrüchen
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
SSW¹⁾											
≤ 24+0	78	50 (83.0)	13	8.3 (100)	-		65	41.7 (97.0)	156	100 (87.6)	78/189 (41.3)
≥ 24+1	16	72.7 (17)	-		4	18.2 (100)	2	9.1 (3.0)	22	100 (12.4)	16/25 (20.0)
Σ	94	52.8 (100)	13	7.3 (100)	4	2.2 (100)	67	37.6 (100)	178	100 (100)	94/214 (43.9)

¹⁾ berechnet nach dem Datum der letzten Regel

Anteil an allen untersuchten Feten: 178/603 (29.5%)

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter

Tabelle 4

Zeitraum zwischen Befundmitteilung an Schwangere und Schwangerschaftsabbruch

Tage	Deutsche		Ausländerinnen		Σ	
	n	%	n	%	n	%
≤ 3	62	36.5	11	25	73	34.1
(davon ≤ 2)	(47)	(27.6)	(5)	(11.4)	(52)	(24.3)
4-10	80	47.0	21	47.7	101	47.2
11-20	19	11.2	7	15.9	26	12.1
21 und mehr	9	5.3	5	11.4	14	6.8
Σ	170	100	44	100	214	100
Range	0 - 34 Tage		0 - 43 Tage			

 χ^2 0.05

Quelle: I. Nippert, H. Neitzel, J. Schmidtke: Qualitäts- und Qualifikationssicherung im Rahmen genetischer Beratung und Diagnostik am Beispiel ausgesuchter Testverfahren - eine interdisziplinäre prospektive Untersuchung, 2005

© Jedwede weitere Verwendung der Daten nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Autoren und Projektleiter